

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. - Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones (C)

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115511- -00005-0000

Fecha: 2012-10-04 11:47:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

REF: Expediente No. 08-115.511
Patente de Invención: "COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN
AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO"
PCT: PCT/EP2007/003631
Clasificación Int.: A61K31/137, A61K31/192,
A61K31/196, A61P29/00
Titular: GRUNENTHAL GmbH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 12142 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 13 DE JULIO DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de GRUNENTHAL GMBH, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania.; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 12142, notificado por fijación en lista de 13 de julio de 2012, me permito:

Manifestar:

1.- En el informe emitido sobre la presente solicitud, se han formulado las observaciones que a continuación resumimos:

a. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 32 a 34 no es patentable de acuerdo con el Artículo citado.

- **Reivindicaciones relativas a un uso** (Art 14 D 486)

El uso de la reivindicación 30 y 31 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14

b. De la solicitud de Patente

Titulo

El titulo no corresponde con el objeto de la solicitud, por lo tanto se sugiere cambiar el titulo a **“COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO”**

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Las reivindicaciones no están redactadas con las siguientes estructuras: preámbulo-conector-parte característica. La redacción de estas reivindicaciones no cumple con la estructura, por tanto se sugiere que el solicitante aporte un nuevo juego de reivindicaciones que no tenga problemas de traducción o errores de digitación y que se ajuste a la estructura preámbulo-conector- parte característica.
- Las reivindicaciones 1 y 12 no son claras porque el término “droga antiinflamatoria no esferoidal”, para la abreviatura NSAID es incorrecto. Se sugiere corregir.
- Los términos “CARACTERIZADO” y “aniotica” son errores de traducción se sugiere corregir.
- Las reivindicaciones 1 y 12 corresponden a una combinación, se sugiere modificar las reivindicaciones y descripción para que concuerden.
- El segundo ingrediente de la composición de las reivindicaciones 1 y 12, se definen en términos en función y esto no es admisible.
- El término “opcionalmente” reivindicaciones 1, 12 19, 25 y 26 es impreciso, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- Los términos “teniendo un grupo que es capaz de formar una sal con el componente a” no son clara además no tienen soporte en la descripción.

- La reivindicación 29 abarca adicionalmente cafeína pero este fármaco no esta soportado en la descripción.
- La selección del grupo componente para las combinaciones definidas en las reivindicaciones 5, 6, 7, 8 y 9 no se encuentran totalmente soportadas por la descripción, puesto que solo incluyen AINES.

c. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 28/Abril/2006, y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

D1: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor, a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen

D2: Tapentadol HCl: Analgesic profile of a novel centrally active analgesic with a dual mode of action in animal models of nociception, inflammatory, and neuropathic pain.

d. Examen de Patentabilidad (Art 14 D 486)

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, llegaría al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión: La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad pero no cumple el requisito de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no mencionan características inventivas adicional tampoco se pueden considerar inventivas.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-115511

Página 4 de 8

2.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

a. Del título

Teniendo en cuenta la sugerencia del examinador se modifica el título de la patente así:

“COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO”

b. Reivindicaciones (Art 30 486. Art. 22 PCT)

Acompañamos a esta respuesta nuevo capítulo reivindicatorio. Se ha enmendado para que las reivindicaciones sean claras y concisas y se ajusten a lo dispuesto por la Decisión 486. Las enmiendas se realizaron teniendo en cuenta lo siguiente:

En la cláusula 1 se ha limitado la droga antiinflamatoria no esteroidea como lo usado en la prueba Randall-Selitto en ratas, lo que tiene sustento en los resultados de los análisis isobolográficos referidos a la interacción sinérgica significativa de tales NSAID y de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol.

En la reivindicación original 12 se ha limitado el componente ácido NSAID a Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno y (-)-ibuprofeno.

Además, la cláusula original 19 se ha limitado insertando la definición “en donde dicho enlace covalente se obtiene de los grupos carboxi de un NSAID seleccionado del grupo consistente de Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-Ibuprofeno e (-)-Ibuprofeno.

Respecto a la observación referente a la definición de la invención como “combinación”, se ha enmendado el pliego de modo que se defina como una “composición”.

Sobre la objeción a las cláusulas originales 1 y 12 por definir el segundo ingrediente por su función, se ha subsanado dicha observación indicando un listado de compuestos admisibles.

Además, todos los compuestos indicados como opcionales, se han removido de las cláusulas originales 1, 12, 19, 25 y 26, agregando las opcionalidades como cláusulas dependientes.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-115511

Página 5 de 8

Respecto a la objeción por la referencia a un enantiomero o un diastereoisomero, si bien el solicitante hace presente respetuosamente que en vista de la fórmula general (I), éstos términos serían claros para un experto en la materia, ha accedido a enmendar las reivindicaciones eliminando la opcionalidad de tal característica, e incorporando una cláusula dependiente (nueva reivindicación 25) limitando el alcance de los compuestos de fórmula (I) a compuestas como los definidos en la cláusula 4.

La objeción respecto a la cláusula original 12 se considera por superada en vista de la enmienda incorporada al limitar los antiinflamatorios a la lista de compuestos posibles.

Del mismo modo, tras la enmienda a la reivindicación original 19 se consideran por superadas las objeciones indicadas.

Por otra parte, las cláusulas originales que hacen referencia a una “forma de dosificación” han sido enmendadas como reivindicaciones de una “composición”.

Finalmente, respecto al rechazo que recae sobre las reivindicaciones originales 5, 6, 7, 8 y 9, el solicitante indica que las combinaciones farmacéuticas de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con Ibuprofeno, Diclofenaco, Ketoprofeno y Metamizol-Sódico fueron evaluadas en cuanto a su actividad farmacológica y todos demostraron una interacción sinérgica (o supra-aditiva) [ver las Tablas en la publicación internacional WO 2007/128412, en las páginas 21 y 22.

c. Examen de Patentabilidad

Nivel Inventivo

El examinador rechaza la presente invención por falta de actividad inventiva en vista de **D1** (Ta et al., Pain, vol. 111, Nos. 1-2, pp 13-21, 19 Abril de 2004) y **D2** (Tschentke et al., The Journal of Pain, vol. 7, No. 4, suplemento, p 26).

Al parecer, debido a que D1 describe el uso de AINEs para mejorar el efecto analgésico de inhibidores COX-2, habría sido evidente el uso de AINEs para modificar la actividad analgésica de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, considerado como un selectivo inhibidor de la COX-2 según se indica en el Concepto Técnico.

Respetuosamente manifestamos que no estamos de acuerdo con la posición del examinador.

Sorprendentemente, se hace presente que los inventores han encontrado que las combinaciones farmacéuticas de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y los AINEs, particularmente ibuprofeno, diclofenaco sódico, Ketoprofeno y metamizol sódico, mostraron un efecto sinérgico (supra-aditivo) (ver WO 2007/128412, páginas 21 y 22, tablas 1 y 2).

Es bien conocido por cualquier especialista en la técnica que dos fármacos pueden o no pueden interactuar entre sí tras su administración a un paciente. Si se produce una interacción, ésta puede ser negativa, por ejemplo, toxicidad. Sin embargo, la interacción también puede conducir a un efecto aditivo o incluso un efecto supra-aditivo.

Un efecto supra-aditivo se observa cuando los fármacos interactúan de una manera que mejora o magnifica uno o más de los efectos de estos fármacos.

En cualquier caso, el comportamiento global de una combinación de dos o más fármacos tras la administración a un paciente no se puede predecir de forma fiable a partir del comportamiento de sus componentes individuales. La capacidad de dos fármacos para mostrar un efecto supra-aditivo es determinada por sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y es una función, por ejemplo, de las características físico-químicas de los compuestos de los fármacos y sus modos de acción en el cuerpo del paciente. En consecuencia, es necesario realizar ensayos farmacológicos completos para evaluar si cierta combinación de fármacos muestra una interacción favorable y, posiblemente, un efecto supra-aditivo.

Una vez que se encuentra que una combinación de medicamentos es capaz de interactuar favorablemente con otros, se puede asumir por parte de los expertos en la técnica que el intercambio de uno de estos medicamentos por otro fármaco con similares propiedades físico-químicas, por ejemplo, una estructura molecular similar, y que ejerce sus efectos beneficiosos a través del mismo modo de acción, por ejemplo, a través del mismo tipo de receptor, también conducirá a una combinación de fármacos que muestre la misma interacción positiva después de la administración al paciente.

El documento D1 se refiere a un estudio comparativo de celecoxib, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, y naproxeno, un AINE, en el tratamiento de dolor de las articulaciones temporomandibulares. Sin embargo, como ya se hace evidente a partir del resumen de D1 [ver líneas 3 y 4], los pacientes recibieron 100 mg de celecoxib dos veces al día ó 500 mg de naproxeno dos veces al día o placebo. Contrariamente a la opinión del examinador los pacientes no fueron tratados con una combinación de celecoxib y naproxeno.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-115511

Pagina 7 de 8

Por su parte, **D2** describe en pocas palabras el perfil analgésico de tapentadol-HCl, es decir, de hidrocloruro de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y menciona entre otras cosas, una comparación con tramadol y morfina en diferentes modelos de dolor y usando diversas vías de administración. Sin embargo, dicha referencia (al contrario de la opinión del examinador) no describe el uso de tapentadol en combinación con otros analgésicos, tales como tramadol.

Así, teniendo en cuenta lo anterior, ninguna de las referencias citadas describe el uso de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con otro analgésico, y mucho menos con un AINE, tales como diclofenaco, diclofenaco sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, ketoprofeno, (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno.

Además, incluso si D1 divulgara una combinación de celecoxib y naproxeno, tal combinación no habría hecho que las combinaciones de la presente invención fuese obvias, debido a que, al contrario de lo indicado en el Concepto Técnico, el (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol no es un inhibidor de la ciclooxygenasa, y mucho menos un inhibidor selectivo de la COX-2.

Por lo tanto, no habría habido ningún incentivo para una persona experta en la técnica, y en vista de las referencias citadas **D1** y **D2**, para combinar un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con un componente AINE, tal como diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ketoprofeno, (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno, obteniendo de ese modo una combinación farmacéutica en donde los dos componentes muestran un efecto sinérgico.

Habiéndose superado los defectos formales de la solicitud original y demostrado el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad por la misma, solicito que, sobre la base de los argumentos expuestos y la nuevas reivindicaciones, se proceda a la concesión de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente consideramos que la presente solicitud de invención cumple con lo establecido en los artículos 16, 18 y 30 de la Decisión 486, es decir, la solicitud en estudio es una invención novedosa, tiene nivel inventivo y no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, es susceptible de aplicación industrial, por tanto cumple con los requisitos establecidos en nuestra legislación para que sea otorgado el privilegio de invención.

Anexo:

- i. Nuevo capítulo Reivindicatorio.
- ii. Nuevo capítulo descriptivo

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-115511

Pagina 8 de 8

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, además de lo manifestado anteriormente, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO UBUPROFENO O KETOPROFENO.

La presente invención se relaciona con una composición que abarca como
5 componentes (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1etil-2-metil-propil)-fenol y (b)
una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINESs); una sal
farmacéutica que abarca dichos componentes; un compuesto derivado de dichos
componentes; una formulación farmacéutica y una forma de dosis que abarca
10 dicha composición, sal o componente así como un método para tratar el dolor,
e.g., dolor agudo o crónico, en un mamífero caracterizado en que los
componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a
un mamífero, donde el componente (a) o (b) son administrados a un mamífero por
vía oral o por un medio deferente de administración.

15 El tratamiento de las condiciones de dolor agudo y crónico son extremadamente
importantes en medicina. En la actualidad una demanda adicional, no
exclusivamente bases ovoides, pero altamente efectivas en el tratamiento del
dolor. La urgente necesidad de acción para orientar al paciente y un tratamiento
útil de las condiciones de dolor, esto ha de entender el exitoso y satisfactorio
20 tratamiento del dolor para el paciente, está documentado en un gran número de
papeles científicos que han aparecido recientemente en el campo de aplicación de
analgésicos y un trabajo fundamental de investigación en nocicepción.

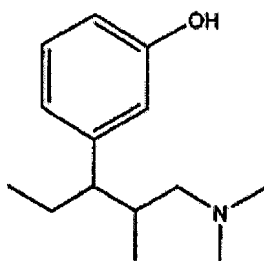
Si es que los analgésicos que son actualmente usados para el tratamiento del
25 dolor, por ejemplo ovoides NA- y 5HT inhibidores de recaptura, AINEs e
inhibidores COX, son analgésicamente efectivos, no obstante los efectos
secundarios a veces ocurren. WO 2004/047823 describe una composición de
sustancias que abarca ciertos analgésicos incluyendo compuestos 1-fenil-3-
dimetilamino-propano e inhibidores COX-II, que muestran efectos super aditivos
30 sobre la administración. Debido al efecto super aditivo de la dosis general y en
acuerdo el riesgo de efectos secundarios indeseables puede ser reducido.

Así, se trata de un objeto de la presente invención para encontrar más
combinaciones que sean adecuados para el tratamiento del dolor y que
35 preferiblemente exhiben un menor efecto secundario indeseable comparado con
componentes individuales, si se administra en dosis efectiva.

Se ha encontrado una composición farmacéutica que abarca (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y (b) al menos una droga antiinflamatoria no esteroidea (AINE) que exhibe efectos analgésicos. Si estos componentes están presentes en la composición en tal proporción de peso que un efecto sinérgico es observado después de la administración al paciente, la dosis total administrada puede ser menor, así como efectos secundarios indeseados pueden ocurrir.

En consecuencia, la presente invención se refiere a la composición que abarca como componentes,

(a) 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (I)



(I),

en forma de uno de estos estereoisómeros puros, en particular un enantiómero o un diastereoisómero, en racemato o en forma de mezcla de estereoisómeros, en enantiómeros particulares y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) Una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)

En un entorno de composición inactiva el componente (a) se selecciona de

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

(1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

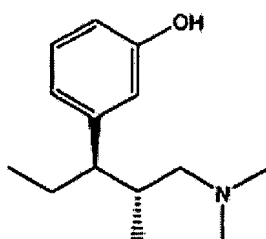
(1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

En otro entorno de composición inactiva el componente (a) se selecciona

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

5 Aún otro entorno de composición inactiva comprende

(a) El componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la fórmula (I')



(I')

10

O una adición de sal de ácido de ello y

15 (b) Una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)

El componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (I), su estero isómero y correspondiente sal del mismo así como métodos para su preparación son bien conocidos por ejemplo US 6,248,737 B1. La parte respectiva
20 de la descripción quedan incorporadas por referencia y forman parte de la presente divulgación.

La definición del componente (a) como se usa aquí incluye al compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y sus estero isómeros en cualquier forma
25 posible, por lo tanto, particularmente incluye solventes, adición de sal de ácido y solventes correspondientes y polimorfos de ello.

Si cualquier de los componentes, particularmente el componente (a) está presente como mezcla de enantiómeros, tal mezcla puede contener los enantiómeros en forma de racimo o no-racimo. La forma de no-racimo puede por ejemplo contener
30 los enantiómeros en una proporción de 60:40, 70:30, 80:20 ó 90:10.

El compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y sus estero isómeros en acuerdo con el componente (a) puede estar presente en la composición inventiva farmacéutica en forma de una adicción de sal de ácido, según el cual cualquier ácido apropiado capaz de formar sólo una adicción de sal puede ser usado.

La conversión del compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en una correspondiente adicción de sal mediante reacción con un ácido apropiado puede ser efectuada de la manera que saben los expertos en la materia. Ácidos apropiados se incluyen, pero no están limitados a ácido hidroclorehídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido metano sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido modélico, ácido fuma rico, ácido láctico. Ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspartico. La formación de sal es preferiblemente efectuada en un solvente, por ejemplo dietil éter, dosopropil éter, alquil acetato, acetona y/o 2-butanona, más aún, trimetilclorosilano en solución acuosa es también apropiado para la preparación de hidroclorehídricos.

Es sabido para aquellos expertos en la materia que la acción analgésica de los las drogas antiinflamatorias no-esteroidales (AINEs) es debido a la inhibición de la producción enzimático en la conversión de ácido ara clorhídrico derivado de lípidos de la membrana celular de las prostaglandinas y otros eicosanoides. COX existe en dos isoformas diferentes caracterizadas por diferentes expresiones de patrones. COX-I es constitutivamente expresado en muchas células del cuerpo y principalmente responsable para la producción de eicosanoides al servicio de las funciones fisiológicas normales. La expresión COX- II es inducida durante la inflamación y también COX-II se expresa en el sistema nervioso central.

El termino drogas antiinflamatorias no-esteroidales como se usa en este documento compuestos que muestran esencialmente al COX-I inhibidor específico selectivo COX-I o mezcla de inhibidores COX- I/II, así que esa selección de inhibidores no abarca COX-II. El termino drogas antiinflamatorias no-esteroidales del componente (b) como se usa en este documento incluye cualquier forma posible de estos AINEs, particularmente incluyen estero isómeros tales como enantiomeros, solventes, y solventes correspondientes y polimorfos de ellos. Por ejemplo, el termino ibuprofeno como es usado en este documento particularmente incluye sus mezclas racémicas, sus mezclas no racémicas y sus estero isómeros puros tales como (S)-(+)-ibuprofeno y el termino Diclofenaco como es usado en este documento puede particularmente incluir su sal de Diclofenaco de Sodio.

Drogas antiinflamatorias no-esteroidales, así como los procesos para su preparación son bien sabidos en la materia, por ejemplo de E.Frederichs et al

“Analgesics and Atipyretics” Ullmann’s Enciclopedia de Química Industrial, Sexta Edición, Wiley VCH Verlag GmbH, Alemania 2000, paginas 1-22 y H. Buschmann. T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, “Analgesics – From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application”, 2002, Part II, Wiley – VCH Verlag, Alemania.

Las partes respectivas de dicha descripción literaria son incorporadas por referencia y forman parte de la presente divulgación.

En un medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Acematacina, Ácido Acetilsalicílico, Bufexamaco, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diflunisal, Dipirona (Metamizol), Etenzamida, Etenofenamato, Ácido Flufenanico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Idometacina, Isoxicam, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketrolaco, Lonzolaco, Lormoxicam, Ácido Meclofenamico, Ácido Mefenamico, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Ácido Niflumico, Oxaprozina, Oxifenbutazona, fenilbutazona, Piroxicam, Propifenazona, Salicilamida, Sulindaco, Tenoxicam, Ácido Triaprofenico, SC560, Sulfasalazina y Toltelino.

En otro medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Acematacina, Ácido Acetilsalicílico, Bufexamaco, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diflunisal, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Etenzamida, Etenofenamato, Ácido Flufenanico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Idometacina, Isoxicam, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketrolaco, Lonzolaco, Lormoxicam, Ácido Meclofenamico, Ácido Mefenamico, Mofebutozona, Nabumetona, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Ácido Niflumico, Oxaprozina, Oxifenbutazona, Fenilbutazona, Piroxicam, Propifenazona, Salicilamida, Sulindaco, Tenoxicam, Ácido Triaprofenico, SC560, Sulfasalazina y Toltelino.

En todavía otro medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

En un nuevo medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

En otro medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Dapirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Ibuprofeno, Naproxeno, (+)-naproxeno y Ketoprofeno.

5

En todavía otro medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco e Ibuprofeno.

10 Todavía en otro medio de la composición inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Metamizol, Metamizol Sódico, Ketoprofeno, Naproxeno y (+)-Naproxeno.

Otros medios específicos de la presente invención son combinaciones que abarcan.

15

(a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Diclofenaco y

(a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Ibuprofeno.

20

Nuevos medios específicos de la presente invención son combinaciones seleccionadas de un grupo que abarca

(a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Diclofenaco Sódico,

25

(a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) (+)-Naproxeno,

30 (a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Ketoprofeno y

(a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Metamizol Sódico.

35

En el caso de Diclofenaco o Ibuprofeno forman parte de la composición inventiva, esta sustancia puede ser administrada en la usual dosis diaria.

Preferiblemente, la cantidad diaria de Diclofenaco administrado a un paciente es de 25 a 300 mg, particularmente preferiblemente la cantidad es 35 a 200 mg, aún más preferiblemente 50 a 150 mg.

Preferiblemente la cantidad diaria de Ibuprofeno a un paciente es 300 a 2400 mg, particularmente preferiblemente la cantidad es 350 a 1600 mg, aún más preferiblemente 400 a 1200 mg.

En el caso de (+)-Naproxeno, Ketoprofeno, o Metamizol Sódico forman parte de la composición inventiva, estas sustancias pueden ser administradas en su usual dosis diaria.

Preferiblemente, la cantidad diaria de (+)-Naproxeno administrada a un paciente es 1 a 250 mg, preferiblemente 5 a 200 mg.

Preferiblemente la cantidad diaria de Metamizol Sódico administrada a un paciente es 1 a 4500 mg, preferiblemente 5 a 4000 mg, (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol es preferiblemente administrado a un paciente en una dosis diaria de 25 a 1000 mg, particularmente preferiblemente en una dosis de 50 a 800 mg, más particularmente preferiblemente en una dosis de 100 a 600 mg.

En otro medio de la presente invención la composición inventiva puede contener componentes (a) y (b) esencialmente en una proporción equiefectiva.

En todavía un nuevo medio de la composición inventiva componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción de peso que la composición resultante puede ejercer un efecto cinagético sobre la administración al paciente. La proporción de peso adecuada puede ser determinada por un método bien sabido por aquellos expertos en la materia, e. g., mediante la prueba Randall – Selitto, descrito abajo.

Ambos componentes (a) y (b) pueden también estar presentes en la composición inventiva en proporciones que se desvían de la proporción equiefectiva. Por ejemplo cada uno de los componentes pueden estar presentes en un rango desde 1/5 de la cantidad equiefectiva a 5 veces la cantidad equiefectiva, preferiblemente 1/4 a 4, más preferiblemente 1/3 a 3, aún más preferiblemente 1/2 a 2 de la cantidad equiefectiva.

En otro medio de la presente invención componentes (a) y (b) pueden ser administrados en un régimen de dosis específica para tratar el dolor, por

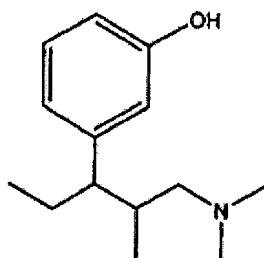
ejemplo dolor crónico o dolor agudo. Componentes (a) y (b) pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente uno del otro, en cada caso mediante la misma vía o diferentes vías de administración. Otro aspecto de la presente invención, es por lo tanto, un método para tratar el dolor, e. g., dolor agudo o crónico, caracterizados en esos componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) puede ser administrado antes o depuse del componente (b) y donde los componentes (a) y (b) son administrados a un mamífero mediante la misma vía o diferentes vías de administración. Vías aceptables de administración incluyen, pero no se limitan a administración oral. Intraperitoneal, transdermal, intratraqueal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutanea o rectal.

Algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas como Diclofenaco e Ibuprofeno tiene grupos aciditos como grupos carboxilos y pueden ser usados como tal para formar la adición de sal de ácido con el componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I), por la incorporación de ambos componentes (a) y (b) en una o en la misma sal.

Así, en otro medio de la presente invención la composición inventiva comprende a los componentes (a) y (b) en forma de sal formada desde estos dos componentes. Tal formación de sal puede ser parcial, i. e., la composición inventiva comprende a uno o a los dos componentes también en su forma no salina o la formación de sal puede esencialmente ser completada.

En consecuencia, en otro aspecto la presente invención se refiere a una sal formada desde

(a) al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I),



(I),

en forma de uno de estos estero isómeros puros, en particular un enantiomero o un diasteroisomero, en racimato 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) una o más drogas antiinflamatorias no esteroidales (AINEs) que tiene un grupo capaz de formar una sal con el componente (a).

En otro medio de la presente invención se refiere a una sal farmacéutica, donde el componente sal cationica es formado desde (a) el componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I) y el componente sal amionica es formado desde (b) una droga antiinflamatoria no esteroideal acida.

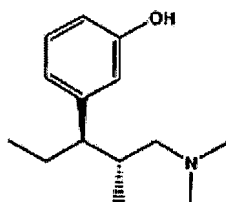
En un medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es seleccionado desde

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

Aún en otro medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es seleccionado desde

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo.

En un nuevo medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es el componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la fórmula (I')



(I').

Aún en un nuevo medio de la sal farmacéutica inventiva la droga antiinflamatoria no esteroïdal acida es seleccionada desde Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno y (+)-Naproxeno.

En otro medio de la sal farmacéutica inventiva la droga antiinflamatoria no esteroïdal acida es seleccionada desde un grupo comprendido por Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno y (+)-Naproxeno.

Medios particulares de la sal farmacéutica inventiva son la adición de sales formadas desde

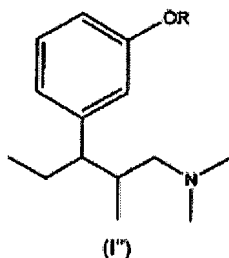
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y Diclofenaco
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e Ibuprofeno.

Nuevos medios particulares de la sal farmacéutica inventiva son la adición de sales formadas desde

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y (+)- Naproxeno
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e Ketoprofeno y
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e Metamizol y

El 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol compuesto del componente (a) y el AINES componente (b) también puede estar vinculado a otro por ejemplo mediante un vinculo covalente, Tal vinculo covalente puede por ejemplo ser obtenido del grupo hidroxilo fenólico del componente (a) y un grupo carboxilo de un AINES correspondiente al componente (b), donde un vinculo ester es obtenido.

En consecuencia, en todavía otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto general de la fórmula general (I'')



5

Donde R es un fragmento de una droga antiinflamatoria no esteroidea (AINE) esto de adjunta a un átomo de oxígeno mediante un enlace covalente.

10 en forma de uno de estos estero isómeros puros, en particular un enantiomero o un diastereoisomero, en racimato 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

15 En un medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de

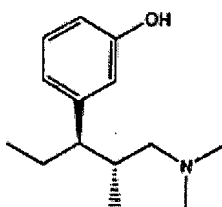
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
20 (1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

En otro medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de

25 (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

En todavía otro medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de el compuesto

30 (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')



(I').

En un nuevo medio el componente de la fórmula I'' una droga antiinflamatoria no esteroidea es seleccionada del Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Dypirona (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno y (+)-Naproxeno.

En otro medio En un nuevo medio el componente de la fórmula I'' una droga antiinflamatoria no esteroidea es seleccionada de un grupo compuesto de Diclofenaco, Dypirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno y (+)-Naproxeno.

Las combinaciones inventivas, las sales farmacéuticas inventivas así como también los compuestos inventivos de la fórmula (I'') son tóxicamente seguros y por lo tanto son adecuados para el tratamiento de mamíferos, particularmente humanos incluyendo lactantes, niños y adultos.

Así, en un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una composición inventiva que comprende a una composición inventiva como se describe en este documento y/o a una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un compuesto de la fórmula (I'') como se describe en este documento y uno o más agentes auxiliares.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una forma de dosis farmacéutica abarcando una composición inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un compuesto de la fórmula (I'') como se describe en este documento y uno o más agentes auxiliares.

En un medio la forma de dosis farmacéutica abarca adicionalmente cafeína.

En un medio, la forma de dosis farmacéutica es adecuada para ser administrada oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, transdermalmente,

intratraquealmente, intramuscularmente, intranasalmente, transmucosalmente, subcutáneamente o rectalmente.

Las fórmulaciones inventivas y formas de dosis pueden contener agentes auxiliares por ejemplo, transportadores, filtros, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de agentes auxiliares y de la cantidad de ellos mismos que va a ser usada depende, por ejemplo de cómo la droga va a ser administrada, e. g., oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, transdermalmente, intratraquealmente, intramuscularmente, intranasalmente o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, de las membranas mucosas o para el ojo.

Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son cualquier sustancia conocida para una persona experta en la materia usualmente para la preparación de fórmulaciones galénicas.

Ejemplos de agentes auxiliares incluyen, pero no están limitados a: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa micro cristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa, celulosa acetato, laca, alcohol cetílico, polivinilo pirrolidona, parafina, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estereato de magnesio, esterato de zinc, estereato de glicerol, sulfato lauril de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soya, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno, polipropileno de esteres de ácidos grasos, sorbitán de esteres de ácidos grasos, ácido sorbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido titánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicón, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolina, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Fórmulaciones farmacéuticas (formas de dosis) en la forma de tabletas, tabletas efervescentes, tabletas masticables, grageas, capsulas, gotas, jugos o jarabes son, por ejemplo adecuadas para la administración oral. Fórmulaciones farmacéuticas orales pueden también estar en la forma de multipartículas, tales como, gránulos, pellets, esferas, cristales y cosas por el estilo, comprimidas dentro de una tableta, llenando una capsula, llenando un sachet o suspendido en un

medio líquido adecuado. Fórmulaciones farmacéuticas orales también pueden estar equipadas con una cubierta entérica.

5 Fórmulaciones farmacéuticas que son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalativa incluyen, pero no están limitadas a soluciones suspensiones, preparaciones secas de fácil reconstitución y aerosoles.

Supositorios son una formulación farmacéutica adecuada para la administración rectal.

10 Fórmulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche con la adición de un agente que promueva la penetración en la piel, son ejemplos adecuados de formulaciones para la administración percutánea.

15 Uno o los dos componentes (a) y (b) y/o la sal farmacéutica inventiva y/o el compuesto inventivo de la fórmula (I'') puede estar presente en la formulación farmacéutica inventiva al menos parcialmente en forma de liberación controlada. Más aún, cualquier liberación controlada/liberación inmediata de dichos componentes pueden también estar presente en la formulación farmacéutica inventiva. Por ejemplo, uno o los dos componentes pueden ser liberados desde las
20 formulaciones inventivas con cierto retazo, e. g., si se administra oralmente, rectalmente o percutáneamente. Tales formulaciones son particularmente usadas para preparaciones de "una vez al día" o "dos veces al día", que sólo tienen que ser tomadas una vez al día, dos veces al día respectivamente. Materiales de liberación controlada adecuados son bien conocidos por aquellas personas
25 expertas en la materia.

La formulación farmacéutica inventiva puede ser producida usando materiales, medios, dispositivos y procesos que en el estado de la técnica de formulaciones farmacéuticas, como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical
30 Sciences", A. R. Gennaro (ed), edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 al 93.

Con el fin de obtener una formulación farmacéutica sólida, como una tableta, por ejemplo de la composición farmacéutica puede ser granulada con un transportador
35 farmacéutico, por ejemplo ingredientes de tabletas convencionales tales como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estereato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticas adecuadas y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua con el fin de formar una composición sólida que contenga a los componentes en

- una distribución homogénea. El termino “distribución homogénea” es tomado para hacer saber que los componentes están distribuidos uniformemente en la composición total, por lo que dicha composición puede ser fácilmente dividida en igualmente efectivas formas de dosis unitaria, así como tabletas, píldoras o capsulas. La composición solida es luego dividida en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras de la composición farmacéutica en acuerdo con la invención pueden también estar recubiertas o compuestas de diferentes maneras, con el fin de proveer una forma de dosis con una liberación controlada.
- Si uno de los componentes, e. g., componente (b), es para ser liberado antes que el otro componente, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de anticipación, fórmulaciones farmacéuticas que tengan un perfil de liberación correspondiente pueden ser preparadas. Un ejemplo de tal fórmula es un sistema que impulsa la liberación osmóticamente para lograr un retraso en la liberación del componente (a) mediante un recubrimiento que contenga en sí al componente (b) que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos una parte y preferiblemente todo, de la superficie del sistema de liberación, preferiblemente aquellas partes que estarán en contacto con el medio de liberación es/son semipermeable, preferiblemente equipada con un recubrimiento semipermeable, así la superficie(s) es/son permeable a un medio de liberación , pero sustancialmente preferiblemente completamente impermeable al ingrediente activo, componente (a), la superficie(s) y/o el recubrimiento comprende al menos una abertura para la liberación del ingrediente activo, componente (a). Más aún precisamente esa/esas superficie(s) que está/están en contacto con el medio de liberación se proporciona con un contenido recubierto y liberara al otro componente, componente (b). Esto es preferiblemente tomado en el sentido de un sistema en forma de tableta que comprende una liberación abierta, un núcleo osmótico de la composición farmacéutica, una membrana semipermeable y una porción de polímero que ejerza presión sobre la hinchazón. Un ejemplo adecuado para este tipo de sistema es un sistema distribuido por ALZA Corporation, USA bajo los nombres registrados de ORO®, en particular el OROS® Push-Pull™ System, el OROS® Push-Pull™ Delayed System, el OROS® Multi - Layer Push-Pull™ System, el OROS® Push-Stick System y también en casos específicos el L-OROS™.

Medios y ejemplos del sistema de liberación impulsada osmóticamente son por ejemplo divulgadas en US patent 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008, todos

aquellos respectivos contenidos que son incorporados en este documento por la referencia y forman parte de la divulgación de la presente invención.

Un nuevo ejemplo de una formulación farmacéutica adecuada es el gel-matriz, tal como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo, bajo TimeRX). Ejemplos adecuados están se presentan en US patents 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 todos aquellos respectivos contenidos que son incorporados en este documento por la referencia y forman parte de la divulgación de la presente invención.

Particularmente adecuada es la formulación matriz retardada, con una distribución inhomogenea de la formulación farmacéuticamente activa, donde por ejemplo el componente (b) puede ser distribuido en la región externa (la porción que entra en contacto con el medio de liberación más rápidamente) de la matriz y el otro componente (a) está distribuido dentro de la matriz. En contacto con el medio de liberación la capa exterior de la matriz inicialmente (y rápidamente) hincha y primero libera los componentes AINES, seguido por la significativamente (más) retardada de liberación del componente (a). Ejemplos de una matriz adecuada incluye matrices con 1 a 80% del peso de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Un nuevo ejemplo de una matriz adecuada puede ser puede inferirse desde US 4.389.393, el respectivo contenido de aquello incorporado en este documento serán incorporados por referencia y formaran parte de la divulgación de la presente invención.

La cantidad de la composición farmacéuticamente inventiva activa, sal o compuestos que serán administradas al paciente puede variar dependiendo de diferentes factores bien sabidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo el peso del paciente o la severidad de la enfermedad.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere al uso de una composición inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere al uso de una composición inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se

describe en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde el dolor se selecciona desde el dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.

5

Aún en otro aspecto la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para un mamífero.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un humano que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para un mamífero, donde el dolor es seleccionado del dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.

Métodos Farmacológicos:

A. Prueba Randall-Selitto en ratas

25

Las proporciones de peso de los componentes (a) y (b) que dará lugar a un efecto súper-aditivo (efecto cinegético) de la composición inventiva farmacéutica puede ser determinada mediante la prueba de Randall y Selitto, como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409 a 419, donde es un modelo para el dolor inflamatorio. La parte respectiva de la literatura es incorporada a este documento por la referencia y forma parte de la presente divulgación.

Por medio de inyección de 0.1 ml de suspensión de Carregenina ventralmente en la pata posterior de una rata, un edema es inducido en donde el dolor es generado 4 horas después continuamente por un aumento de presión, con un sello (2mm de diámetro de la punta). La actividad antinociceptiva y antiparalgesica de la sustancia de prueba es determinada en diferentes puntos en un tiempo después de la administración de la sustancia. El valor que se determine y, al mismo tiempo

también el punto final de la prueba del dolor es la presión a la que la reacción de vocalización ocurre en la rata. El máximo porcentaje de efecto posible (%MPE) es calculado. La máxima presión del sello es 250 g. El tamaño del grupo es n=10.

- 5 El análisis de los resultados con respecto a efecto súper-aditivo de la composición inventiva farmacéutica abarca los componentes (a) y (b) es llevada a cabo mediante una comparación estática de un aditivo teórico valor - ED_{50} es experimentalmente, valor - ED_{50} de una llamada composición de proporción fija (análisis isobolográfico en acuerdo con Tallarida JT, Porreca F, and Cowan A. Statical análisis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989; 45:947-961).

La interacción de estudios presentados en este documento fueron realizados usando dosis efectivas de los dos componentes, calculadas por la proporción del respectivo valores - ED_{50} de los componentes administrados solos.

15

A.

- La ruta de aplicación fue intravenosa (i.v.) para (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (A) e intraperitoneal (i.p.) para NAIDs Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno. Cuando A fue aplicado solo, el máximo efecto fue registrado a los 15 min. p. appl. (punto de tiempo de la primera medida) y un valor - ED_{50} de 1.878 (1.694-2.065)mg/kg i.v fue calculado. Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno inducidos por una dosis-dependiente del efecto analgésico con un valor - ED_{50} de 145.4 (134.4 – 154.6) ó 139.1 (128.3 – 148.9) mg/kg i.p. respectivamente alcanzando el máximo efecto 30 min. P. appl.

- En acuerdo con sus respectivos puntos de tiempo del máximo efecto (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol fue aplicado a los 15 min. y Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno 30 min. antes del punto de tiempo de la medida de la interacción de los experimentos (i.e. Diclofenaco- Sódico o Ibuprofeno fue aplicado 15 min. antes (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol respectivamente). Así el punto de tiempo de ED_{50} el cálculo de la composición corresponde al punto de tiempo del máximo efecto del respectivo componente. Los análisis isobolográficos revelan que los valores - ED_{50} experimentales de las combinaciones fueron significativamente menores que los respectivos valores - ED_{50} teóricos. Así, estudios combinados demuestran una interacción sinérgica significativa de (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con Diclofenaco -Sódico e Ibuprofeno.

Los resultados de los análisis isobolográficos están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 1:

- 5 Los valores - ED₅₀ experimentales de Diclofenaco – Sódico, A e Ibuprofeno y análisis isobolográficos de la interacción entre A con Diclofenaco – Sódico o Ibuprofeno respectivamente.

Sustancia ED ₅₀ (mg/kg) (intervalo de confianza)	A	Ibuprofeno	Diclofenaco- Sódico	ED ₅₀ Teórico de la composición	ED ₅₀ Experimental de la composición	Interacción
A + Ibuprofeno	1,878 (1,694- 2,065)*	139,1 (128,3- 148,9)	-	70,45(66,16- 74,74)	35,51(31,46- 39,54)	super- aditivo (p<0,0001)
A + Diclofenaco- Sódico	1,878 (1,694- 2,065)*	-	145,4 (134,4- 154,6)	73,64(69,24- 78,04)	36,00(30,58- 40,63)	super- aditivo (p<0,0001)

- 10 *: Grupo de sustancias – singles con A para las dos combinaciones
P: Nivel de significancia estática

B.

- 15 La ruta de aplicación fue intravenosa (i.v.) para (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (A) e intraperitoneal (i.p.) para NAIDs (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico. Cuando A fue aplicado solo, el máximo efecto fue registrado a los 15 min. p. appl. (punto de tiempo de la primera medida) y un valor -ED₅₀ de 1.88 (1.70-2.07)mg/kg i.v fue calculado, el (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico inducidos por una dosis-dependiente del efecto
- 20 analgésico con un valor - ED₅₀ de 164 (158 – 169), 224(210-237) y 88.1 (77.5 – 98.3) mg/kg i.p. respectivamente alcanzando el máximo efecto 45 min p. appl. En acuerdo con sus respectivos puntos de tiempo del máximo efecto (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol fue aplicado a los 15 min. y (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico 30 min. antes del punto de tiempo de la medida

de la interacción de los experimentos (i.e. (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico fue aplicado 15 min. antes (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol respectivamente). Así el punto de tiempo de ED₅₀ el cálculo de la composición corresponde al punto de tiempo del máximo efecto del respectivo componente. Los estudios de las combinaciones demuestran una interacción sinérgica significativa del (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con ambos AINEs Ketoprofeno y Metamizol – Sódico y una interacción aditiva de (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y Naproxeno.

Los resultados del análisis isobolográfico están resumidos en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

Los valores - ED₅₀ experimentales de A (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico y análisis isobolográficos de la interacción entre A con (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico respectivamente.

Sustancia ED50 (mg/kg) (intervalo de confianza)	A	(+)- Naproxeno	Ketoprofeno	Metamizol Sódico	ED50 Teórico de la composición	ED50 Experimental de la composición
A + (+)- Naproxeno	1,878 (1,70- 2,07)*	164(159- 169)	-		82,6(78,3- 86,9)	79,3(72,4- 87,0) 1)
A + Ketoprofeno	1,878 (1,70- 2,07)*	-	224 (210- 237)	-	113(106- 119)	91,4(82,9- 99,9) 2)
A + Metamizol Sódico	1,878 (1,70- 2,07)*	-	-	88,1(77,5- 98,3)	45,0(41,06- 48,4)	38,08(35,3- 41,9) 2)

1) Interacción aditiva (p< 0.001)

2) Interacción super – aditiva (p< 0.001)

*: Grupo de sustancias – singles con A para las dos combinaciones

P: Nivel de significancia estática

La proporción de A y (+)-Naproxeno usada en el experimento fue 1:87.3, la proporción de A y Ketoprofeno 1:119 y la proporción de A y Matamizol – Sódico fue 1:46.9.

- 5 Los siguientes ejemplos intentan de clarificar la invención sin restringir el objetivo de la invención para estos ejemplos.

Ejemplos:

10 **1. Preparación de 4-butil-1,2-difenilpirazolidina-3,5diona con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)**

3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (250 mg) fue disuelta mientras la calentaban en el menos etanol posible. 4-butil-1,2-difenilpirazolidina-
15 3,5diona Fenilbutazona, 339 mg) fue disuelta en H₂O/etanol bajo calor. Las soluciones fueron mezcladas, calentadas para refluir por 12 horas y permitiendo que se enfriaran a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue removido al vacio y el residuo fue secado por congelación para obtener un solido blanco (589 mg).

20

2. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-3-benzoilfenil)propanoato

Ácido 2-(3-benzoilofenil) propanico (Ketoprofeno, 1,04 g, 4.275 mmol) fue disuelto
25 en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloreometano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el
30 filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (2,16 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

35 **3. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-2fluorobifenil-4-il)propanoato**

Ácido 2-(2-Fluorobifenil-4-il) propanico (Flurbiprofeno, 1.04 g, 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en diclorometano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhídrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacío para obtener un sólido blanco (2,13 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

4. Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)

4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (Piroxicam, 302 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (220 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 24 horas a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue secado liofilización para obtener un aceite incoloro (517 mg).

5. Preparación de (2R, 3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio con 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoato (1:1)

Ácido 2-(2-Fluorobifenil-4-il) propanico (Flurbiprofeno, 220 mg, 0,903 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (220 mg, 0.903 mmol) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 13 horas a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue secado para obtener una espuma (450 mg).

6. Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (Isoxican, 667 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (600 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 24 horas a temperatura

ambiente. El solvente fue removido al vacio y el residuo fue secado liofilización para obtener un solido (650 mg).

7. Preparación de (2R, 3R)-3-(3-hidroxiifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio con 2-(3-benzoilfenil)propanoato (1:1)

Ácido 2-(3-benzoilfenil) propanico (Ketoprofeno, 575 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante revuelta a rt por una hora, calentada a 40° C por 4 horas y llevada a frio a temperatura ambiente por toda la noche. El solvente fue removido al vacio y el residuo fue secado liofilización para obtener un solido (740 mg).

8. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol 2-(3-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato

Ácido 2-(3-(2,6-Diclorofenilamino) fenil) acético (Diclofenaco, 761 mg 2,57 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (27,6 mg, 0.23 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (600 mg, 2,71 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (759 mg, 3.79 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidroclohidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.40 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

9. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(1-(clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il)acetato

Ácido 2-(1-(clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il) acético (indometazin, 1.53 g, 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el

filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO_3 (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.84 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

5

10. Preparación de (S)-3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(6-metozinaftaleno-2-il)propanoato

10 Ácido (S)- 2-(6-metozinaftaleno-2-il) propanoico ((S)-(+)-Naproxeno, 0.98 g 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0°C y diciclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron
15 agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0°C , continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO_3 (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.54 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico
20 convencional.

11. Preparación de (2S)-3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

25 Ácido (R)- 2-(4-isobutilfenil) propanonoico (Ibuprofeno, 881 mg, 4.275mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0°C y diciclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15
30 min a 0°C , continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO_3 (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (2.0 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

35

12. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

Ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico (Ibuprofeno, 881 mg, 4.275mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloreometano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.54 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

13. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol 2-acetoxybenzoato

2-(Clorocarbonil) fenil acetato (10 g, 50 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (4.4 g, 19.9 mmol) en diclorometano (40 ml) fueron revueltos a temperatura ambiente durante toda una noche. El solvente fue removido al vacio y metiletilcetona. (40 ml), H₂O (0.4 ml) trimetilclorosilano (2.8 ml) y terbutieter fueron agregados. El solvente fue removido al vacio y se formó una precipitación que fue filtrada afuera. El filtrado fue reducido de nuevo para obtener un solido blanco (4.0 g).

14. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol ((1,5-demetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il)metil)amino)metano sulfato

Sodio ((1,5-demetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il) metil) amino) metano sulfato (Dipirona (Metamizol), 260.6 g, 0.77 mmol) fue disuelta en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y enfriada a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacio y se adhirió acetona y el precipitado resultante fue filtrado afuera para obtener un solido blanco (0.3 g).

15. Preparación de 3-(3-hodroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-acetoxibenzoato

Ácido 2-acetoxibenzoico (405 mg, 2.5 mmol) fue disuelto en agua. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue disuelta en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones fueron mezcladas juntas y

calentadas hasta refluir por 4 horas. El solvente fue removido al vacio para obtener u solido blanco (0.85 g).

16. Preparación de 3-(3-hodroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-(6-metoxinaftaleno-2-il)propanoato

Ácido 2-(6-metoxinaftaleno-2-il) propanoico (Naproxeno, 518.1 mg, 2.25 mmol) fue disuelto en agua. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue disuelta en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones fueron mezcladas juntas y calentadas hasta refluir por 7 horas. El solvente fue removido al vacio para obtener un aceite incoloro que fue disuelto en una pequeña cantidad de acetona y hexano. Después enfriado a 4° C se forma un precipitado que es filtrado afuera.

17. Preparación de 2(R)-3-(3-hodroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio (R)-2-(4-isobutilfenil)propanoato

Ácido (R)-2-(4-isobutilfenil) propanoico (464 mg, 2.25 mmol) fue disuelto en acetona (1.7 ml) y calentado a 40° C por 10 minutos. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue agregada, la mezcla reactiva fue calentada a 40° C por 6 horas y enfriada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue reducido al vacio y enfriado a 4° C el precipitado formado fue filtrado para obtener el producto deseado (350 mg).

18. Preparación de 3-(3-hodroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-(1-(2,6-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il)acetato

Diclofenaco (267.6 mg, 0.9 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (200 mg, 0.9 mmol) fue disuelta en acetona (0.7 ml) calentándose a 40° C toda la noche. El solvente fue removido al vacio, acetona fue agregada de nuevo y la mezcla reactiva fue llevada a cristalización toda la noche a 4° C. Precipitado de A fue formado que fue filtrado afuera y secado para obtener el producto deseado (125 mg).

Ejemplos de formas de dosis farmacéuticas

19. Tableta comprende Diclofenaco-Sódico y (2R,1R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol

Tabletas comprenden (1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-mrtl-propil)-fenol y Diclofenaco-Sódico son fabricadas en la forma tabletas de tres capas con el fin de prevenir la formación de forma formada de una sal de dicho componente.

5

Las capas de las multicapas de tabletas en acuerdo con la invención son primero producidas individualmente. Para este propósito la capa comprende (2R, 1R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol clorhidrato que fue preparado por la mezcla de los componentes juntos con celulosa micro cristalina, dióxido de silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. La separación de la capa fue preparada por la mezcla de celulosa micro cristalina, dióxido de silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. La capa que contiene Diclofenaco-Sódico fue preparada por la mezcla de Diclofenaco-Sódico micronizado, celulosa micro cristalina, dióxido de silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. Las dos capas juntas que contienen la sustancia activa con la capa interpuesta para separar fueron luego comprimidas en un paso para formar una tableta de tres capas que tiene un diámetro de 12 mm. Para este propósito la cantidad de capas sucesivas fueron respectivamente, ligeramente comprimidas en una maquina de tabletización excéntrico.

Composición de Tableta de 3 capas.

1ª capa	250 mg
(1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-mrtl-propil)-fenol	100.00 mg
Celulosa Micro cristalina (Avecel PH 101, FMC)	145.00 mg
Dióxido de silicona altamente disperso (Aerisil, Degusta)	2.50 mg
Magnesio estereato	2.50 mg
Capa de separación:	100 mg
Celulosa Micro cristalina (Avecel PH 101, FMC)	98.00 mg
Dioxido de silicona altamente disperso (Aerisil, Degusta)	1.00 mg
Magnesio estereato	1.00 mg

35

3ª capa:	50.00 mg
Celulosa Micro cristalina (Avecel PH 101, FMC)	195.00 mg
5 Dioxido de silicona altamente disperso (Aerisil, Degusta)	2.50 mg
Magnesio estereato	2.50 mg
Total	600.00 mg

10

20. Preparación de una capsula que comprende (1R,2R)-1-(dimetilamino - 1-etil-2-mrtl-propil)-fenol y Ketoprofeno

Composición

15 Ketoprofeno	1000 g
(1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-mrtl-propil)-fenol	500 g
Celulosa Micro cristalina	500 g
Lactosa Mono hidrato	475 g
Magnesio estereato	25 g

20

Todos los componentes son tamizados por un tamiz a 1 mm, mezclados en un mezclador de caída y llenando dentro de l tamaño 1 de capsulas de gelatina con un peso lleno de 250 mg.

25 21. Preparación de una capsula que comprende (1R,2R)-1-(dimetilamino - 1-etil-2-mrtl-propil)-fenol e ibuprofeno

Composición

Ibuprofeno	2000 g
30 (1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-mrtl-propil)-fenol	500 g
Lactosa Mono hidrato	450 g
Celulosa Micro cristalina	1500 g
Almidón glicolato sódico	500 g
Magnesio estereato	50 g

35

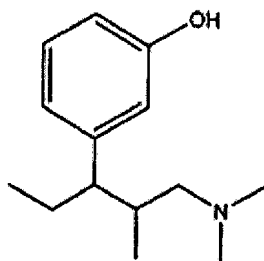
Todos los componentes son tamizados por un tamiz a 1 mm, mezclados en un mezclador de caída y comprimidos en una tableta Korsch EK0 prensado dentro de tabletas de 12 mm de diámetro y con un peso de 500 mg.

Reivindicaciones:

1. Una composición CARACTERIZADA porque comprende como componente(s):

5

- (a) al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I),



(I),

10

y

15

- (b) una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) seleccionadas del grupo consistente en Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol-sódico, Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno.

20

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque el componente (a) es seleccionado desde

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
(1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

25

y cualquier mezcla del mismo.

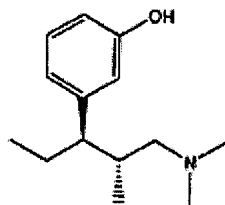
30

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA porque el componente (a) es seleccionado desde

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y
(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

·
·
·
·
y cualquier mezcla del mismo

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 , CARACTERIZADA porque el componente (a) es un compuesto (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')



(I').

o una adición de sal de ácido del mismo, donde la adición de la sal de ácido de hidrocloreuro es preferida.

5. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA en que el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Ibuprofeno, Metamizol, Metamizol Sódico y Ketoprofeno.

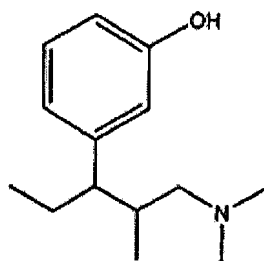
6. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA en que el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico e Ibuprofeno.

7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA, porque los componentes (a) y (b) son presentados como una sal formada desde estos dos componentes.

8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO, en que los componentes (a) y (b) son presentados en tal proporción de peso que la composición puede ejercer un efecto sinérgico sobre la administración a un paciente.

9. Composición CARACTERIZADA porque comprende una sal farmacéutica formada a partir de

(a) al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I),



(I),

y

(b) una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) seleccionadas del grupo consistente de Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno. (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno.

10. Una sal farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA, porque el componente (a) es seleccionado desde:

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

(1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,

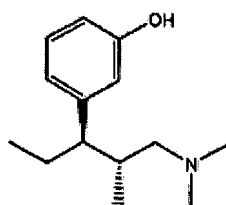
(1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

11. Una sal farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA, porque el componente (a) es seleccionado desde:

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y

(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo.

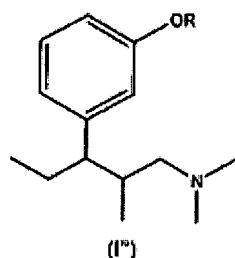
12. Una sal farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 10 o 11, CARACTERIZADA, porque el componente (a) es el componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')



(I').

13. Una sal farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, CARACTERIZADA porque la droga acida antiinflamatoria no esteroideal es seleccionada desde Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno y Ketoprofeno.

14. Compuesto CARACTERIZADO porque la fórmula general (I'') contiene



(I'')

donde R es un fragmento de una droga antiinflamatoria no esteroideal (AINES) esto de adjunta a un átomo de oxigeno mediante un enlace covalente;

donde dicho enlace covalente se obtiene del grupo carboxi de un AINES seleccionado del grupo consistente de Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-Ibuprofeno e (-)-Ibuprofeno.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO en que es derivado desde

- (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

y cualquier mezcla del mismo.

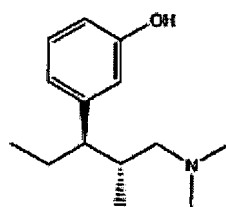
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO en que es un derivado de

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y

(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

y cualquier mezcla del mismo.

17. Un compuesto en acuerdo con la reivindicación 15 o 16, CARACTERIZADO porque es derivado desde el componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la fórmula (I')



(I').

18. Un compuesto en acuerdo con cualquier reivindicación 14 a 17, CARACTERIZADO en que se deriva desde una droga acida antiinflamatoria no esteroidea seleccionada desde Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, y Ketoprofeno.

19. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA por que abarca una composición en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 8 y/o una sal farmacéutica en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 y/o un componente de la fórmula (I'') en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18.

20. Una composición CARACTERIZADA por que abarca una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o una sal farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 y/o un compuesto de la fórmula (I'') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18.

21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque es adecuado para administración oral, intravenoso, intraperitoneal,

intradermal, intratraqueal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutáneo o rectal.

5 **22.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, CARACTERIZADO en que uno o los dos componentes (a) y (b) están presentes en forma de liberación controlada y/o la sal farmacéutica está presente en forma de liberación controlada y/o el componente de la fórmula (I'') está presente en forma de liberación controlada.

10 **23.** Una composición en acuerdo con la reivindicación 20 a 22, CARACTERIZADO en que abarca adicionalmente cafeína.

15 **24.** Una composición CARACTERIZADO en que el componente (a) y (b) de la composición son administrados simultáneamente o secuencialmente, en donde el componente (a) puede ser administrado antes o después del componente (b) y en donde los componentes (a) o (b) son administrados por cualquiera o la misma vía de administración.

20 **25.** Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 ó 14, CARACTERIZADA porque el componente (a) es (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol.

25 **26.** Una composición de acuerdo a las reivindicaciones 19 ó 20, CARACTERIZADA por que además comprende uno o más agentes auxiliares.