

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de julio de 2015 (09.07.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/101693 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/135 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01) A61P 23/02 (2006.01)

E-01010 Vitoria-Gasteiz (Álava) (ES). **AGUILERA CELORRIO, Luciano**; C. Donostia - San Sebastián, E-01010 Vitoria-Gasteiz (Álava) (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2014/071001

(74) **Mandatario:** FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo; Pº de la Habana 9-11, E-28036 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:

31 de diciembre de 2014 (31.12.2014)

(81) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201331945

31 de diciembre de 2013 (31.12.2013)

ES

(71) **Solicitantes:** **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD** [ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **ADMINISTRACIÓN GENERAL DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EUSKADI** [ES/ES]; C. Donostia - San Sebastián, E-01010 Vitoria-Gasteiz (Álava) (ES).

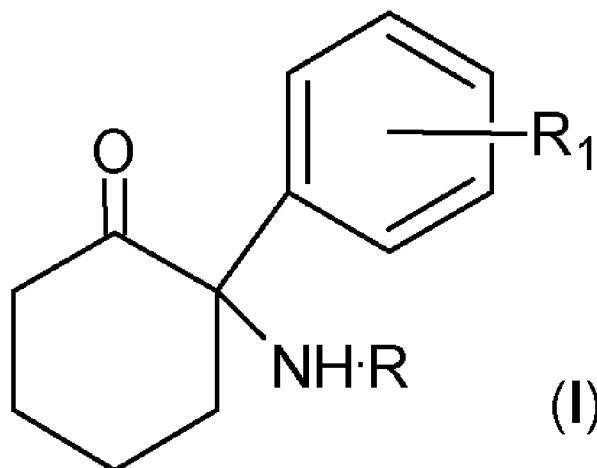
(84) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Inventores:** **CORTIÑAS SÁENZ, Manuel**; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **ALFÉREZ GARCÍA, Inmaculada**; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **VEGA SALVADOR, Ana**; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **MENOYO ALONSO, Miren Beatriz**; C. Donostia - San Sebastián,

[Continúa en la página siguiente]

(54) **Title:** COMBINED PREPARATIONS AND COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF OROPHARYNGEAL PAIN

(54) **Título :** COMPOSICIONES Y PREPARACIONES COMBINADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ALGIAS OROFARÍNGEAS



(57) **Abstract:** The invention relates to a composition and/or a kit for the preparation thereof and/or a combined preparation comprising a free base or any of the pharmaceutically acceptable salts thereof, in which the free base has formula (I), (in which R₁ is selected from the list consisting of hydrogen, chlorine, bromine, methyl, methoxy and hydroxy and R is an alkyl radical having one or two carbon atoms), and an opioid antagonist of the peripheral mu receptors. The invention also relates to the composition, kit and/or combined preparation for use in the treatment of oral mucositis and pain associated with oral mucositis.

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a una composición, y/o a un kit para su preparación y/o

[Continúa en la página siguiente]



WO 2015/101693 A1



Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

a una preparación combinada que comprende una base libre o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I): (donde R₁ se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono) y un antagonista opioide de los receptores mu periféricos. La invención también comprende 10 la composición, kit y/o preparación combinada de la presente invención para su uso en el tratamiento de la mucositis oral y del dolor asociado a la mucositis oral.

COMPOSICIONES Y PREPARACIONES COMBINADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ALGIAS OROFARÍNGEAS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se encuentra dentro del campo de la Medicina y la Farmacia, y se refiere a una composición y/o a una preparación combinada que comprende arilcicloalquilaminas, estructuralmente relacionadas con las ciclidinas, como la eticiclidina, fenciclidina, rolíciclidina y tenociclidina, y opiáceos sintéticos para el tratamiento de la mucositis oral y del dolor asociado a la mucositis oral. Particularmente, se refiere a composiciones que comprenden ketamina y meperidina y a preparaciones combinadas de ketamina y meperidina, para el tratamiento del dolor, particularmente, para el tratamiento del dolor asociado a la mucositis oral y para el tratamiento de la mucositis oral.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La mucositis oral eritematosa y ulcerativa es una complicación oral de la terapia de pacientes con cáncer, que se caracteriza por poseer una alta prevalencia, gran comorbilidad asociada y para la cual no existe un tratamiento efectivo.

La mucositis oral o estomatitis se caracteriza por una reacción inflamatoria que afecta a las mucosas de todo el tracto digestivo y supone uno de los principales efectos adversos de la quimioterapia, la radioterapia y de los trasplantes de médula ósea. El término mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales, desde la orolabial hasta la anogenital, como consecuencia del tratamiento quimio y radioterápico. La mucositis oral o estomatitis se produce en un porcentaje que oscila entre un 30% y un 50% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia y hasta en el 90% de los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral, principalmente si la dosis excede los 4.000-6.000 cGy. Hasta el 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan esta entidad. Hasta un 97% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y un 100% de los sometidos a radioterapia fraccionada durante un tiempo prolongado desarrollan esta enfermedad. En resumen, hasta un 40% de los

pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia desarrollan mucositis oral clínica.

La co-morbilidad de estas complicaciones orales es alta, ya que este problema dificulta enormemente el tratamiento del cáncer. En numerosas ocasiones, los pacientes necesitan ingreso hospitalario, empleo de sondas nasogástricas, uso de opioides, etc. En ocasiones, una complicación añadida es que los pacientes desarrollan infecciones asociadas a cuidados de la salud y, lo más grave, se puede llegar a interrumpir el tratamiento radioterápico o quimioterapéutico contra el cáncer. En algunas ocasiones, esta complicación puede incluso llegar a ser mortal.

La etiopatogenia de la mucositis oral se desarrolla por un mecanismo de toxicidad directa por una disminución de la renovación de la línea basal epitelial y por una toxicidad indirecta debido al efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre la médula ósea.

La patofisiología de la mucositis se puede dividir en 5 fases: una fase de inicio, una fase de generación de mensajes, una fase de señalización y amplificación, una fase de ulceración, y una fase de curación. La fase de inicio ocurre debido a la formación de radicales libres causados por la quimio o radioterapia, los cuales dañan el ADN celular. Esto conlleva la producción de factores de transcripción celular como el NF- κ B (factor nuclear Kappa-B), que desencadena una mayor producción de citocinas inflamatorias, marcando el inicio de la fase de ulceración. Las principales citocinas inflamatorias implicadas son la IL-1, IL-6 y el TNF-alfa. Durante la fase de curación, la zona de la úlcera atrae a las células epiteliales que comienzan el proceso de re-epitelización de la lesión.

Las consecuencias de esta entidad son que pueden disminuir de una forma importante la calidad de vida del paciente oncológico debido al dolor, la malnutrición asociada, retraso en la administración del tratamiento oncológico, un aumento de la estancia hospitalaria y, en algunos pacientes, el aumento del riesgo de infecciones potencialmente mortales.

El dolor en el paciente con cáncer es de una alta prevalencia. El dolor es un aspecto

esencial de la enfermedad oncológica que debe ser tratado como tal y su abordaje terapéutico debe ser considerado como una prioridad tan importante como la enfermedad subyacente, ya que el dolor y las crisis de dolor no controladas, pueden llegar a ser tan devastadoras como la propia enfermedad oncológica.

El dolor asociado a la mucositis oral se ha reportado como uno de los peores síntomas por los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia contra el cáncer de cabeza y cuello (Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, *et al.* 2002. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: The patient's perspective. *Cancer Nurs*, 25:468-9). Una adecuada gestión del dolor es imprescindible para garantizar resultados positivos para los pacientes con mucositis. La mucositis inducida por el tratamiento contra el cáncer causa dolor agudo, que es el resultado de desprendimiento del epitelio, inflamación de la mucosa, y ulceración (Camp-Sorrell D. 2000. Chemotherapy: toxicity management. In: Yarbrow CH, Frogge MH, Goodman M, *et al.* (eds). *Cancer nursing*). La lesión tisular activa los receptores nociceptivos creando dolor, que se resuelve con el daño a los tejidos subyacentes (Debra J Harris 2006. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2(3):251–258).

El grado de mucositis en función de la gravedad de cuadro se expone a continuación.

Tabla 1. Clasificación del grado de mucositis (*World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. 1979; 15-22*)

La	GRADO.	SÍNTOMAS.
	Grado 0.	No.
	Grado I.	Eritema.
	Grado II.	Eritema, úlceras sin odinofagia a sólidos.
	Grado III.	Eritema, úlceras sin odinofagia a líquidos.
	Grado IV.	Eritema, úlceras con odinofagia a líquidos. (Necesidad nutrición parenteral o enteral).
	Grado V.	Exitus letalis.

duración clínica depende de la etiología del cuadro, y así la mucositis oral postquimioterapia posee un curso de 2-4 semanas. La mucositis ocasionada por

radioterapia por lo regular dura de 6 a 8 semanas. No existe un tratamiento sintomático de esta patología altamente efectivo. Actualmente, el tratamiento se basa en una dieta rica en proteínas con una abundante ingesta hídrica (2-3 litros/día) y una estricta higiene oral. De vital importancia es asegurar el aporte nutricional, siendo necesario en los casos de mucositis grave la colocación de una sonda nasogástrica para nutrición enteral o comenzar con nutrición parenteral.

El tratamiento analgésico convencional se basa en la administración de sulfato de morfina tópico y lidocaína tópica, complementándose con crioterapia. En los casos de mucositis graves (Grado 3-4) que cursan con severo dolor, es necesario el uso de analgésicos opiáceos vía oral (morfina, oxicodona, tapentadol, etc). Si no se tolera vía oral, opciones de tratamiento son fentanilo o buprenorfina transdérmicos. Los medicamentos tipo AINEs que afectan la adhesión plaquetaria, alteran la mucosa gástrica y son potencialmente nefrotóxicos se contraindican.

Los enjuagues disponibles en el mercado se pueden clasificar como:

- Enjuagues suaves: Formuladas con soluciones salinas al 0,9% y/o soluciones bicarbonatadas de sodio. Su mecanismo de actuación es por un aumento de la lubricación oral y estimulación de las glándulas salivales. Sin efecto analgésico.
- Enjuagues revestidores de mucosa: Suelen constar de maltodextrina, polivinilpirolidona y hialuronato sódico, los cuales crean una película sobre la superficie de la mucosa y la protege de los efectos directos de alimentos, líquidos y saliva. Su efecto analgésico es muy moderado y de un carácter temporal.
- Enjuagues de lidocaína viscosa al 2%: Empleados en casos de dolor que no cede con analgésicos convencionales. Su efecto dura poco tiempo y su aplicación debe repetirse con frecuencia.

El manejo de la mucositis oral es complejo y representa un reto terapéutico. En la Unidad de Dolor Crónico del Hospital Torrecárdenas de Almería, desde hace varios años se emplean diversos tratamientos tópicos para dolores de difícil control. Estos tratamientos tópicos tienen la ventaja de controlar localmente el dolor minimizando los efectos secundarios sistémicos. Así, se han ensayado varios agentes administrados en

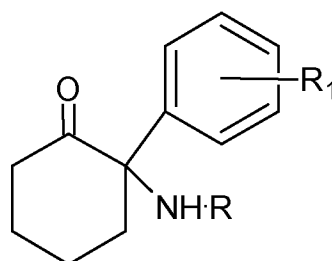
enjuague en la cavidad oral para el tratamiento del dolor orofaríngeo, como anestésicos locales, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, opiáceos, bloqueantes de receptores tipo *N*-Metil-D-Aspartato (NMDA), agentes antimicrobianos o combinaciones de éstos. Los resultados han sido generalmente limitados debidos, sobre todo, a la corta duración del alivio del dolor obtenido. Los receptores tipo NMDA se hallan ampliamente repartidos por el sistema nervioso y la administración a nivel periférico de diversos fármacos antagonistas de los receptores NMDA poseen diversas acciones antiinflamatorias y antinociceptivas.

Sin embargo, aún no se ha encontrado un fármaco, o una combinación de fármacos, que permita un tratamiento efectivo de la mucositis y el dolor asociado a la misma, evitando el empleo de opiáceos mayores y minimizando los efectos secundarios. Es necesario, por tanto, encontrar tratamientos alternativos para la mucositis y el dolor asociado a la mucositis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende:

- a) una base libre o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I):



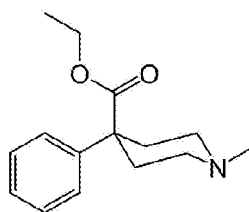
donde R₁ se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono; y

b) un antagonista opioide de los receptores mu periféricos.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el antagonista opioide se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de la presente invención R_1 es cloro, y R es un alquilo de un átomo de carbono. Preferiblemente, la base libre de la composición de la presente invención es ketamina donde dicha ketamina puede estar presente en dicha composición en su forma racémica (*RS*)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como cualquiera de sus isómeros R o S.

En otra realización más preferida de la presente invención, el agonista opioide de los receptores mu periféricos es meperidina (petidina), de fórmula (II):



Fórmula (II)

Preferiblemente, en la composición de la presente invención la base libre es ketamina y el agonista opioide de los receptores mu periféricos es meperidina (petidina). Más preferiblemente, la composición es una composición farmacéutica.

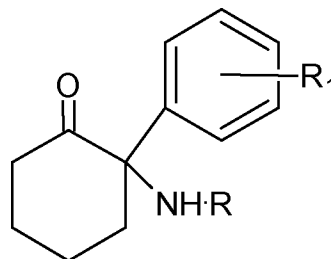
En otra realización preferida de la presente invención, la composición comprende además otro principio activo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una composición donde los componentes a) y b) se encuentran yuxtapuestos, en forma de preparación combinada.

En otra realización preferida de la presente invención, la composición o la preparación combinada es una composición farmacéutica o una preparación combinada farmacéutica.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende dos componentes:

- a) Componente A: una base libre o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I):



Fórmula (I):

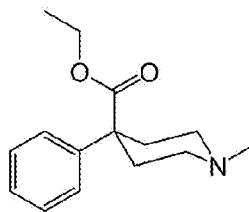
donde R₁ se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono; y

- b) Componente B: un antagonista opioide de los receptores mu periféricos.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el antagonista opioide se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida del segundo aspecto de la presente invención R_1 es cloro, y R es un alquilo de un átomo de carbono. Preferiblemente, la base libre de la preparación combinada de la presente invención es ketamina o (RS)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona.

En otra realización más preferida de la presente invención, el agonista opioide de los receptores mu periféricos es meperidina (petidina), de fórmula (II):



Fórmula (II)

Preferiblemente, en la preparación combinada de la presente invención la base libre es ketamina y el agonista opioide de los receptores mu periféricos es meperidina (petidina).

En otra realización preferida de la presente invención, la preparación combinada comprende además otro principio activo.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición de la invención o los componentes a) y/o b) de la preparación combinada de la invención.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende:

- a. El compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona denominado Ketamina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b. el antagonista opioide de los receptores mu periféricos meperidina (petidina) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso vía tópica en el tratamiento del dolor.

En una realización preferida del cuarto aspecto de la invención, la composición se utiliza por vía tópica en el tratamiento de algias orofaríngeas o algias orofaciales, preferiblemente neoplasias orofaciales.

En otra realización preferida del cuarto aspecto de la invención, la composición se utiliza por vía tópica en la cavidad bucofaringea en el tratamiento de algias orofaríngeas o algias orofaciales.

En otra realización preferida del cuarto aspecto de la invención, la composición se utiliza por vía tópica en la cavidad bucofaringea en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la realización de enjuagues bucales, en el tratamiento de algias orofaríngeas o algias orofaciales.

En otra realización preferida del cuarto aspecto de la invención, la composición se utiliza por vía tópica en la cavidad bucofaringea en forma de una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo farmacéuticamente aceptable adecuado para la realización de enjuagues bucales, en el tratamiento de algias orofaríngeas o algias orofaciales.

En aún otra realización preferida del cuarto aspecto de la invención, las algias orofaríngeas se seleccionan de la lista que consiste en el dolor asociado a la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia, la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo, el síndrome de la boca ardiente o urente, el dolor asociado al postoperatorio de adeno-amigdalectomía y el dolor oncológico causado por neoplasias cabeza-cuello.

Además, un quinto aspecto de la invención se refiere a la composición, la preparación combinada o la forma farmacéutica de la presente invención en forma de solución oral. Preferiblemente, la base libre es ketamina y el agonista opioide de los receptores mu periféricos es meperidina. Preferiblemente, la ketamina se encuentra en una dosis de 0,5 – 1 mg/Kg de paciente. Preferiblemente la ketamina se encuentra en una concentración de 0,5 a 30 mg/mL, preferiblemente 10 a 20 mg/mL, preferiblemente 0,5 a 20 mg/mL, preferiblemente 5 a 20 mg/mL, más preferiblemente 5 a 15 mg/mL, más

preferiblemente en una concentración de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente en una concentración de 9 a 11 mg/mL, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL.

En una realización de la presente invención, la solución oral comprende meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo en una concentración de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente en una concentración de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente en una concentración de 4 a 6 mg/mL, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

Por ejemplo, la solución oral de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 5 a 20 mg/mL y meperidina en una concentración de 5 a 20 mg/mL.

Por ejemplo, la solución oral de la presente invención comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL y meperidina en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

La forma farmacéutica de la presente invención puede presentarse además en forma de enjuague bucal, colutorio, gargarismo, elixir, etc.

La forma farmacéutica de la presente invención (por ejemplo, la solución oral de la presente invención, el enjuague de la presente invención o el colutorio de la presente invención) se formula preferiblemente con un jarabe simple y/o con Ora-Sweet®.

Además, la forma farmacéutica de la presente invención puede comprender otros componentes, aditivos o principios activos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende ketamina en una concentración de 0,5 a 30 mg/ml, de 20 a 30 mg/ml (en particular aproximadamente 25 mg/ml), de 0,5 a 20 mg/ml, de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 7 a 13 mg/mL y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/ml, preferiblemente

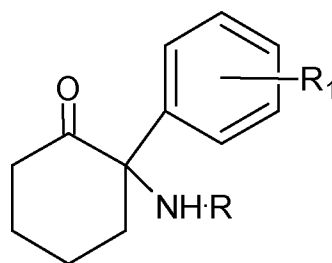
de 2 a 8 mg/mL. Preferiblemente la solución oral se formula con jarabe simple y/o con Ora-Sweet®.

La presente invención también se refiere a una forma farmacéutica que comprende ketamina en una concentración de 9 a 11 mg/mL, como por ejemplo aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 4 a 6 mg/mL, como por ejemplo aproximadamente 5 mg/mL. Preferiblemente la solución oral se formula con jarabe simple y/o con Ora-Sweet®.

Una realización preferida del quinto aspecto de la invención se refiere a cualquiera de las formas farmacéuticas de dicho aspecto para cualquiera de los usos descritos en el cuarto aspecto de la invención.

Además, un sexto aspecto de la presente invención proporciona un kit para la preparación de una composición que comprende:

a) un envase que comprende una base libre o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I):



Fórmula (I):

donde R_1 se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono;

b) un envase que comprende un antagonista opioide de los receptores mu periféricos.

Preferiblemente, el antagonista opioide se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina,

nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones; y, opcionalmente,

c) un envase que comprende un vehículo para jarabes orales, donde preferiblemente dicho vehículo comprende 70% de sacarosa, 6% de glicerina, 5% de sorbitol, menos de 1% de sacarina sódica, goma xantana y aroma, 0.03% de metilparabeno, 0.008% de propilparabeno, 0.1% de sorbato de potasio y agua purificada (c.s.p.).

Preferiblemente, los componentes a) y b) de sexto aspecto de la invención son los descritos en la composición del cuarto aspecto de la invención.

Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición, de la preparación combinada, de la forma farmacéutica o del kit de la presente invención en la elaboración de un medicamento, preferiblemente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la mucositis oral y/o para el tratamiento del dolor asociado a la mucositis oral y/o para el tratamiento de lesiones orales secundarias a la progresión tumoral y los cuadros de neuralgias asociados. En particular en el tratamiento de las algias descritas en el cuarto aspecto de la invención.

Alternativamente, la invención se refiere a la composición, la preparación combinada, la forma farmacéutica o el kit de la presente invención para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso en el tratamiento de la mucositis oral y/o del dolor asociado a la mucositis oral y/o en el tratamiento de lesiones orales secundarias a la progresión tumoral y los cuadros de neuralgias asociados. En particular en el tratamiento de las algias descritas en el cuarto aspecto de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes durante el periodo de seguimiento y las causas de exclusión.

Figura 2. Medición del dolor y episodios de dolor irruptivo mediante una escala visual analógica (EVA) en función del tratamiento con enjuagues del clorhidrato de ketamina (KTM) versus enjuagues del clorhidrato de ketamina (KTM) y meperidina (KTM+ MEPER) respecto al dolor basal al ingreso en la Unidad.

Figura 3. Medición del dolor mediante escala visual analógica (EVA) en función del tratamiento con enjuagues del clorhidrato de ketamina (KTM) versus enjuagues del clorhidrato de ketamina (KTM) y ketamina-meperidina (KTM+ MEPER). * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Figura 4. Clorhidrato de ketamina y meperidina en jeringa (10 mg/mL y 5 mg/mL) para administración en enjuagues.

Figura 5. Intensidad del dolor mediante una escala Visual Analógica (EVA), comparación entre grupos durante la primera semana postamigdalectomía. Grupo KTM-MEP: Grupo Ketamina y Meperidina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

COMPOSICIONES DE LA INVENCION

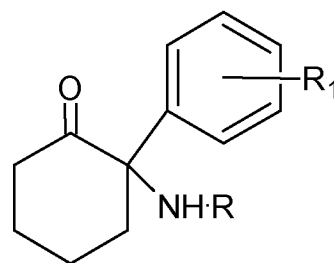
La presente invención proporciona una composición y una terapia combinada que disminuye el consumo de otros cócteles de fármacos empleados en el tratamiento del dolor, y que es útil en el tratamiento de las algias orofaríngeas, como por ejemplo el dolor asociado a la mucositis oral, evitando o minimizando los efectos secundarios de otros tratamientos.

Los autores de la presente invención describen el uso de enjuagues de diversas sustancias opiáceas y antagonistas de los receptores NMDA como una opción altamente efectiva para el tratamiento de las algias orofaríngeas rebeldes frente a los tratamientos convencionales sin efectos analgésicos sistémicos.

De esta forma, los autores de la presente invención describen como la combinación dual de ambos fármacos a nivel tópico conlleva un cese de la sobrestimulación de receptores NMDA y de los receptores opiáceos tipo mu $[\mu]$, que modifica a su vez toda la cascada de eventos de fenómenos inflamatorios e hiperalgésicos derivados de la activación de segundos mensajeros tipo protein quinasas, receptores de magnesio y calcio. La alteración de los niveles de calcio conlleva a su vez una activación de diversas protein quinasas, producción de óxido nítrico sintetasa y superóxido mitocondrial, que en parte son las encargadas de la estimulación de las enzimas sintetasas primordiales en los fenómenos de respiración mitocondrial y apoptosis celular. Por tanto, su empleo conlleva tanto una mejora de los estados de dolor como una disminución de la duración de los cuadros de diversas algias orofaríngeas, tal y como la mucositis oral.

Por tanto, un primer aspecto se refiere a una composición, de ahora en adelante de la invención, que comprende:

a) una base o cualquiera de sus sales, ésteres, éteres, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos, derivados o análogos farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I)

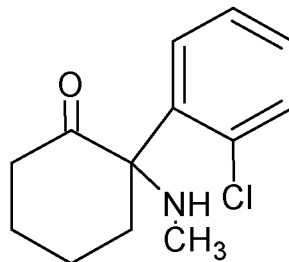


Fórmula (I)

Donde R_1 se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono, y

b) un antagonista opioide de los receptores mu $[\mu]$ periféricos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la presente invención, la base libre como componente a) de la composición de la presente invención es la ketamina, de nombre IUPAC 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona, número CAS 6740-88-1, y fórmula (III):



Fórmula (III)

o cualquiera de sus sales, ésteres, éteres, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones. Se hace notar que la presente invención incluye tanto la forma racémica de la ketamina como cualquiera de sus isómeros, en particular la presente invención incluye el isómero S-(+) Ketamina.

En una realización de la presente invención la base libre es clorohidrato de ketamina.

La ketamina una droga disociativa con potencial alucinógeno, derivada de la fenciclidina, utilizada originalmente en medicina por sus propiedades analgésicas y sobre todo, anestésicas. Farmacológicamente, se clasifica como un antagonista del receptor NMDA. También interactúa con receptores muscarínicos, cascadas algésicas descendientes monoaminérgicas y canales de calcio voltaje dependientes.

Los receptores NMDA o NMDAr (de *N*-metil-D-aspartato) son receptores ionotrópicos de glutamato, un neurotransmisor, que actúan como componentes prioritarios en la plasticidad neuronal y memoria. El receptor de NMDA pertenece a una familia de receptores ionotrópicos del aminoácido activador glutamato y se caracteriza por una alta afinidad por el glutamato, una alta conductancia unitaria, una elevada permeabilidad al calcio y por un bloqueo dependiente de voltaje por iones de magnesio (Zito K and Scheuss V. (2009) NMDA Receptor Function and Physiological Modulation.

In: Encyclopedia of Neuroscience (Squire LR, ed), volume 6, pp. 1157-1164. Oxford: Academic Press).

La ketamina se utiliza en medicina como anestésico, generalmente en inyección intravenosa o intramuscular. Los efectos anestésicos disociativos de la ketamina también se han aplicado para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Smith FJ (SAJAA 2007;13(2)) revisa el empleo de ketamina y morfina en pacientes con cáncer. Slatkin NE *et al.* (Pain Med. 2003;4(3):298-303) expone la problemática actual por la falta de terapias con buenos resultados, así como la alta morbilidad y mortalidad del cuadro y los costes asociados a los sistemas nacionales de salud.

En una realización de la presente invención, el agonista opioide de los receptores μ [mu] periféricos se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización de la invención, el componente b) de la composición de la presente invención es un agonista opioide de uno o más receptores opioides. Por ejemplo, es un agonista opioide de los receptores μ y κ . Por ejemplo, es un agonista opioide de los receptores μ , δ y κ .

Por ejemplo, el componente b) de la composición de la presente invención es también un agonista opioide de los receptores κ . El opioide κ es uno de los cinco receptores relacionados que unen los componentes tipo opio en el cerebro y son responsables por mediación de los efectos de esos componentes. Estos efectos incluyen alteraciones de la percepción del dolor, de la consciencia, del control motor y del humor.

Agonistas opioides de la presente invención incluyen, pero no se limitan a dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, alfentanilo,

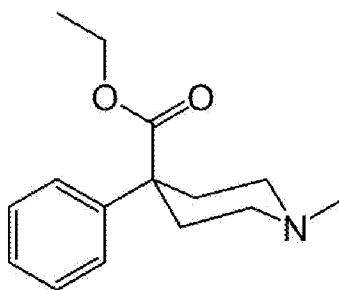
buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol o derivados de los mismos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos. En una realización preferida de la presente invención, el agonista opioide de la composición de la invención es meperidina, derivados de la misma o sales de la misma.

Todos los compuestos de la presente invención (incluyendo por lo tanto cualquiera de los componentes a) o b) de la presente invención, anteriormente descritos, como por ejemplo la ketamina y/o la meperidina) incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas y profármacos, incluyendo pero no limitado a sales carboxílicas, sales de adición de amino ácidos, ésteres, amidas, y profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, con una relación beneficio / riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas de ion híbrido (zwitterionic forms, en inglés), cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. El término "sales" hace referencia a las sales de adición de ácido relativamente inocuas, inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Ejemplos representativos de dichas sales incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato mesilato, glucoheptonato, lactobsonate, laurilsulfonato, y similares. Éstas pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y amonio como, así como amonio inocuo, amonio cuaternario, y cationes de amina incluyendo, pero no limitado a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares (véase por ejemplo, Berge S.M, *et al*, "Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci., 1977;66:1-19, el contenido del cual se incorpora en la presente solicitud por referencia).

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Una discusión detallada de profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados aquí por referencia.

Los opioides ejercen su acción a través de la unión a receptores específicos que se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC, así como en el aparato digestivo, sistema cardiovascular, endocrino, etc. Se han descrito cinco tipos diferentes de receptores opioides: mu, kappa, delta, sigma y épsilon; cada uno con diferentes efectos y localizaciones. Los receptores opioides conocidos forman parte de la familia de receptores asociados a proteínas G (Howard Fields, 2004, Nature Reviews, Neuroscience, 5:565-575).

Preferiblemente, el agonista opioide que comprende la composición de la presente invención es la meperidina o petidina, de fórmula (II):



Fórmula (II)

o cualquiera de sus sales, ésteres, éteres, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

La meperidina actúa como agonista sobre los receptores mu [μ], delta y sobre todo kappa, además de poseer propiedades anestésicos locales. Este fármaco es diez veces menos potente que la morfina, pero es algo más liposoluble, y su inicio de acción

es más rápido. Se absorbe bien por todas las vías, con una biodisponibilidad oral alrededor del 50%.

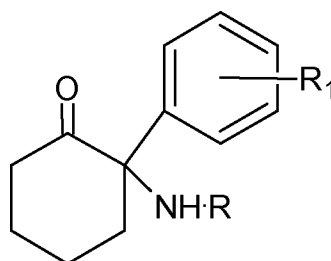
En una realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende ketamina y meperidina, o cualquiera de sus sales farmacológicamente aceptables.

En una realización preferida de la invención, la composición o la preparación combinada de la presente invención es una composición farmacéutica. En otra realización preferida, la composición además comprende otro principio activo.

PREPARACIÓN COMBINADA DE LA INVENCION

Otro aspecto de la invención se refiere a una preparación combinada que comprende:

a) una base libre o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I)



Fórmula (I)

donde R₁ se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxil, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono, y

b) un antagonista opioide de los receptores mu periféricos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, R₁ es cloro, y R es un alquilo de un átomo de carbono. En otra una realización preferida de este aspecto de la invención, la base libre es 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona, también

llamada ketamina o cualquiera de sus sales, ésteres, éteres, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones. Se hace notar que la presente invención incluye tanto la forma racémica de la ketamina como cualquiera de sus isómeros, en particular la presente invención incluye el isómero S-(+) Ketamina.

En otra realización preferida, el antagonista opioide de los receptores mu periféricos se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización particular, el opiáceo sintético es la meperidina o petidina, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de la presente invención, la preparación combinada de la invención comprende ketamina y meperidina, y/o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Debe enfatizarse que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición verdadera, para poder encontrarse disponibles para su aplicación combinada, separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

FORMA FARMACÉUTICA DE LA INVENCION

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición de la invención, la preparación combinada de la invención, cualquiera de los componentes a) o b) de la

preparación combinada de la invención, o simultáneamente, los componentes a) y b) de la preparación combinada de la invención.

De acuerdo con la presente invención, la forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento. Ejemplos de formas farmacéuticas líquidas pueden ser soluciones (soluciones orales), aguas aromáticas, jarabes, elixires, colutorios, enjuagues bucales, pociones, mucílagos, emulsiones, suspensiones, colirios, lociones, tinturas, extractos fluidos, inyecciones, gargarismos, etc.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención descritos anteriormente junto a un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su administración, los compuestos se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y / o alcohol polivinílico. Alternativamente los compuestos de esta invención se pueden disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulos, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto, y / o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica de la invención comprende ketamina y meperidina, y/o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica o cualquiera de los componentes a) o b) de la preparación combinada de la invención, o ambos, se formula como una solución oral. En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica o cualquiera de los componentes a) o b) de la preparación combinada de la invención, o ambos, se formula como un enjuague. En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica o cualquiera de los componentes a) o b) de la preparación combinada de la invención, o ambos, se formula como un colutorio. En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica o cualquiera de los componentes a) o b) de la preparación combinada de la invención, o ambos, se formula como un gargarismo.

En el contexto de la presente invención, un enjuague se entiende como un líquido que sirve para enjuagarse, es decir, para limpiar la boca y la dentadura.

En el contexto de la presente invención, un colutorio se entiende como un enjuague medicinal.

En el contexto de la presente invención, un gargarismo se entiende como un líquido que sirve para hacer gárgaras, es decir, mantener el líquido en la garganta, con la boca hacia arriba, sin tragarlo y expulsando el aire, lo cual produce un ruido semejante al del agua en ebullición.

En una realización de la presente invención la solución oral de la invención, el enjuague, el colutorio y/o el gargarismo de la invención comprende keratina y meperidina, y/ o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo que comprende ketamina en una dosis de 0,3 a 1 mg/Kg del paciente, y preferiblemente, de 0,5 a 0,7 mg/Kg del paciente y más preferiblemente 0,6 mg/Kg del paciente.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica de la invención comprende ketamina en una concentración de 0,5 a 30 mg/mL, como por ejemplo

aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 22, 25, 27 y 30 mg/mL. Preferiblemente, la forma farmacéutica de la invención comprende ketamina en una concentración de 5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 20 a 30 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL. Aún más preferiblemente la forma farmacéutica de la invención comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL. Se hace notar que la concentración de ketamina dependerá del tipo de dolencia a tratar (ver las distintas concentraciones de la combinación Ketamina-Meperidina utilizadas en los ejemplos de la presente invención).

La forma farmacéutica de la presente invención, como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo se formula preferiblemente con un vehículo estándar como un jarabe simple. Un jarabe simple en el contexto de la presente invención se entiende como una preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45 % *m/m*. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos. Cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo apropiado que permita medir el volumen prescrito.

Jarabe simple según la Real *Farmacopea* Española IX Edición:

Sacarosa.....640 g

Agua.....360 g

Fórmula patrón

Principio activo.....x%

Sacarosa.....45-65 %

Agua purificada.....c.s.p.

En función de cada formulación pueden formar partes de la preparación otros componentes como: conservantes, correctores del sabor, aromas, etc.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención

comprende Ora-Sweet®. Ora-Sweet® es un vehículo para jarabes orales, libre de glucosa y de alcohol, adecuado especialmente para preparaciones pediátricas y geriátricas. Una pequeña cantidad de sacarina sódica le da dulzura. La goma xantana, la glicerina y el sorbitol contribuyen tanto a la textura como a las buenas características de flujo. Contiene agentes saborizantes para aumentar la palatabilidad. Se almacena a un pH ligeramente ácido para ayudar a disminuir la degradación de los principios activos a través de la oxidación.

La composición de este vehículo para jarabes orales comprende:

- Sacarosa.....70%
- Glicerina.....6%
- Sorbitol.....5%
- Otros ingredientes presentes en cantidades menores al 1% y considerados y generalmente reconocidos como seguros para el consumo oral (sacarina sódica, goma xantana y aroma. Se tampona con ácido cítrico y citrato de sodio. También tiene metilparabeno (0.03%), propilparabeno (0.008%), y sorbato de potasio (0.1%)).
- Agua purificada.....c.s.p (c.s.p. (cantidad suficiente para), "cantidad suficiente para" completar la cantidad total de la presentación).

Además, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención puede comprender otros aditivos como conservantes, aromas, edulcorantes, espesantes, etc.

En una realización preferida, este aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo, que comprende jarabe simple y/o Ora-Sweet®, y ketamina en una concentración de entre 0,5 a 30 mg/mL, como por ejemplo aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 22, 27 y 30 mg/mL, Preferiblemente, la forma farmacéutica de la invención comprende ketamina en una concentración de 5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 20 a 30 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL. Aún más preferiblemente la forma farmacéutica de

la invención comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL.

Preferiblemente, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende Ora-Sweet® (vehículo para jarabes orales comprende:

-Sacarosa.....70%

-Glicerina.....6%

-Sorbitol.....5%

-Otros ingredientes presentes en cantidades menores al 1% y considerados y generalmente reconocidos como seguros para el consumo oral (sacarina sódica, goma xantana y aroma. Se tampona con ácido cítrico y citrato de sodio. También tiene metilparabeno (0.03%), propilparabeno (0.008%), y sorbato de potasio (0.1%))

-Agua purificada.....c.s.p) y no jarabe simple.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende además meperidina en una concentración final de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo aproximadamente 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 17, 18, 19, 20 mg/mL, o como por ejemplo en una concentración final de 5 a 20 mg/mL. Preferiblemente, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende además meperidina en una concentración final de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6, aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL.

En una realización, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 0,5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 20 a 30 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo de 5

a 20 mg/mL, preferiblemente de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6, aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL.

Por ejemplo la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 5 a 30 mg/mL y meperidina en una concentración de 5 a 20 mg/mL.

En una realización, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 0,5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 0,5 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 20 a 30 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, preferiblemente en una concentración de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, y 200-800 mg de meperidina, más preferiblemente aproximadamente 500 mg de meperidina en aproximadamente 100 mL de jarabe simple (preferiblemente con conservante) o en aproximadamente 100 mL Ora-Sweet®.

En otra realización, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de entre 0,5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 0,5 a 20 mg/ml, preferiblemente de 5 a 30 mg/mL, preferiblemente de 20 a 30 mg/ml, preferiblemente de 5 a 20 mg/ml, preferiblemente en una concentración de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6, aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL en jarabe simple y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL.

Por ejemplo, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 5 a 20 mg/mL, meperidina en una concentración de 5 a 20 mg/mL y, opcionalmente, jarabe simple y/o y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL.

Preferiblemente la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de 9 a 11 mg/mL, meperidina en una concentración de 4 a 6 mg/mL y, opcionalmente, jarabe simple y/o Ora-Sweet®.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, meperidina en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y jarabe simple y/o Ora-Sweet®. Opcionalmente, en un volumen final de aproximadamente 100 mL.

En una realización preferida de la presente invención, la forma farmacéutica como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención comprende:

- Ora-Sweet® (aproximadamente 100 mL)
- Meperidina (aproximadamente 500 mg)
- Ketamina (aproximadamente 10 mg/mL)

KIT DE LA INVENCION

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit ("kit-de-partes" del inglés "kit of parts") para la preparación de la composición o de la preparación combinada o de la forma farmacéutica de la invención.

El término "kit", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una combinación de un conjunto de componentes adecuados para la obtención de la composición o de la preparación combinada o de la forma farmacéutica de la invención,

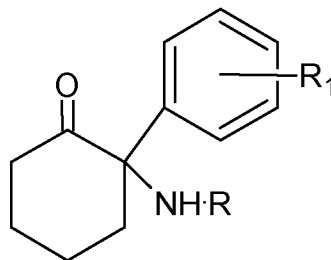
que pueden estar o no empaquetados juntos, junto con sus contenedores y envases apropiados para su venta comercial, etc.

En la presente invención, se entiende como “componente adecuado para la obtención de la composición o de la preparación combinada o de la forma farmacéutica de la invención”, a cualquier compuesto que puede usarse para la obtención de las mismas, e incluye, sin limitación, soluciones acuosas, preparados sólidos, tampones, jarabes, soluciones de preservación, aromatizantes, correctores de pH, espesantes, etc.

Los componentes del kit se pueden proporcionar en viales separados (en forma de “kit-de-partes”) o en un único vial. Además, se entiende que el kit de la presente invención está destinado a la preparación de la composición o de la preparación combinada o de la forma farmacéutica (por ejemplo, de la solución oral, colutorio, enjuague, gargarismo, elixir, etc.) de la invención. Preferiblemente, los componentes del kit de la presente invención están listos para ser usados para preparar la composición o la preparación combinada o la forma farmacéutica de la presente invención. Además, el kit contiene preferiblemente instrucciones explicativas acerca de cómo preparar la composición o la preparación combinada o la forma farmacéutica de la presente invención. Las instrucciones se pueden proporcionar a los usuarios en forma electrónica o en papel.

Por lo tanto, la invención proporciona un kit para la preparación de una composición, o de una preparación combinada, o de una forma farmacéutica que comprende un recipiente que comprende:

a) un envase con una base libre o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la base libre tiene la fórmula (I):



Fórmula (I)

donde R₁ se selecciona de la lista que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metil, metoxi e hidroxilo, y R es un radical alquilo de uno o dos átomos de carbono;

b) un envase con un antagonista opioide de los receptores mu periféricos;

Preferiblemente, el antagonista opioide se selecciona de la lista que consiste en alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo o tramadol, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones; y, opcionalmente,

c) un envase con un vehículo para jarabes orales que comprende opcionalmente 70% de sacarosa, 6% de glicerina, 5% de sorbitol, menos de 1% de sacarina sódica, goma xantana y aroma, 0.03% de metilparabeno, 0.008% de propilparabeno, 0.1% de sorbato de potasio y agua purificada (c.s.p.).

El componente (c) también puede ser un envase con jarabe simple.

Preferiblemente, el kit de la invención comprende un recipiente que comprende un envase con ketamina, un envase con meperidina y, opcionalmente, un envase con un vehículo para jarabes orales que comprende jarabe simple, Ora-Sweet® o un vehículo para jarabes orales que comprende 70% de sacarosa, 6% de glicerina, 5% de sorbitol, menos de 1% de sacarina sódica, goma xantana y aroma, 0.03% de metilparabeno, 0.008% de propilparabeno, 0.1% de sorbato de potasio y agua purificada (c.s.p.).

USOS DE LAS COMPOSICIONES, PREPARACIONES COMBINADAS, FORMAS FARMACÉUTICAS Y KITS DE LA INVENCION

Tal y como se demuestra en los ejemplos de la presente invención, los enjuagues de clorhidrato de ketamina asociados con meperidina conllevan una excelente analgesia en cuadro de mucositis oral secundaria a quimioterapia y radioterapia, con un control

del dolor que calificamos de excelente. Es más, este excelente control del dolor también se produce en otros cuadros como ha comprobado los autores de la presente invención, entre los que destacamos por el número de pacientes tratados por patología como:

- 1) *Neuralgias de glossofaríngeo.*
- 2) *Neuralgia del trigémino.*
- 3) *Dolor secundario a neoplasias bucales.*
- 4) *Síndrome de boca urente.*
- 5) *Postoperatorio de adeno-amigdalectomia.*

Los ejemplos de la presente invención describen el uso de enjuagues de clorhidrato de ketamina asociados con meperidina para cada una de estas indicaciones con excelentes resultados. Así, los efectos adversos han sido menores y de carácter muy temporal. Además, se han realizado controles de función hepática y renal en pacientes con un tratamiento prolongado con enjuagues de clorhidrato de ketamina asociados con meperidina sin observar alteraciones analíticas reseñables. Este hecho se observa claramente en el tratamiento efectuado a un paciente durante un periodo de 32 meses por un cuadro de neuralgia del glossofaríngeo resistente a diversas terapias farmacológicas e invasivas (opiáceos mayores y AINEs a altas dosis vía oral, radiofrecuencia del glossofaríngeo y bomba intratecal con anestésicos locales y morfina) con un mal control del dolor e ingresos frecuentes hospitalarios y en dos ocasiones en una unidad de cuidados intensivos por una depresión respiratoria y un coma farmacológico. Los enjuagues de clorhidrato de ketamina asociados con meperidina han controlado dicho cuadro patológico utilizando una posología de 4 mL/ 8 horas y retirada de medicación asociada.

Esta combinación dual de fármacos a nivel tópico conllevan un cese de la sobrestimulación de receptores NMDA y de los receptores opiáceos tipo μ , que modifica a su vez toda la cascada de eventos de fenómenos inflamatorios e hiperalgésicos derivados de la activación de segundos mensajeros tipo protein quinasas, receptores de magnesio y calcio. La alteración de los niveles de calcio conlleva a su vez una activación de diversas protein quinasas, producción de óxido

nítrico sintetasa y superóxido mitocondrial, que en parte son las encargadas de la estimulación de las enzimas sintetasas primordiales en los fenómenos de respiración mitocondrial y apoptosis celular.

Los ejemplos de la presente invención demuestran que la composición de la invención utilizada vía tópica en forma de gargarismos, provoca una disminución de la duración del proceso de distintas algias orofaríngeas, así como una notable reducción del dolor en los pacientes. Este aspecto es de suma importancia, ya que en el caso de la mucositis oral, su aparición conlleva un retraso en la administración de los siguientes ciclos de quimioterapia. Sin embargo, gracias a la aplicación de la presente invención, la duración del cuadro clínico de mucositis se reduce, así como el dolor asociado al mismo. Este hecho es especialmente sorprendente ya que la terapia combinada (composición de la invención) de la presente invención arroja resultados más positivos que el tratamiento con un único principio activo (e.g. ketamina) tal y como demuestra el ejemplo 7 de la presente invención. Por lo tanto, el efecto de dos componentes de la composición de la invención es altamente beneficioso e inesperado.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición y/o de la preparación combinada; y/o de la forma farmacéutica; y/o del kit de la invención en la elaboración de un medicamento, o alternativamente, a la composición, y/o a la preparación combinada, y/o a la forma farmacéutica, y/o al kit de la invención, para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición, de la preparación combinada, de la forma farmacéutica, y/o del kit de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, o alternativamente, a la composición, a la preparación combinada, a la forma farmacéutica y/o al kit de la invención, para su uso en el tratamiento del dolor. En particular para el tratamiento de las algias orofaríngeas vía tópica, donde preferiblemente dichas algias se seleccionan de la lista que consiste en el dolor asociado a la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia, la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo, el síndrome de la boca ardiente u urente, el dolor asociado al postoperatorio de adeno-amigdalectomía y el dolor oncológico causado por neoplasias cabeza-cuello.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende:

- a. El compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona denominado Ketamina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b. el antagonista opioide de los receptores mu periféricos meperidina (petidina) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso vía tópica en el tratamiento del dolor. Preferiblemente para su uso vía tópica en el tratamiento de algias orofaríngeas. Más preferiblemente, para su uso vía tópica en la cavidad bucofaringea en el tratamiento de algias orofaríngeas. Más preferiblemente, para su uso vía tópica en la cavidad bucofaringea en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la realización de enjuagues bucales en el tratamiento de algias orofaríngeas. Más preferiblemente, para su uso vía tópica en la cavidad bucofaringea en forma de una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo farmacéuticamente aceptable adecuado para la realización de enjuagues bucales en el tratamiento de algias orofaríngeas. Aún más preferiblemente, para su uso vía tópica en la cavidad bucofaringea en cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en la presente invención en el tratamiento de algias orofaríngeas.

En el contexto de la presente invención, por “vía tópica” se entiende la vía de administración de fármacos que utiliza la piel y las mucosas. Así, pues, esto incluye las mucosa conjuntival, oral y urogenital. Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, esta vía incluye la mucosa de la cavidad bucofaringea.

En el contexto de la presente invención, “algia” se entiende como sinónimo del dolor. Sin embargo, se aplica más a una forma especial de dolor paroxístico y con tendencia a repetirse que se acompaña de temor o ansiedad ante la eventualidad de reaparición denominada neuralgia (Ej. Neuralgia del trigémino). En el contexto de la presente invención se entiende por “algias orofaríngeas” la sensación dolorosa desde la trompa de Eustaquio hasta la parte superior de la hipofaringe. Las algias orofaríngeas se seleccionan preferiblemente de la lista que consiste en el dolor asociado a la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia, la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo, el síndrome de la boca ardiente o urente, el dolor asociado al

postoperatorio de adeno-amigdalectomía y el dolor oncológico causado por neoplasias cabeza-cuello.

Se hace notar que la composición arriba mencionada para el uso indicado en los párrafos precedentes, puede estar en forma de preparación combinada que comprende los componentes a) y b), donde dichos componentes a) y b) se encuentran yuxtapuestos. Adicionalmente, en dicha composición el compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona se puede encontrar en su forma racémica (*RS*)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como el isómero *S*-(+)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como el isómero *R*-(-)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como cualquier combinación de los mismos.

Existen varias maneras de evaluar el dolor en pacientes humanos. La persona experta en la materia conoce las herramientas disponibles para evaluar el dolor en pacientes. Por ejemplo, existen escalas de intensidad del dolor, como por ejemplo: las escalas unidimensionales, que incluyen la escala de calificación numérica (por ejemplo, de 0 a 10), una escala con descripción verbal (por ejemplo, “sin dolor,” “dolor leve,” “dolor moderado,” “dolor intenso”) o las escalas visuales análogas (EVA) (por ejemplo, una línea de 10 cm con leyendas tales como “sin dolor” en el extremo izquierdo y “dolor intenso” en el extremo derecho; el paciente indica el lugar de la línea que mejor represente intensidad del dolor). También existen por ejemplo una serie de escalas que usan dibujos de rostros (desde rostros sonrientes hasta rostros angustiados) para los pacientes que no pueden usar fácilmente las herramientas anteriormente mencionadas.

En un aspecto de la presente invención, el tratamiento con la composición, con la preparación combinada, con la forma farmacéutica y/o con el kit de la invención se realiza en pacientes humanos con dolor crónico, preferiblemente con dolor crónico oncológico orofacial (preferiblemente con una puntuación en una escala visual analógica superior a 7), idealmente en pacientes que muestran resistencia al tratamiento usual con opiáceos, preferiblemente en pacientes con mucositis oral eritematosa y ulcerativa, preferiblemente en pacientes con mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia grado III o IV.

En el contexto de la presente invención, el término “resistencia al tratamiento usual con opiáceos” se entiende como un tratamiento en el que la toma de opiáceos fuese al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 mg de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxicodina al día, 200 mg de tapentadol al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

En una realización, el tratamiento con la composición, con la preparación combinada, con la forma farmacéutica y/o con el kit de la invención se realiza en forma de enjuagues bucales diarios, por ejemplo al menos un enjuague bucal diario, o dos, o tres, o más enjuagues bucales diarios, de 3-15 mL cada enjuague, preferiblemente de 4-10 mL, aún más preferiblemente de 4-5 mL durante al menos 45 días consecutivos, preferiblemente de al menos 30 días consecutivos, más preferiblemente de al menos 21 días consecutivos, aún más preferiblemente de al menos 15 días consecutivos, todavía más preferiblemente de al menos 7 días consecutivos, todavía aún más preferiblemente de al menos 3 días consecutivos.

Por lo tanto, en una realización de la presente invención, el tratamiento con la composición, con la preparación combinada, con la forma farmacéutica y/o con el kit de la invención se realiza en forma de enjuagues bucales diarios de 4-5 mL durante al menos tres días consecutivos.

El número de enjuagues bucales diarios es variable en función del paciente y del grado de mucositis. Preferiblemente, el número de enjuagues bucales diarios es de un enjuague cada 4-12 horas, como por ejemplo un enjuague cada aproximadamente 4 horas, o un enjuague cada aproximadamente 5 horas, o un enjuague cada aproximadamente 6 horas, o un enjuague cada aproximadamente 7 horas, o un enjuague cada aproximadamente 8 horas, o un enjuague cada aproximadamente 9 horas, o un enjuague cada aproximadamente 10 horas, o un enjuague cada aproximadamente 11 horas, o un enjuague cada aproximadamente 12 horas, más preferiblemente un enjuague cada 8 horas.

Pueden realizarse un enjuague, o dos, o tres, o cuatro, o cinco, o seis o más enjuagues diarios. Preferiblemente, se realiza al menos un enjuague bucal diario.

Los enjuagues pueden ser de volumen variable, como por ejemplo aproximadamente 3-15 mL cada enjuague, preferiblemente de 4-10 mL, aún más preferiblemente de 4-5 mL durante al menos 45 días consecutivos, y/o al menos 30 días consecutivos, y/o al menos 21 días consecutivos, y/o al menos 15 días consecutivos. La duración del tratamiento es variable en función del curso clínico. Preferiblemente, la duración del tratamiento se determina en función de la etiología del cuadro, y así en la mucositis oral post-quimioterapia posee un curso 15-21 días mientras que en la mucositis ocasionada por radioterapia suele ser de 30-45 días.

Por consiguiente, la duración del tratamiento es preferiblemente de 30 a 45 días. Alternativamente, la duración del tratamiento es preferiblemente de 15 a 21 días.

La duración del tratamiento puede ser de al menos 45 días consecutivos, preferiblemente de al menos 30 días consecutivos, más preferiblemente de al menos 21 días consecutivos, aún más preferiblemente de al menos 15 días consecutivos, todavía más preferiblemente de al menos 7 días consecutivos, todavía aún más preferiblemente de al menos 3 días consecutivos.

En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica de la presente invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención), que comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, meperidina en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y jarabe simple y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de 100 mL, se usa en el tratamiento de la mucositis oral o el dolor asociado a la misma en forma de enjuagues bucales diarios, por ejemplo al menos un enjuague bucal diario, preferiblemente un enjuague cada 8 horas, de aproximadamente 3-15 mL cada enjuague, preferiblemente de aproximadamente 4-10 mL, aún más preferiblemente de aproximadamente 4-5 mL durante al menos 45 días consecutivos, preferiblemente de al menos 30 días consecutivos, más preferiblemente de al menos 21 días consecutivos, aún más preferiblemente de al menos 15 días consecutivos, todavía más preferiblemente de al menos 7 días consecutivos, todavía aún más preferiblemente de al menos 3 días consecutivos.

En una realización, la forma farmacéutica de la invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención), que comprende ketamina en una concentración de entre 0,5 y 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL en jarabe simple con conservante y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL, se usa en el tratamiento, preferiblemente vía tópica, del dolor asociado al cáncer, como por ejemplo al cáncer de cuello, cáncer de cabeza, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, o por el tratamiento del cáncer, como por ejemplo la quimioterapia, la radioterapia, cirugía, trasplante de médula ósea, etc.

La forma farmacéutica de la presente invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención), que comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, meperidina en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y jarabe simple y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL, se usa en el tratamiento de la mucositis oral o el dolor asociado a la misma. El tratamiento comprende la realización de enjuagues bucales diarios, preferiblemente al menos un enjuague bucal diario, más preferiblemente uno cada 4-12 horas, aún más preferiblemente uno cada 8 horas, con aproximadamente 4-5 mL de la forma farmacéutica de la invención durante al menos 45 días consecutivos, preferiblemente de al menos 30 días consecutivos, más preferiblemente de al menos 21 días consecutivos, aún más preferiblemente de al menos 15 días consecutivos, todavía más preferiblemente de al menos 7 días consecutivos, todavía aún más preferiblemente de al menos 3 días consecutivos .

En una realización, la forma farmacéutica de la invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención), que comprende ketamina en una concentración de entre 0,5 y 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL en jarabe simple con conservante y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL, se usa en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia grado III o IV y/o en el dolor asociado a la misma.

En un aspecto preferido de la presente invención, la forma farmacéutica de la presente invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención), que comprende ketamina en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, meperidina en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL y jarabe simple y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL, se usa en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia grado III o IV y/o en el dolor asociado a la misma. El tratamiento comprende la realización de enjuagues bucales diarios, preferiblemente al menos un enjuague bucal diario, más preferiblemente uno cada 4-12 horas, aún más preferiblemente uno cada 8 horas, con 4-5 mL de la forma farmacéutica de la invención durante al menos 45 días consecutivos, preferiblemente de al menos 30 días consecutivos, más preferiblemente de al menos 21 días consecutivos, aún más preferiblemente de al menos 15 días consecutivos, todavía más preferiblemente de al menos 7 días consecutivos, todavía aún más preferiblemente de al menos 3 días consecutivos

En una realización, la forma farmacéutica de la invención (como por ejemplo una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo de la presente invención),

que comprende ketamina en una concentración de entre 0,5 y 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 5 a 15 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 7 a 13 mg/mL, todavía más preferiblemente de 9 a 11 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 10 mg/mL, y meperidina en una concentración de 0,1 a 20 mg/mL, como por ejemplo de 5 a 20 mg/mL, preferiblemente de 1 a 10 mg/mL, más preferiblemente en una concentración de 2 a 8 mg/mL, todavía más preferiblemente de 4 a 6 mg/mL, y aún más preferiblemente en una concentración final de aproximadamente 5 mg/mL en jarabe simple con conservante y/o Ora-Sweet®, opcionalmente en un volumen final de aproximadamente 100 mL, se usa en el tratamiento de lesiones orales secundarias a la progresión tumoral y los cuadros de neuralgias asociados.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” o “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Tanto las composiciones de la presente invención, así como la preparación combinada o las formas farmacéuticas de la invención, pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden

combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, por vía oral.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de que comprende ketamina y meperidina, profármacos, derivados o análogos de la ketamina y la meperidina que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores.

Ejemplo 1: Uso de enjuagues simples (con un solo componente) en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia

Se realizó un estudio con 15 pacientes (rango de edad 22-87 años) tratados en la Unidad de Dolor Crónico del Hospital Torrecárdenas de Almería, por cuadros de mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia grado III o IV con una puntuación de dolor en una escala visual analógica superior a 7. Se consideró como pacientes respondedores a la terapia aquellos con al menos una disminución del dolor en una escala visual de un 33% respecto al basal, y no respondedores los que la aplicación del enjuague conllevó una disminución del dolor inferior a un 33%. Tras firmar un consentimiento informado se les aplicó de forma simultánea durante días consecutivos enjuagues de 4-5 mL de un tratamiento con:

- Grupo Clorhidrato de ketamina (10 mg/mL).
- Grupo con Suero Fisiológico 0,9%.
- Grupo Meperidina (5 mg/mL).
- Grupo Sulfato de Magnesio (25 mg/mL)

Los resultados en efectividad, definidos como una disminución superior a un 33% del dolor en los grupos y efectos adversos acontecidos se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Efectos en los distintos grupos de estudios según el enjuague usado.

GRUPO	Nº	Éxito	Efectiv	EA	EA%	Tipo EA	Satisfac.
Grupo Ketamina	15	12	80%	4	26%	Mareos.	80%
Grupo Placebo	15	2	13%	0	0%	-	13%
Grupo	15	7	46%	2	13%	Euforia.	33%

Meperidina							
Grupo Magnesio	15	4	26%	0	0%	-	13%

Éxito: Número de casos con disminución del dolor superior a un 33%. Efectiv: Tanto por ciento de mejoría del mucositis oral. EA: Efectos adversos. EA%: Tanto por ciento de efectos adversos. Satisfac: Grado de satisfacción de una escala numérica de 0 a 100, donde 0 sería nulo de grado de satisfacción y 100 el máximo grado de satisfacción).

Los efectos adversos acontecidos fueron de poca intensidad y muy autolimitados en el tiempo, con duración inferior a los 30 minutos en todos los casos.

Ejemplo 2. Elaboración de un enjuague combinado (Ketamina-meperidina)

Para ello se emplea ketamina 1000 mg + 100 mL jarabe simple con conservante o 100 mL Ora-Sweet® (concentración final de ketamina 10 mg/ mL).

Un jarabe es una preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45 % *m/m*. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos. Cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo apropiado que permita medir el volumen prescrito.

Jarabe simple según la Real *Farmacopea* Española IX Edición:

Sacarosa.....640 g

Agua.....360 g

Fórmula patrón

Principio activo.....x%

Sacarosa.....45-65 %

Agua purificada.....c.s.p.

En función de cada formulación pueden formar partes de la preparación otros componentes como: conservantes, correctores del sabor, aromas, etc.

Material y equipo

Vasos de precipitados u otros recipientes adecuados.

Agitador mecánico.

Filtro clarificante.

Embudo.

Entorno

Humedad relativa: 60 %

Temperatura: 25 +/- 5° C

Excepto los casos en que las especificaciones de la formulación requieran otras condiciones.

Método patrón.

1. Pesar todos los componentes de la preparación. Pesar la cantidad de sacarosa necesaria, teniendo en cuenta que se necesita 640 g de sacarosa y 360 g de agua destilada para preparar un kilogramo de jarabe simple.
2. Añadir lentamente sobre el agua, bajo agitación, los conservantes, hasta su completa disolución.
3. Adicionar lentamente, bajo agitación la sacarosa. Debe obtenerse una solución de aspecto homogéneo.
4. Adicionar lentamente, bajo agitación, el corrector del sabor.
5. Si es necesario, homogeneizar la solución obtenida en el punto 4 con un agitador de turbina. Puede ponerse también al calor para favorecer la disolución del azúcar.
6. Proceder a la filtración del jarabe obtenido en el punto 5, mediante filtro clarificante.
7. Incorporar el principio activo en función de su solubilidad en el agua u otro solvente adecuado, o directamente en el jarabe ya elaborado.
8. Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

Acondicionamiento

Proceder al acondicionamiento del jarabe, según las especificaciones particulares de cada formulación. El tipo de envase utilizado debe ser adecuado y compatible con el jarabe que contiene.

Debe ir acompañado del dispositivo adecuado que permita medir el volumen prescrito.

Controles.

- Fórmula magistral:
 - evaluación de los caracteres organolépticos: color, viscosidad.
- Fórmula magistral tipificada y preparados oficinales:
 - evaluación de los caracteres organolépticos
 - verificación del peso.
- En caso de elaborar lotes, además se realizarán:
 - determinación del grado de coloración (RFE 2.2.2)
 - determinación de la limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1)
 - determinación de la densidad relativa (RFE 2.2.5)
 - control de pH, según procedimiento PN/L/C:P/001/00
 - control microbiológico (RFE 5.1.4)

Cuando proceda se completa con las exigencias que figuren en la Real Farmacopea Española.

ORA-SWEET®

Vehículo para jarabes orales, libre de glucosa y de alcohol, adecuado especialmente para preparaciones pediátricas y geriátricas. Una pequeña cantidad de sacarina sódica le da dulzura. La goma xantana, la glicerina y el sorbitol contribuyen tanto a la textura como a las buenas características de flujo. Contiene agentes saborizantes para aumentar la palatabilidad. Se almacena a un pH ligeramente ácido para ayudar a disminuir la degradación de los principios activos a través de la oxidación

-Sacarosa.....70%

-Glicerina.....6%

-Sorbitol.....5%

-Otros ingredientes presentes en cantidades menores al 1% y considerados y generalmente reconocidos como seguros para el consumo oral (sacarina sódica, goma

xantana y aroma. Se tampona con ácido cítrico y citrato de sodio. También tiene metilparabeno (0.03%), propilparabeno (0.008%), y sorbato de potasio (0.1%).

-Agua purificada.....c.s.p

Ejemplo 3: Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y no randomizado en la Unidad de Dolor Crónico del Hospital Torrecárdenas de Almería durante los años 2010-2012. Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes mayores de edad con diagnóstico de cáncer confirmado histológicamente y con cuadros de dolor atribuible a mucositis, en pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento no efectivo con opiáceos para dolor crónico en cáncer. Se consideró un tratamiento de mantenimiento como aquel en el que la toma de opiáceos fuese al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxicodona al día, 200 mg de tapentadol al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

En aquellos casos de mal control del dolor orofacial o aparición de efectos adversos se inició un tratamiento con 4 mL de enjuagues de ketamina (10 mg/ mL) y meperidina (5 mg/mL) durante 4-5 minutos, valorándose en esta primera toma el grado de alivio del dolor y el número y grado de aparición de secundarismos. En los casos de buena respuesta analgésica se ofertó a la familia del paciente 5-6 jeringuillas del producto para realizar instilaciones cada 8 horas en el domicilio. A las 72 horas se revaluaron los pacientes. En aquellos casos en donde el control del dolor y tolerancia se consideró idóneo, se prescribió tratamiento domiciliario con la formulación preparada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria y la Unidad de Dolor Crónico del Hospital Torrecárdenas de Almería.

El éxito del tratamiento se definió como un alivio del dolor superior a un 75% de la EVA basal. El control parcial analgésico se definió como una disminución del dolor basal en un 25-75%. Tras control del dolor, se procedió a una disminución progresiva del

opiáceo de base y en el momento de estabilización de la dosis se realizó una conversión de los diferentes opiáceos utilizados a dosis equianalgésicas de morfina para evaluar la disminución del consumo de opioides. Se evaluó el grado de satisfacción de la administración del tratamiento. Posteriormente se realizó entrevista telefónica y/o revisión de historia clínica para evaluar la evolución semanalmente hasta resolución del cuadro.

El diagrama de flujo de pacientes durante el periodo de seguimiento y las causas de exclusión del trabajo se expone en la Figura 1.

El número de pacientes reclutados fue finalmente de 20 casos. La edad media de la cohorte fue de $64,70 \pm 16,37$ años, con un claro predominio del sexo masculino (75%). Las principales características demográficas de la serie se muestran en siguiente tabla (Tabla 3).

Tabla 3. Características demográficas de la serie de casos-clínicos

N	Edad	Sexo	Tipo Neoplasia	RD T	QM T	Grado Mucositis	EV A	Tratamiento
1	62	Varón	Cáncer orofaringe.	Si	Si	3	6	Oxicodona
2	23	Mujer	Leucemia mieloide.	No	Si	4	8	Tramadol.
3	79	Varón	Cáncer orofaringe.	Si	No	3	8	Fentanilo.
4	73	Varón	Cáncer lingual.	Si	Si	3	7	Fentanilo.
5	77	Mujer	Cáncer pulmón.	Si	Si	3	9	Fentanilo.
6	48	Varón	Cáncer esófago.	No	Si	3	9	Morfina

7	52	Varón	Cáncer lengua.	No	Si	0	7	Fentanilo.
8	80	Varón	Cáncer lengua.	No	Si	0	8	Morfina.
9	61	Varón	Cáncer orofaringe.	Si	Si	0	8	Morfina.
10	70	Varón	Cáncer lengua.	Si	Si	3	10	Fentanilo.
11	67	Varón	Cáncer trigono.	No	Si	3	9	Fentanilo.
12	30	Varón	Cáncer lengua.	Si	Si	1	10	Tapentado I.
13	89	Varón	Cáncer lengua.	No	No	1	7	Fentanilo.
14	67	Varón	Cáncer orofaringe.	Si	Si	2	10	Oxicodona
15	90	Mujer	Cáncer lengua.	No	No	1	9	Oxicodona
16	65	Varón	Cáncer lengua.	No	Si	1	8	Morfina.
17	62	Varón	Cáncer lengua.	Si	Si	2	9	Oxicodona
18	64	Mujer	Cáncer orofaringe.	Si	Si	1	10	Fentanilo.
19	84	Mujer	Cáncer lengua.	No	No	0	7	Fentanilo.
20	51	Varón	Cáncer lengua.	No	Si	0	6	Oxicodona

N: Numero de caso. RDT: Tratamiento con radioterapia. QMT: Tratamiento con quimioterapia. Grado Mucositis: Clasificación de grado de mucositis. EVA: Medición del dolor basal mediante una Escala Visual Analógica (EVA).

Por el diseño del estudio, el dolor mediante una escala visual analógica fue de alta intensidad, con unos valores de $8,25 \pm 1,29$. El consumo de analgésicos opiáceos de base al inicio del tratamiento con enjuagues de ketamina y/o ketamina y meperidina fue de 241 ± 54 mg de morfina oral, el cual se consiguió disminuir hasta 133 ± 39 mg de morfina oral ($p < 0,001$). La disminución del consumo de opiáceos se estimó en un 45%.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata® 7 (Stata Corporation, Computing Resource Center, College Station, Texas. EEUU). Se realizó un estudio descriptivo de las variables y se calculó la distribución de frecuencias de estas de forma global. Se testó la distribución normal mediante el test de Kolomogorov-Smirnov, y se comparó la diferente distribución del éxito y fracaso del tratamiento en los pacientes de la serie entre las variables recogidas y su posible asociación utilizando para las variables cuantitativas el test de la “t” de Student o la prueba de Kruskal-Wallis, si no existía igualdad de varianzas, y para las variables cualitativas el test de la Chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates o el test de Fischer. Se admitió un nivel de significación de $p < 0,05$ para todos los estadísticos utilizados.

Resultados

La tasa de éxito del empleo de enjuagues de ketamina fue del 44%. La asociación ketamina y meperidina obtuvo una tasa de éxito del 100%. Con ambos tratamientos, el tiempo de inicio del efecto fue inferior a 10 minutos. La principal causa de fallo del enjuague de ketamina fue la aparición de episodios de dolor irruptivo. La asociación de ketamina y meperidina redujo el porcentaje de dolor irruptivo de un 75% a un 12,5% ($p = 0,016$).

En la Figura 2 se exponen las variaciones del dolor a lo largo de 24 horas y el dolor medio previo al inicio del tratamiento analgésico, y en el primer día tras iniciar los enjuagues de ketamina (KTM) o ketamina y meperidina (KET+MEPER).

Los efectos adversos fueron leves en su mayoría. La somnolencia y el estreñimiento fueron los efectos adversos más frecuente. A pesar que aquellos pacientes con una mala respuesta analgésica y una pobre tolerancia fueron derivados a otras opciones de

tratamiento, los pacientes considerados respondedores a tratamientos basados en opiáceos vía sistémica presentaron un mayor número de efectos adversos pero sin diferencias estadísticamente significativas y un aumento progresivo de dosis. En los pacientes tratados con enjuagues de ketamina y ketamina-meperidina el secundarismo más referido fue el mareo leve y temporal.

La Figura 3 muestra la variación media con desviación estándar del tratamiento con enjuagues de ketamina respecto a la asociación de enjuagues de ketamina y meperidina en los casos de DIO predecible ($p < 0,001$).

Ejemplo 4. Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento del síndrome de boca ardiente o urente (SBA).

El síndrome de la boca ardiente o urente (SBA) es un cuadro clínico frecuente, estimándose una frecuencia en la población general de un 0,7 - 4,5%. Es más frecuente en mujeres, con una relación aproximada de 3:1 a 9:1, las mujeres más frecuentemente afectadas se encuentran en el período perimenopáusico. Esta entidad se caracteriza por una sensación espontánea anormal descrita por el paciente como quemazón, ardor, escozor, que afecta la mucosa bucal, generalmente en ausencia de datos clínicos y de laboratorio que justifiquen estos síntomas. La zona de mayor afectación es la lengua, por lo que se le ha llamado "glosodinia" y/o "glosopirosis".

Autores consideran al SBA como una parte de la denominada enfermedad sensorial oral, la cual incluye a esta entidad junto con otras alteraciones sensoriales idiopáticas como la disgeusia y la xerostomía. Suele asociarse con alteraciones psíquicas y clásicamente se ha incluido en el capítulo de las psicodermatosis. La clasificación de Lamey y Lewis definen 3 tipos de SBA en función de las fluctuaciones diurnas de los síntomas.

Su etiología es desconocida pero probablemente sea multifactorial. Existen evidencias cada vez más numerosas de la implicación de vías nociceptivas neuropáticas periféricas y centrales con una disregulación de los mecanismos de inhibición central. Existen una serie de factores locales, sistémicos y psicológicos que se relacionan con

el SBA. Los principales factores locales implicados son tratamientos odontológicos recientes y prótesis mal ajustadas, mientras que en los factores sistémicos destacan deficiencias vitamínicas, anemias, diabetes mellitus no controlada, alteraciones hormonales e inmunológicas. Existe una asociación entre SBA y xerostomía por el consumo de medicamentos hipotensores, diuréticos, clonazepam, aspirina, codeína, vitaminas, etc. Frecuentemente la corrección o eliminación de estos presuntos agentes causales no determinan una mejoría o desaparición del SBA, y en estos casos se recurre a la farmacoterapia crónica mediante antidepresivos tricíclicos y/o duales, anticomiciales, capsaicina tópica, ácido alfa-lipóico, con resultados muchas veces poco favorables.

La frecuencia y la multiplicidad de posibles factores etiológicos que se relacionan e intervienen en el SBA y el hecho de no existencia de tratamientos realmente efectivos, ha hecho que actualmente este tema sea uno de los más estudiados en el área de la medicina bucal. A continuación exponemos nuestra experiencia en el tratamiento con enjuagues de ketamina-meperidina de tres casos clínicos de SBA rebelde a múltiples tratamientos convencionales.

Resultados.

Las características demográficas, clínicas, intensidad del ardor-dolor, exploración intra-oral, factores desencadenantes locales, sistémicos, farmacológicos y psicológicos asociados, de los 3 casos clínicos se muestran en la tabla 4. Todos los casos presentaban un cuadro clínico compatible con SBA, con una sensación urente y/o dolorosa de forma crónica, localizada en diferentes lugares de la cavidad oral y con una mucosa normal sin cambios clínicos ni histológicos que puedan explicar la aparición de los síntomas, siguiendo los criterios diagnósticos de Lamey et al. En la primera visita se realizaron toma microbiológica de la cavidad bucal y dorso lingual con torundas estériles con un medio agar de transporte y cultivadas para hongos. Se obtuvo una analítica sanguínea en todos los pacientes en la que se realizó una hematimetría completa y se midieron los niveles de vitamina B12, ácido fólico y hierro. En los dos casos de mujeres peri menopáusicas se realizó un estudio hormonal. No se realizó medición del flujo salival. En el caso número dos se trató la infección por *Helicobacter pilory* y en el caso tres se trató el déficit de hierro sin mejoría de la clínica del SBA.

Tabla 4. Casos clínicos Síndrome Boca Urente.

	Nº 1.	Nº 2.	Nº 3.
Sexo / Edad en años.	Varón / 46 años	Mujer/ 59 años	Mujer /65 años.
Duración síntomas.	2 años.	5 años	4 años.
Localización del dolor.	Lengua y encías.	Panbucal.	Lengua.
Clasificación Lamey-Lewis.	Tipo I.	Tipo II.	Tipo II.
Etiología.	Idiopática.	Idiopática.	Idiopática.
Factores relacionados	Tratamiento odontológico. Tabaco. Alcohol. Ansiedad.	Prótesis dental. Epigastralgias. Depresión.	Tratamiento odontológico. Depresión. Diabetes mellitus.
Cultivo fúngico positivo.	No.	No.	No.
Déficit vitamínico.	No.	No.	No.
Anemia.	No.	No.	Si.
Síntomas acompañantes.	Dolor facial. Neuralgia trigémino V2.	Xerostomía. Disgeusia. Odinofagia.	Xerostomía.
Tratamientos.	Carbamazepina. Clonacepam. Capsaicina.	Fentanilo. Pregabalina. Duloxetine.	Gabapentina. Amitriptilina. Capsaicina. Paroxetina.
Intensidad del dolor basal.	8	6	7
EVA tras técnica enjuagues.	2	1	1
Posología.	5 mL/8 horas	5 mL/6 horas.	5 ml/12 horas.
EVA a los 3 meses.	1	4	2
Grado de satisfacción.	Muy alto.	Muy alto.	Muy alto.
Comentarios.	Recuperación peso de 9 kg.	Recuperación peso de 5 kg.	-
<i>Clasificación Lamey y Lewis (Tipo I: sintomatología no existe al levantarse y aumenta por la tarde; Tipo II: sintomatología continua; Tipo III: sintomatología intermitente con días libres de síntomas). Intensidad del dolor mediante una Escala Visual Analógica con un rango de 0 a 10. Bloqueo GFEP: Bloqueo del ganglio esfenopalatino.</i>			

Ejemplo 5. Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento del dolor postamigdalectomía.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tras aprobación por el Comité de Ética y obtención del consentimiento informado por escrito, se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, a simple ciego y controlado con placebo. Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes programados por el Servicio de Otorrinolaringología del hospital Torrecárdenas para intervención quirúrgica de amigdalectomía con baja comorbilidad médica asociada (ASA 1-2), mayores de 16 años y que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron pacientes no colaboradores por cualquier causa, edad inferior a 16 años, historia de alergia a algún fármaco del estudio, posible dificultad de intubación orotraqueal tras valoración de la vía aérea (Mallampati 3-4), alergias conocidas a algún fármaco del estudio y la ausencia de consentimiento informado.

En antequirófano, los pacientes recibieron 5 ml de una solución salina (Grupo Control) o 5 ml de una solución de clorhidrato de ketamina 10 mg/ml y meperidina 5 mg/ml en jarabe simple (Grupo ketamina-Meperidina) para la realización de gárgaras durante 5 minutos. La monitorización intraoperatoria consistió en electrocardiograma, presión arterial no invasiva, pulsioximetría, índice biespectral y analizador de gases. El protocolo anestésico se basó en una técnica de anestesia general estándar en todos los casos (atropina $0,08 \text{ mg kg}^{-1}$, fentanilo $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$, propofol 3 mg kg^{-1} y rocuronio $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$). Tras intubación orotraqueal, el mantenimiento anestésico se realiza con propofol y remifentanilo. Antes de finalizar la intervención se administró paracetamol 15 mg kg^{-1} , ranitidina 1 mg kg^{-1} y $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de metoclopramida. A la finalización de la intervención, se administró sugammadex 2 mg kg^{-1} y se extubo al paciente. Tras comprobar un aceptable nivel de conciencia, estabilidad hemodinámica y respiratoria, se derivó a la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Se pauta a todos los pacientes como analgesia postoperatoria paracetamol 1 gr/8 horas por vía endovenosa. Se pauta como primera medicación analgésica de rescate, dexketoprofeno 50 mg con una dosis máxima de 150 mg/día, y como segunda opción morfina 3 mg intravenosos sin dosis techo y solo limitada por aparición de secundarismos si la intensidad del dolor era superior a 2 en una escala visual analógica. En el grupo Ketamina-Meperidina se administró 3 enjuagues de ketamina en el periodo postoperatorio cada 8 horas en las primeras 24 horas (Figura 4).

La solución fue preparada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria en jarabe simple (1000 mg de clorhidrato de ketamina y 500 mg Meperidina en 100 mL), envasada en frascos topacio, conservándose a 0-4 °C y con una fecha de caducidad de 30 días y administrada por una DUE que posteriormente no participó en la recogida de datos del estudio.

El cálculo del tamaño muestral por grupo fue de 14 pacientes. Este valor se obtuvo, suponiendo una incidencia de dolor postamigdalectomía de un 85% (error $\alpha = 0,05$, error $\beta = 0,90$), para detectar una reducción del dolor en un 50% entre el grupo control y grupo ketamina. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata® 7 (Stata Corporation, Computing Resource Center, College Station, Texas. EEUU). Se realizó un estudio descriptivo de las variables y se calculó la distribución de frecuencias de estas de forma global. Se testó la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y se comparó la diferente distribución del éxito y fracaso del tratamiento en los pacientes de la serie entre las variables recogidas y su posible asociación utilizando para las variables cuantitativas el test de la "t" de Student o la prueba de Kruskal-Wallis, si no existía igualdad de varianzas, y para las variables cualitativas el test de la Chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates o el test de Fischer. Se admitió un nivel de significación de $p < 0,05$ para todos los estadísticos utilizados. Se evaluó la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento en dolor postamigdalectomía y efectos adversos.

RESULTADOS.

El número de pacientes reclutados fueron finalmente de 29 casos. La edad media de la cohorte fue de $24,82 \pm 5,65$ años, con un rango de 17-36 años y con un claro predominio del sexo masculino (62%). Se excluyó un caso en el grupo control por reintervención urgente por sangrado en el primer día del postoperatorio. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a variables demográficas tipo sexo, edad, peso, comorbilidad médica y duración de la anestesia general (Tabla 5).

Tabla 5. Grupo KTM-MEP: Grupo Ketamina y Meperidina. Características de población a estudio (Media $\pm$ Desviación Estándar).

Variables.	Grupo Control.	Grupo KTM-MEP.	Valor de p.
Número de pacientes.	14	15	
Edad en años.	24,71 $\pm$ 5,91	24,93 $\pm$ 5,61	ns.
Sexo (H/M).	8/4	10/5	ns.
Peso en Kg.	68,28 $\pm$ 11,04	67,21 $\pm$ 13,25	ns.
ASA I.	8	10	ns.
Duración cirugía en min.	43,78 $\pm$ 7,21	47,25 $\pm$ 9,27	ns.
Tiempo extubación en min.	6,42 $\pm$ 2,24	6,28 $\pm$ 2,12	ns.
ASA: Escala de la American Society of Anesthesiologists.			

Las puntuaciones de dolor mediante una escala visual analógica fueron superiores en el grupo control al ingreso en Unidad de Reanimación Postquirúrgica y persistieron durante las primeras 24 horas postintervención, con significación estadística (Tabla 6). La evolución del dolor durante los primeros 7 días tras intervención se expone en la figura 5.

Tabla 6. Grupo KTM-MEP: Grupo Ketamina y Meperidina. Intensidad del dolor mediante una escala Visual Analógica (EVA), comparación entre grupos. (Media $\pm$ Desviación Estándar).

Variables.	Grupo Control.	Grupo KTM-MEP.	Valor de p.
Dolor basal.	4,07 $\pm$ 0,99	2,42 $\pm$ 0,64	<0,01
Dolor a la 1 hora.	3,14 $\pm$ 1,02	2,51 $\pm$ 0,85	0,04
Dolor a la 2 hora.	3,78 $\pm$ 0,81	2,78 $\pm$ 0,97	0,03
Dolor a la 3 hora.	4,64 $\pm$ 1,78	3,01 $\pm$ 0,67	0,01
Dolor a la 6 hora.	4,07 $\pm$ 1,54	1,14 $\pm$ 0,77	<0,01
Dolor a las 12 horas.	4,69 $\pm$ 1,63	1,29 $\pm$ 0,89	< 0,01
Dolor a las 24 horas.	3,87 $\pm$ 0,79	1,68 $\pm$ 0,87	<0,01
Dolor medido mediante una Escala Visual Analógica.			

La duración media en horas de la acción analgésica del enjuague de ketamina fue de 6,93 $\pm$ 1,98 horas. La necesidad media de dexketoprofeno durante las primeras 24

horas fue de $110,71 \pm 44,62$ mg en el grupo control, mientras que el grupo de ketamina fue de $10,71 \pm 21,29$ mg ($p < 0,001$). Respecto al consumo de morfina, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$), con una menor necesidad en el grupo ketamina ($5,07 \pm 3,73$ mg vs $0,57 \pm 1,15$ mg).

Los efectos adversos del tratamiento fueron leves y autolimitados en el tiempo. 3 casos (20%) presentaron sensación de mareo y confusión de carácter leve sin alucinaciones, con una duración inferior a una hora y resolución espontánea. 10 pacientes presentaron episodios de vómitos, 8 de ellos en el grupo control ($p = 0,01$) probablemente en relación a un mayor consumo de opiáceos. No se observó ningún episodio de hipertensión o taquiarritmia.

Ejemplo 6. Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento del dolor oncológico por neoplasias cabeza-cuello.

El término de cáncer de cabeza y cuello incluye a un grupo de neoplasias que se localizan en los senos paranasales, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe o parte posterior de la garganta (amígdala, paladar blando y base de la lengua), hipofaringe, cavidad oral, labio y las glándulas salivares.

La mayoría de los cánceres de estas localizaciones derivan de las células escamosas, que son células delgadas y planas que recubren todas estas estructuras anatómicas, por lo que a estos tumores se los denomina tumores epidermoides. Representan aproximadamente el 5% de los cánceres de los varones y del 2% de las mujeres. En conjunto son la quinta neoplasia más frecuente en la población mundial. Su frecuencia depende de la localización anatómica a la que nos refiramos.

Los síntomas del carcinoma de las células escamosas de la cabeza y del cuello son inespecíficos y dependen generalmente de la localización del tumor. Por ello frecuentemente la enfermedad pasa inadvertida para el paciente y es detectada ya en estadios avanzados. Aproximadamente el 5% de los pacientes debutan con metástasis cervicales palpables.

Aproximadamente un 60% de los pacientes que padecen este tipo de cáncer experimenta dolor moderado o intenso durante su enfermedad y esto constituye el principal temor manifestado por ellos y por sus familiares. Si bien el número total de pacientes con dolor por cáncer o síndromes relacionado constituye menos del 5% de la población con dolor agudo o crónico, el dolor canceroso tiene un significado muy especial para los pacientes y sus familias. Ello subraya la importancia de los aspectos psicológicos y sociales, los que deben ser tomados siempre en cuenta en la evaluación inicial y durante el tratamiento de estos pacientes. Los síntomas fundamentales son dolor de garganta persistente, odinofagia, otalgia, obstrucción nasal persistente o epistaxis, ronquera prolongada, dolores en la cara o maxilar superior, leucoplasia o eritroplasia, etc.

Nuestra experiencia en este tipo de algias faciales de etiología oncológica se expone de manera somera en la siguiente tabla 7 utilizando enjuagues Ketamina-Meperidina.

Tabla 7. Dolor oncológico. Enjuagues Ketamina-Meperidina.

N°C	TCancer	RecTum	EVA-1	EVA-2	Posol	Durac	Fárm	GSat	EA
1	CV	No.	7	3	2	6	3	3	No.
2	CV	No.	6	2	4	11	3	3	No.
3	Far	Si.	8	3	3	12	4	3	Mareo.
4	Far	Si.	8	0	4	14	4	3	No.
5	Far	Si.	7	0	4	6	3	3	No.
6	CV	No.	8	2	3	3	4	3	Mareo.
7	Lar	No.	6	3	3	4	5	2	Mareo.
8	Lar	Si.	7	6	2	6	2	2	Mareo.
9	CV	No.	6	3	3	12	3	3	No.
10	CV	No.	7	3	3	9	3	3	No.
11	Far	No.	8	2	5	11	4	3	No.
12	Far	No.	8	4	3	10	3	3	No.
13	CV	Si.	7	2	3	23	3	3	No.
14	Lar	No.	8	4	4	6	4	3	No.
15	CV	No.	5	2	3	6	3	2	Mareo.
16	Lar	No.	8	5	2	7	2	2	No.
17	Far	No.	5	1	1	3	5	3	No.
18	CV	No.	6	2	3	4	3	3	No.
19	CV	Si.	5	2	3	4	3	3	No.
20	Far	No.	10	2	3	5	3	2	Mareo.

21	CV	No.	5	1	3	5	3	3	No.
N°C: Número de caso. TCancer: Tipo de cáncer (CV: Cavidad oral, Far: Faringe, Lar: Laringe). RecTum: Presencia de recidiva tumoral. EVA-1: Escala Visual Analógica pretratamiento. EVA-2: Escala Visual Analógica postratamiento. Posol: Número de administraciones tipo enjuague por día. Durac: Duración tratamiento en meses. Fárm: Disminución del medicamentos sistémicos (1: Igual, 2: Disminución 25%. 3: Disminución 50%. 4: Disminución 75%. 5: Disminución 100%). GSat: Grado Satisfacción con los enjuagues de Ketamina-Meperidina (1: No, 2: Moderado, 3: Mucho). EA: Efectos adversos.									

Ejemplo 7. Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento de neuralgia de glossofaríngeo refractarias a tratamientos convencionales.

La neuralgia del glossofaríngeo representa solo un 0,2-1,3% de todas las causas de dolor facial, pero habitualmente su tratamiento representa un difícil reto médico. El término neuralgia glossofaríngea (NGF) fue introducido por Harris en 1921. La etiología de esta entidad es variada, puede ser idiopática sin una causa aparente, o bien, secundaria a diferentes procesos (compresión vascular, tumores de base de lengua, hipofaringe y amígdalas, traumatismos, síndrome de Eagle, postamigdalectomía, cirugía periamigdal, etc)ⁱ. La clínica de la NGF se manifiesta a través de una sensación dolorosa paroxística, desencadenada típicamente por la masticación, bostezos, estornudos y deglución. El dolor se localiza frecuentemente en el tercio posterior de la lengua y faringe, irradiándose a otras estructuras profundas. El dolor es de difícil control y los analgésicos habituales no suelen resultar muy efectivos. Los fármacos más eficaces son los fármacos neuromoduladores (anticonvulsivos y antidepresivos). Las técnicas intervencionistas para control del cuadro son la neurolisis con alcohol, la sección extracraneal o intradural del nervio glossofaríngeo, la descompresión microvascular quirúrgica y la radiofrecuencia en modo convencional o pulsada.

Los tratamientos tópicos tienen la ventaja de controlar localmente el dolor minimizando los efectos secundarios sistémicos. Así, se han ensayado varios agentes administrados

en enjuague en la cavidad oral para el tratamiento del dolor orofaríngeo como anestésicos locales, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, opiáceos, antimicrobianos o combinaciones de éstos. Los resultados han sido generalmente limitados debidos, sobre todo, a la corta duración del alivio del dolor obtenida.

A continuación presentamos dos casos clínicos de NGF refractaria a diversos tratamientos médicos y técnicas intervencionistas, en los que la administración de ketamina-meperidina en enjuague consiguió un alivio significativo del dolor, sin registrarse efectos secundarios ni complicaciones.

CASO CLÍNICO Nº 1.

Varón de 61 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Seguimiento por Unidad de Dolor desde hace 4 años por NGF idiopática, con clínica de dolor en hemicara y hemicuello derecho asociada a mioclonías linguales y glosodinia, con paroxismos de alta intensidad (EVA 9/10) con un rango de frecuencia de 12-15 episodios al día que habían requerido de múltiples ingresos hospitalarios para control del mismo. Todas las pruebas de imagen resultaron normales. El paciente respondió mal a diversos tratamientos farmacológicos a altas dosis vía oral con antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, antidepresivos, anticonvulsivantes, relajantes musculares, opiáceos menores y rotaciones con diversos opiáceos mayores por múltiples secundarismos. Nula efectividad de diversas técnicas invasivas como radiofrecuencia pulsada del nervio glossofaríngeo y del ganglio de Gasser derecho e implante de bomba de infusión intratecal en cisterna magna. Presentó episodios repetitivos de desorientación, coma y neumonía aspirativa con ingreso hospitalario por sobredosis de opiáceos. Tendencia a ideas autolíticas por mala calidad de vida por dolor. Durante el último ingreso hospitalario por crisis de dolor lancinante de características similares a las descritas anteriormente, se consiguió un completo control del dolor con enjuagues de ketamina oral a dosis de 25 mg/mL y Meperidina 5 mg/mL (5 mL/ 8-12 horas). En los últimos 32 meses el control del dolor ha sido óptimo (EVA 2/10) en régimen ambulatorio con este tratamiento.

CASO CLÍNICO Nº 2.

Mujer de 48 años con antecedentes personales de trastorno ansioso-depresivo, pielonefritis, síndrome de Sjogren, cáncer de mama y cirugía tiroidea. Presentaba dolor en las regiones izquierdas de la lengua, paladar y región labial desde hace 5 años junto a disestesias con alteración del sabor en la zona afectada y punto trigger en la región cervical. Este cuadro era de características progresivas con aumento de intensidad al final del día, con la actividad física y la deglución, con una pérdida de peso de 10 kg. Tratamiento habitual con altas dosis de oxicodona-naloxona, clonacepam, clomipramina, zolpide, carbamacepina y pregabalina con un EVA medio de 6/10. Alivio de dolor de muy corta duración con lidocaína tópica. La neuralgia fue considerada como resistente parcialmente a los tratamientos médicos convencionales y al cuarto escalón analgésico (radiofrecuencia pulsada, perfusión de anestésicos locales). La Resonancia Magnética Nuclear evidenciaba engrosamiento en la emergencia del glossofaríngeo que pudiera corresponder a un neurinoma. La paciente rehusó cualquier opción neuroquirúrgica por riesgo de secuelas. Se inició tratamiento con enjuagues de ketamina-Meperidina oral a dosis de 25 mg/mL-5 mg/mL (4 mL/ 8 horas) tras el éxito del primer caso expuesto anteriormente. En los últimos 13 meses el control del dolor ha sido óptimo (EVA 2-3/10) en régimen ambulatorio con este tratamiento.

Ejemplo 8. Uso de enjuagues combinados (Ketamina y meperidina) en el tratamiento de diversas algias orofaríngeas en comparación con el uso de enjuagues simples (Ketamina).

La tabla 8 abajo muestra un total de 9 casos clínicos con respuesta parcial a enjuagues de ketamina y mejor respuesta a gárgaras de ketamina-meperidina. A continuación exponemos de manera somera cada uno de estos casos clínicos.

Caso 1. Paciente varón con antecedentes de demencia tipo Alzheimer e ictus tromboembólico. Neuralgia de segunda rama del trigémino con mala respuesta a medicación vía oral con anticomiciales (carbamazepina, pregabalina y topiramato) y opiáceos, así como infiltraciones periféricas de segunda rama del trigémino de 15 meses de evolución. Parcial control del dolor con enjuagues de ketamina (EVA 4) con exacerbaciones de dolor sin clara causa desencadenante. Mejor control con ketamina-meperidina, con EVA 4 pero con crisis muy leves. Exitus letalis.

Caso 2. Paciente varón con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas. Dolor abdominal de difícil control a pesar de altas dosis con fentanilo transdermico (200 mcg/72 horas) y fentanilo nasal. Se realiza bloqueo neurolítico de ganglio celiaco con alcohol absoluto. Dolor bucal por probable mucositis con respuesta parcial a gárgaras de ketamina (disminución EVA superior al 50%) pero dolor irruptivo al comer, con mejor control con gárgaras de ketamina-meperidina. Tratamiento durante 12 días. Exitus letalis en 2013.

Caso 3. Paciente mujer con carcinoma de mama ductal infiltrante estadio IIa con receptores hormonales positivos (mastectomía radical modificada izquierda). Recidiva tumoral a nivel óseo en columna lumbar, dorsal y fémur derecho. Tratamiento con letrozol y ácido zoledrónico mensual. Inicio de enjuagues de ketamina por mucositis grado 3, con mejor control del dolor con asociación ketamina-meperidina.

Caso 4. Paciente mujer con carcinoma de mama ductal infiltrante con diseminación ósea metastásica. Dolor bucal por probable mucositis controlado con asociación ketamina-meperidina durante una semana.

Caso 5. Paciente mujer con carcinoma de mama ductal infiltrante con quimioterapia neoadyuvante, y tras cirugía conservadora, radioterapia complementaria y hormonoterapia adyuvante. Posteriormente diseminación ósea metastásica. Tratamiento con letrozol y ácido zoledrónico mensual. Presenta cuadro de mucositis secundaria a radioterapia con una EVA de basal de 6. No efectividad de gárgaras de sulfato de magnesio durante 24 horas. Efectividad parcial de gárgaras de ketamina durante 24 horas por dolor irruptivo. Dolor bucal por probable mucositis controlado con asociación ketamina-meperidina durante aproximadamente 2 semanas. Exitus letalis.

Caso 6. Paciente mujer con antecedentes personales de hepatopatía por virus C, hipotiroidismo, anemia ferropénica. Diagnóstico de carcinoma de ovario, realizándose histerectomía con linfadenectomía y omentectomía con síndrome paraneoplásico cerebeloso con trastornos de la marcha, disartria, alteración del equilibrio. Dolor bucal de etiología incierta con buen control con ketamina y ketamina-meperidina pero según refiere la paciente con esta segunda opción presenta menos crisis de parestesias.

Mejoría del dolor a los 11 días de iniciado las gárgaras por lo que se asume como diagnóstico etiológico un cuadro de mucositis. Exitus letalis.

Caso 7. Paciente mujer con diagnóstico de osteosarcoma con diferenciación condroblástica estadio IV con diseminación pulmonar y ósea. Episodios repetidos de mucositis. Clínica de fiebre y disfagia tras tratamiento quimioterápico con pancitopenia y mucositis grado 3. Tratamiento con opiáceos bien oral y bomba intratecal con morfina y anestésicos locales. Mejor control del dolor con asociación ketamina-meperidina.

Caso 8. Paciente varón con dolor hemifacial derecho con mala respuesta a tratamientos diversos con anticomiciales y opiáceos. Respuesta muy temporal a infiltraciones de ramas periféricas del trigémino con complicación de infección tras serie de infiltraciones. Buena respuesta con control del dolor a fentanilo transmucoso retirado de forma precoz por somnolencia excesiva. Se realiza dosis test con enjuagues de ketamina y ketamina-meperidina debiéndose retirar tratamiento por mareos y somnolencia excesiva. Se deriva a centro de referencia para rizotomía percutánea retrogasseriana con excelentes resultados. Alta de la Unidad de Dolor.

Caso 9. Paciente varón de 43 años con antecedentes clínicos de trauma craneoencefálico, epilepsia generalizada tónico-clónica, fumador y bebedor. Diagnosticado de suelo de boca irresecable (T4N3Mx) pendiente de quimioterapia y radioterapia. Derivación por Servicio de Cirugía Maxilofacial por tumoración submental izquierda de 3 meses de evolución, con úlcera de suelo de boca con infiltración de cara ventral lingual que provoca anquiloglasia. Dolor de altísima intensidad (EVA de 10) con parestesias y disestesias en tratamiento con dosis supraterapéuticas de tramadol (900-1200 mg/24 horas), metamizol (4000-5000 mg/ 24 horas). Dolor irruptivo con bostezos, hablar y al comer, actualmente dieta solo triturada y a líquidos. Se realiza protocolo de ketamina durante 48 horas y posteriormente con ketamina-meperidina indicando el paciente mejor control del dolor irruptivo con esta última composición y menores efectos adversos tipo de sensación de fuego y picor solo con las gárgaras de ketamina. Se inicia tratamiento con jarabe simple de ketamina 10 mg/mL y meperidina 5 mg/mL. Se retira tramadol y se inicia terapia con fentanilo transdérmico 50 mcg/ 72 horas.

Tabla 8. Estudio comparativo

N ^o	Cáncer	Etiología	K T M	K T M MEP	Éxito K T M	Éxito K T M MEP	E V A1	E V A2	DI	Do si s	D ur	Fá r m	G S at	EA	Come ntario s.
1	No	Neural gia Trigém ino	Si	Si	N o	Si	8	4	Le ve s	3	3	2	2	Ma re o	Exitus letalis.
2	Si	Cáncer Páncre as.	Si	Si	N o	Si	6	2	No	2	1 2 *	1	2	Ma re o	Exitus letalis.
3	Si	Cáncer de mama	Si	Si	N o	Si	7	2	No	3	2 2 *	2	3	No	Exitus letalis.
4	Si	Cáncer de mama	Si	Si	N o	Si	6	3	No	2	6 *	2	3	-	Exitus letalis.
5	Si	Cáncer de mama	Si	Si	N o	Si	6	2	No	4	1 2	2	2	Ma re o	Exitus letalis.
6	Si	Cáncer de ovario	Si	Si	N o	Si	7	2	No	3	1 1	2	2	No	Exitus letalis.
7	Si	Osteos arcoma	Si	Si	N o	Si	8	1	No	5	8	2	2	No	Exitus letalis.
8	No	Neural gia Trigém ino	Si	Si	N o	Si	7	3	No	-	-	1	1	Ma re o	Se retira tratami ento por somno lencia excesi va. Deriva do para rizoto mia.
9	Si	Cáncer cavi da d bucal	Si	Si	N o	Si	10	4	No	4	1	1	3	No	En segui miento

Nº: Número de caso.

KET: Tratamiento previo con Ketamina.

KETMEP: Tratamiento con ketamina-meperidina.

Éxito KET: Tratamiento con ketamina con disminución del dolor basal al menos en un 50% según escala EVA.

Éxito KETMEP: Tratamiento con ketamina con disminución del dolor basal al menos en un 50% según escala EVA.

EVA1: Escala Visual Analógica pretratamiento.

EVA2: Escala Visual Analógica postratamiento.

Dosis: Número de administraciones tipo enjuague por día.

Durac: Duración tratamiento en meses.

Fárm: Disminución del medicamentos sistémicos (1: Igual, 2: Disminución 25%. 3:

Disminución 50%. 4: Disminución 75%. 5: Disminución 100%).

GSat: Grado Satisfacción con los enjuagues de Ketamina-Meperidina (1: No, 2: Moderado, 3: Mucho).

EA: Efectos adversos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - a. El compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona denominado Ketamina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - b. el antagonista opioide de los receptores mu periféricos meperidina (petidina) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,para su uso vía tópica en el tratamiento del dolor.
2. La composición de la reivindicación 1, para su uso vía tópica en el tratamiento de algias orofaríngeas.
3. La composición de la reivindicación 1, para su uso vía tópica en la mucosa de la cavidad bucofaringea en el tratamiento de algias orofaríngeas.
4. La composición de la reivindicación 1, para su uso vía tópica en la mucosa de la cavidad bucofaringea en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la realización de enjuagues bucales en el tratamiento de algias orofaríngeas.
5. La composición de la reivindicación 1, para su uso vía tópica en la mucosa de la cavidad bucofaringea en forma de una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo farmacéuticamente aceptable adecuado para la realización de enjuagues bucales en el tratamiento de algias orofaríngeas.
6. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las algias orofaríngeas se seleccionan de la lista que consiste en el dolor asociado a la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia, la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo, el síndrome de la boca ardiente o urente, el dolor asociado al postoperatorio de adeno-amigdalectomía y el dolor oncológico causado por neoplasias cabeza-cuello.

7. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es el dolor asociado a la mucositis oral inducida por quimioterapia o radioterapia.
8. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es la neuralgia del trigémino.
9. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es la neuralgia del glossofaríngeo.
10. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es el síndrome de la boca ardiente o urente.
11. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es el dolor asociado al postoperatorio de adeno-amigdalectomía
12. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el algia orofaríngea es el dolor oncológico por neoplasias cabeza-cuello.
13. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha composición está en forma de preparación combinada que comprende los componentes a) y b) según se describen en la reivindicación 1, donde dichos componentes a) y b) se encuentran yuxtapuestos.
14. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la preparación combinada según la reivindicación 13, donde el compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona se encuentra en su forma racémica (*RS*)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como el isómero *S*-(+)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como el isómero *R*-(-)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como cualquier combinación de los mismos.
15. La composición para el uso de la reivindicación 14, donde el compuesto 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona se encuentra en su forma racémica

(*RS*)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como el isómero *S*-(+)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ona o como cualquier combinación de los mismos.

16. La composición o la preparación combinada para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición o la preparación combinada además comprende otro principio activo.
17. Una forma farmacéutica adecuada para su uso vía tópica en la mucosa de la cavidad bucofaríngea, que comprende ketamina a una concentración entre 0,5 y 30 mg/mL y meperidina a una concentración entre 0,1 y 20 mg/mL.
18. Una forma farmacéutica adecuada para su uso vía tópica en la mucosa de la cavidad bucofaríngea que comprende ketamina a una concentración entre 20 y 30 mg/mL y meperidina a una concentración entre 2 y 8 mg/mL.
19. La forma farmacéutica según se define en la reivindicación 17, donde la ketamina se encuentra a una concentración entre 7 y 13 mg/mL y la meperidina a una concentración entre 2 y 8 mg/mL.
20. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde dicha forma farmacéutica se selecciona de la lista que consiste en una solución oral, un enjuague, un colutorio y/o un gargarismo farmacéuticamente aceptable adecuado para la realización de enjuagues bucales.
21. La solución oral según la reivindicación 20, formulada con un vehículo para jarabes orales.
22. La solución oral según la reivindicación 20, donde dicha solución oral comprende ketamina en una concentración de 9-11 mg/mL, meperidina en una concentración de 4-6 mg/mL y un jarabe simple y/o un vehículo para jarabes orales.

23. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 o la solución oral según cualquiera de las reivindicaciones 21 o 22, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y donde la ketamina está en cualquiera de las formas descritas en las reivindicaciones 14 o 15.
24. Kit para la preparación de una composición que comprende:
- a) un envase que comprende el compuesto a) tal y como se define este en la reivindicación 1 opcionalmente en cualquiera de las concentraciones expuestas en las reivindicaciones 17 a 19 o 22;
 - b) un envase que comprende el compuesto b) tal y como se define este en la reivindicación 1 opcionalmente en cualquiera de las concentraciones expuestas en las reivindicaciones 17 a 19 o 22; y, opcionalmente,
 - c) un envase que comprende un vehículo para jarabes orales.
25. Kit para la preparación de una composición que comprende:
- a) un envase que comprende el compuesto a) tal y como se define este en la reivindicación 1 opcionalmente en cualquiera de las concentraciones expuestas en las reivindicaciones 17 a 19 o 22;
 - b) un envase que comprende el compuesto b) tal y como se define este en la reivindicación 1 opcionalmente en cualquiera de las concentraciones expuestas en las reivindicaciones 17 a 19 o 22; y, opcionalmente,
 - c) un envase que comprende un vehículo para jarabes orales. que comprende 70% de sacarosa, 6% de glicerina, 5% de sorbitol, menos de 1% de sacarina sódica, goma xantana y aroma, 0.03% de metilparabeno, 0.008% de propilparabeno, 0.1% de sorbato de potasio y agua purificada (c.s.p.).
26. La composición, la preparación combinada, la forma farmacéutica o la solución oral según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el tratamiento comprende al menos un enjuague bucal diario con la composición, con la preparación combinada y/o con la forma farmacéutica durante al menos 3 días consecutivos.

FIGURAS

Fig.1

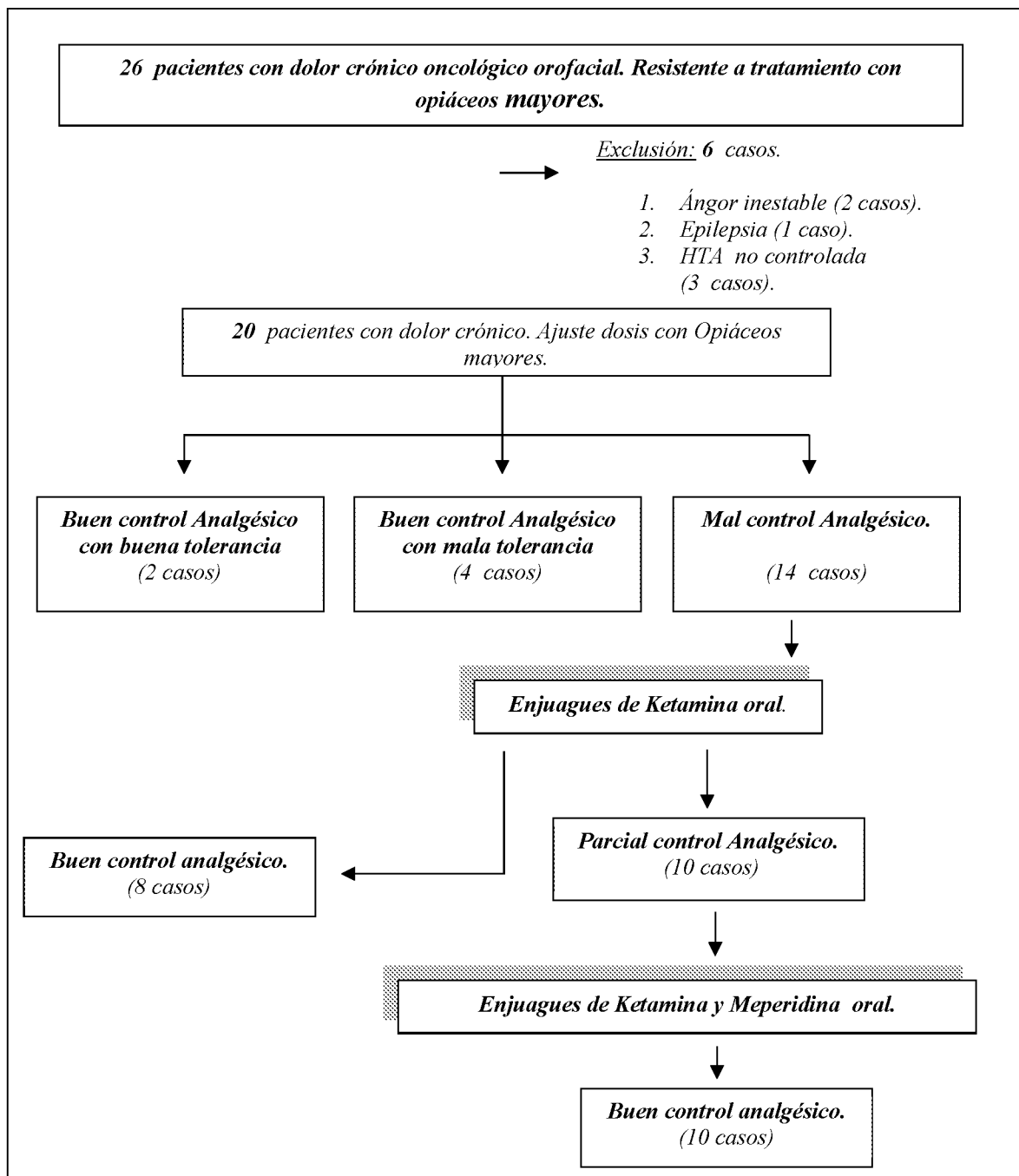


Fig.2

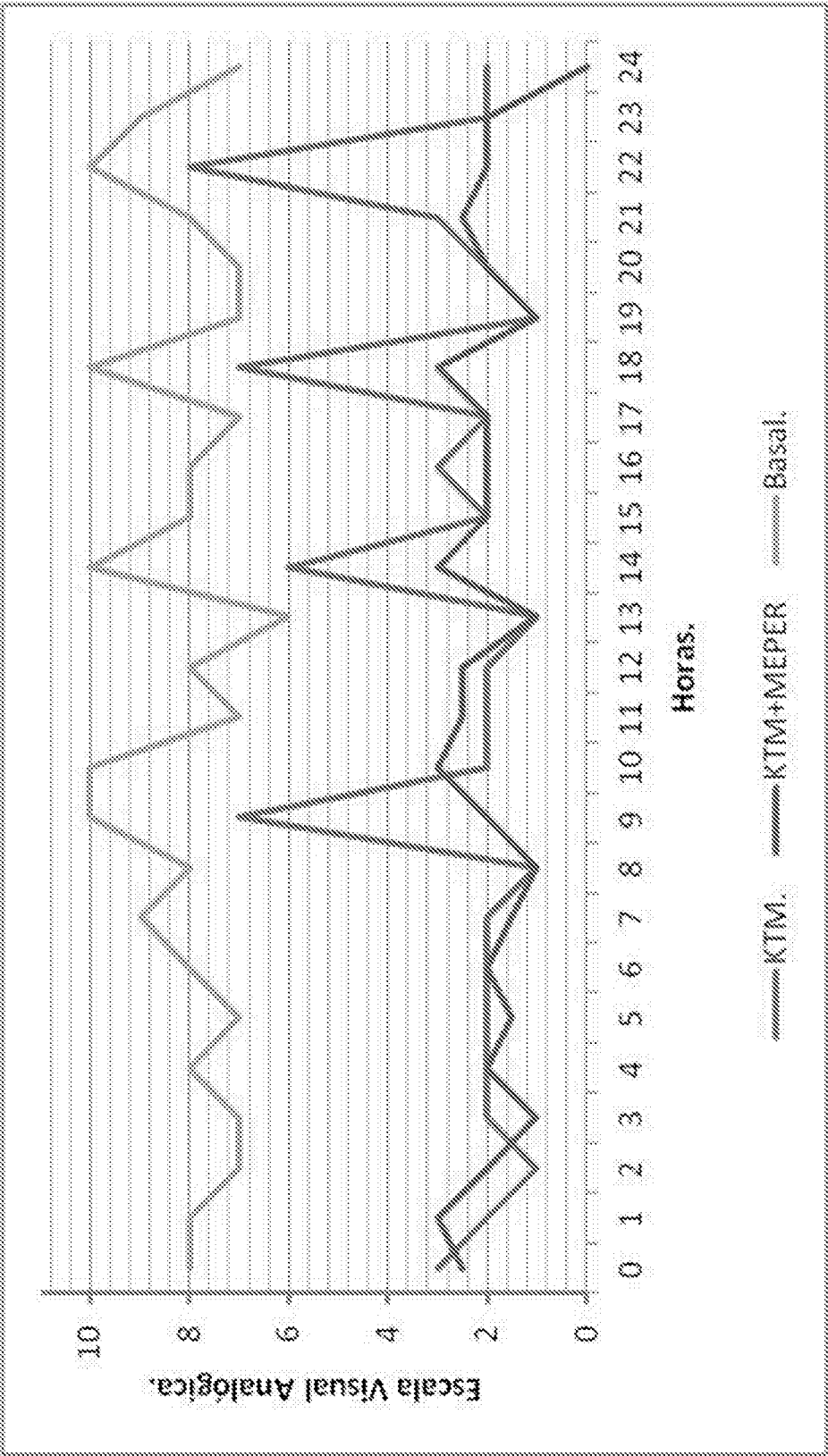


Fig. 3

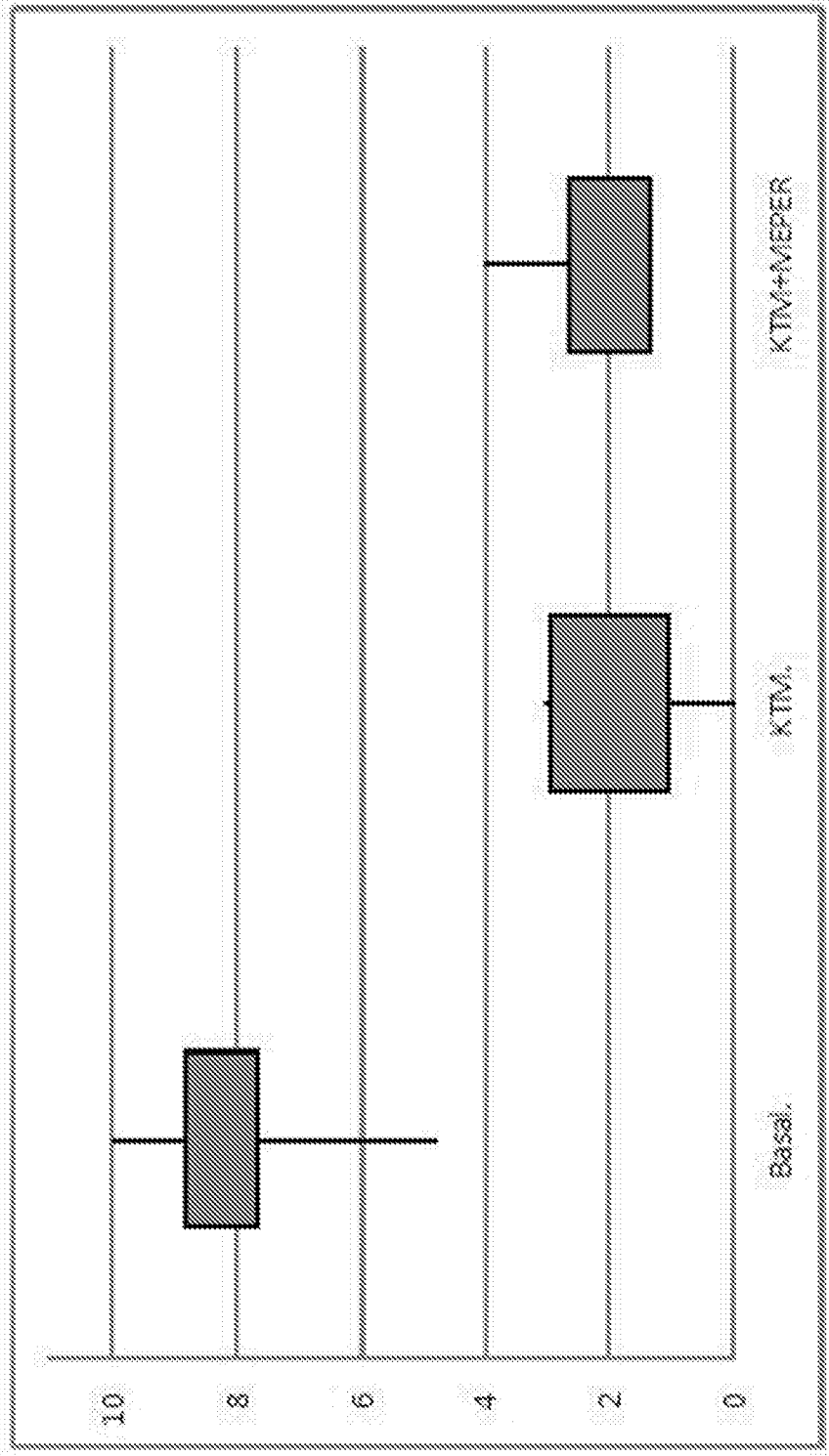
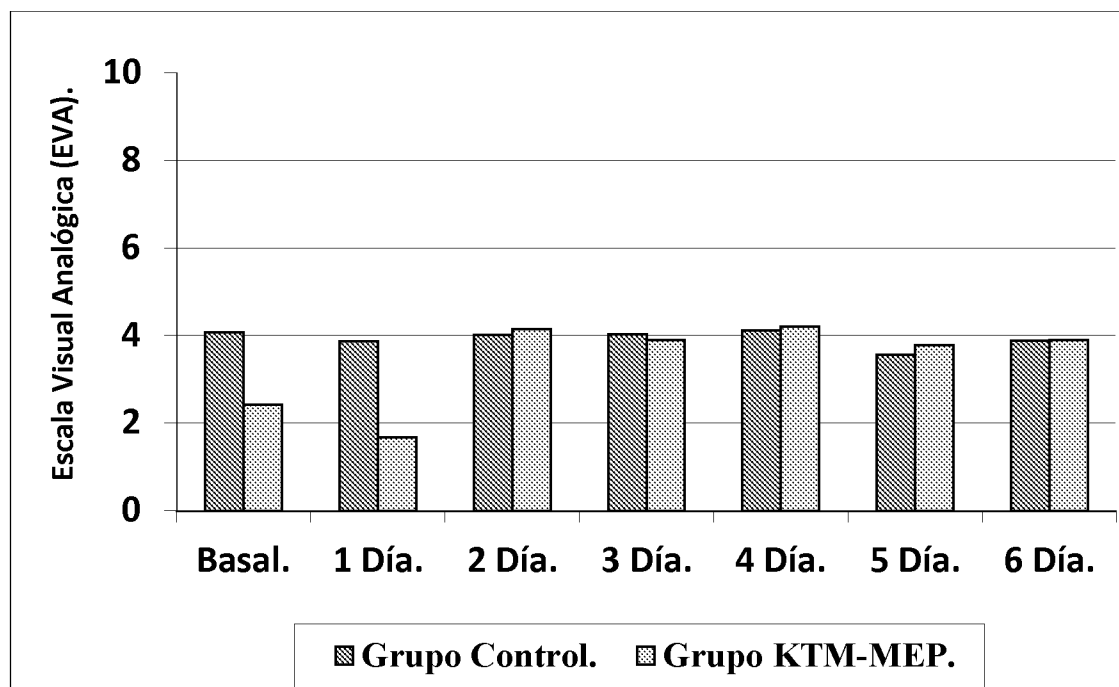


Fig. 4



Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/071001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 A61K31/135 A61K31/451 A61P23/00 A61P23/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/087209 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]; SUZUKI MANZO [JP]; UEMURA KENGO [JP]) 14 de Octubre de 2004 (14.10.2004)	1
Y	resumen -----	2-26
X	RO 92 738 A2 (SPITALUL CLINIC COLTEA [RO]) 30 de Octubre de 1987 (30.10.1987)	17-22, 24,25
Y	resumen -----	1-16,23, 26
X	WO 2004/045601 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC [US]; CROOKS PETER A [US]; RIVERA MIGUEL [US]) 3 de Junio de 2004 (06.06.2004)	1
Y	párrafo [0116] -----	2-26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 de Marzo de 2015

Date of mailing of the international search report

18/03/2015

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Facsimile No

Authorized officer

Büttner, Ulf

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/071001

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NEAL E. SLATKIN ET AL: "Topical Ketamine in the Treatment of Mucositis Pain", PAIN MEDICINE, vol. 4, no. 3, 1 de Septiembre de 2003 (01.09.2003), páginas 298-303, XP055173504, ISSN: 1526-2375, DOI: 10.1046/j.1526-4637.2003.03032.x página 302, ultimo párrafo	1-26
Y	Andrew Joseph Ryan ET AL: "Brief Report Ketamine Mouthwash for Mucositis Pain", 1 November 2009 (2009-11-01), XP055173500, recuperado de Internet: URL: http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/jpm.2009.0198 [recuperado el 03.03.2015] página 990, columna 1, párrafo 3	1-26
Y	O. CANBAY ET AL: "Ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat", BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, vol. 100, no. 4, 1 de Marzo de 2008 (01.03.2008), páginas 490-493, XP055173499, ISSN: 0007-0912, DOI: 10.1093/bja/aen023 figura 1	1-26
Y	UMIT Y. TEKELIOGLU ET AL: "Comparison of topical tramadol and ketamine in pain treatment after tonsillectomy", PEDIATRIC ANESTHESIA, vol. 23, no. 6, 23 de Junio de 2013 (23.06.2013), páginas 496-501, XP055173497, ISSN: 1155-5645, DOI: 10.1111/pan.12148 tabla 2	1-26
Y	KOLESNIKOV Y A ET AL: "Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 638, no. 1-3, 25 de Julio de 2010 (25.07.2010), páginas 61-64 XP027068394, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2010.04.020 [retirado el 28.04.2010] página 62, columna 1, párrafo 2 figura 1	1-26
Y	US 2004/101582 A1 (WOLICKI RICHARD [US]) 27 de Mayo de 2004 (27.05.2004) párrafo [0066] reivindicaciones 1, 13	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/071001

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/070175 A2 (BROOKS-KORN HOWARD [US]) 28 August 2003 (28.08.2003) reivindicaciones -----	1-26
Y	WO 2006/075123 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; LIND) 20 de Julio de 2006 (20.07.2006) reivindicaciones -----	1-26
Y	WO 2008/060764 A2 (DRUGTECH CORP [US]; BORTZ JONATHAN [US]; LEVINSON R SAUL [US]; GE JISH) 22 de Mayo de 2008 (22.05.2008) reivindicaciones	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/ES2014/071001

WO 2004087209	A1	14-10-2004	NINGUNO			

RO 92738	A2	30-10-1987	NINGUNO			

WO 2004045601	A1	03-06-2004	AT	432697	T	15-06-2009
			AU	2003291037	A1	15-06-2004
			CA	2506615	A1	03-06-2004
			EP	1567145	A1	31-08-2005
			EP	2027854	A1	25-02-2009
			HK	1079461	A1	14-08-2009
			JP	2006510618	A	30-03-2006
			NZ	540282	A	30-06-2008
			US	2004248964	A1	09-12-2004
			WO	2004045601	A1	03-06-2004

US 2004101582	A1	27-05-2004	US	2004101582	A1	27-05-2004
			US	2010184817	A1	22-07-2010
			US	2012270916	A1	25-10-2012

WO 03070175	A2	28-08-2003	AU	2003217436	A1	09-09-2003
			US	2003166670	A1	04-09-2003
			WO	03070175	A2	28-08-2003

WO 2006075123	A1	20-07-2006	CA	2594710	A1	20-07-2006
			CA	2594718	A1	20-07-2006
			EP	1845942	A1	24-10-2007
			EP	1848403	A1	31-10-2007
			JP	5107725	B2	26-12-2012
			JP	5144277	B2	13-02-2013
			JP	2008526932	A	24-07-2008
			JP	2008526934	A	24-07-2008
			WO	2006075123	A1	20-07-2006
			WO	2006075125	A1	20-07-2006

WO 2008060764	A2	22-05-2008	AR	063109	A1	30-12-2008
			CL	2007002837	A1	18-07-2008
			PE	11142008	A1	28-08-2008
			US	2008299050	A1	04-12-2008
			WO	2008060764	A2	22-05-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ES2014/071001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/135 A61K31/451 A61P23/00 A61P23/02 ADD.																										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004/087209 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]; SUZUKI MANZO [JP]; UEMURA KENGO [JP]) 14 October 2004 (2004-10-14)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>abstract</td> <td>2-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>RO 92 738 A2 (SPITALUL CLINIC COLTEA [RO]) 30 October 1987 (1987-10-30)</td> <td>17-22, 24,25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>abstract</td> <td>1-16,23, 26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004/045601 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC [US]; CROOKS PETER A [US]; RIVERA MIGUEL [US]) 3 June 2004 (2004-06-03)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>paragraph [0116]</td> <td>2-26</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2004/087209 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]; SUZUKI MANZO [JP]; UEMURA KENGO [JP]) 14 October 2004 (2004-10-14)	1	Y	abstract	2-26	X	RO 92 738 A2 (SPITALUL CLINIC COLTEA [RO]) 30 October 1987 (1987-10-30)	17-22, 24,25	Y	abstract	1-16,23, 26	X	WO 2004/045601 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC [US]; CROOKS PETER A [US]; RIVERA MIGUEL [US]) 3 June 2004 (2004-06-03)	1	Y	paragraph [0116]	2-26		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	WO 2004/087209 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]; SUZUKI MANZO [JP]; UEMURA KENGO [JP]) 14 October 2004 (2004-10-14)	1																								
Y	abstract	2-26																								
X	RO 92 738 A2 (SPITALUL CLINIC COLTEA [RO]) 30 October 1987 (1987-10-30)	17-22, 24,25																								
Y	abstract	1-16,23, 26																								
X	WO 2004/045601 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC [US]; CROOKS PETER A [US]; RIVERA MIGUEL [US]) 3 June 2004 (2004-06-03)	1																								
Y	paragraph [0116]	2-26																								
	----- -/-																									
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																										
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																										
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																								
10 March 2015		18/03/2015																								
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Büttner, Ulf																								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ES2014/071001

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NEAL E. SLATKIN ET AL: "Topical Ketamine in the Treatment of Mucositis Pain", PAIN MEDICINE, vol. 4, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 298-303, XP055173504, ISSN: 1526-2375, DOI: 10.1046/j.1526-4637.2003.03032.x page 302, last paragraph -----	1-26
Y	Andrew Joseph Ryan ET AL: "Brief Report Ketamine Mouthwash for Mucositis Pain", 1 November 2009 (2009-11-01), XP055173500, Retrieved from the Internet: URL:http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/jpm.2009.0198 [retrieved on 2015-03-03] page 990, column 1, paragraph 3 -----	1-26
Y	O. CANBAY ET AL: "Ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat", BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, vol. 100, no. 4, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 490-493, XP055173499, ISSN: 0007-0912, DOI: 10.1093/bja/aen023 figure 1 -----	1-26
Y	UMIT Y. TEKELIOGLU ET AL: "Comparison of topical tramadol and ketamine in pain treatment after tonsillectomy", PEDIATRIC ANESTHESIA, vol. 23, no. 6, 23 June 2013 (2013-06-23), pages 496-501, XP055173497, ISSN: 1155-5645, DOI: 10.1111/pan.12148 table 2 -----	1-26
Y	KOLESNIKOV Y A ET AL: "Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 638, no. 1-3, 25 July 2010 (2010-07-25), pages 61-64, XP027068394, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2010.04.020 [retrieved on 2010-04-28] page 62, column 1, paragraph 2 figure 1 -----	1-26
Y	US 2004/101582 A1 (WOLICKI RICHARD [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0066] claims 1,13 -----	1-26
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ES2014/071001

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/070175 A2 (BROOKS-KORN HOWARD [US]) 28 August 2003 (2003-08-28) claims -----	1-26
Y	WO 2006/075123 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; LIND) 20 July 2006 (2006-07-20) claims -----	1-26
Y	WO 2008/060764 A2 (DRUGTECH CORP [US]; BORTZ JONATHAN [US]; LEVINSON R SAUL [US]; GE JISH) 22 May 2008 (2008-05-22) claims -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/ES2014/071001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004087209	A1	14-10-2004	NONE
RO 92738	A2	30-10-1987	NONE
WO 2004045601	A1	03-06-2004	AT 432697 T 15-06-2009
		AU 2003291037 A1 15-06-2004	
		CA 2506615 A1 03-06-2004	
		EP 1567145 A1 31-08-2005	
		EP 2027854 A1 25-02-2009	
		HK 1079461 A1 14-08-2009	
		JP 2006510618 A 30-03-2006	
		NZ 540282 A 30-06-2008	
		US 2004248964 A1 09-12-2004	
		WO 2004045601 A1 03-06-2004	
US 2004101582	A1	27-05-2004	US 2004101582 A1 27-05-2004
			US 2010184817 A1 22-07-2010
			US 2012270916 A1 25-10-2012
WO 03070175	A2	28-08-2003	AU 2003217436 A1 09-09-2003
			US 2003166670 A1 04-09-2003
			WO 03070175 A2 28-08-2003
WO 2006075123	A1	20-07-2006	CA 2594710 A1 20-07-2006
			CA 2594718 A1 20-07-2006
			EP 1845942 A1 24-10-2007
			EP 1848403 A1 31-10-2007
			JP 5107725 B2 26-12-2012
			JP 5144277 B2 13-02-2013
			JP 2008526932 A 24-07-2008
			JP 2008526934 A 24-07-2008
			WO 2006075123 A1 20-07-2006
			WO 2006075125 A1 20-07-2006
WO 2008060764	A2	22-05-2008	AR 063109 A1 30-12-2008
			CL 2007002837 A1 18-07-2008
			PE 11142008 A1 28-08-2008
			US 2008299050 A1 04-12-2008
			WO 2008060764 A2 22-05-2008