



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 350 439**

⑫ Número de solicitud: 201090001

⑬ Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **09.07.2008**

⑯ Prioridad: **10.07.2007 EP 07384029**

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2011**

Fecha de la concesión: **04.10.2011**

⑲ Fecha de anuncio de la concesión: **17.10.2011**

⑳ Fecha de publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

㉑ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

㉒ Inventor/es: **Romero-Alonso, Luz;**
Pascual-Ramón, Rosalía;
Vela-Hernández, José-Miguel y
Buschmann, Helmut, H.

㉓ Agente: **Carpintero López, Mario**

㉔ Título: **Combinación de un derivado del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol y un ligando de un receptor opiode.**

㉕ Resumen:

Combinación de un derivado del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol y un ligando de un receptor opiode.

La presente invención se refiere a una combinación de un Compuesto A, un derivado del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula (I) y a un Compuesto B, un ligando de un receptor opiode; especialmente de xilometazolina u oximetazolina y un agonista de un receptor opiode μ , muy preferiblemente de xilometazolina u oximetazolina y morfina; a un medicamento que comprende esta combinación; a una formulación farmacéutica para aplicación por vía nasal que comprende esta combinación; o al uso de esta combinación para el tratamiento de los síntomas del dolor, o la prevención o la profilaxis de los síntomas del dolor, mientras que el dolor engloba particularmente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo o dolor neuropático, implicando también específicamente el dolor intercurrente.

ES 2 350 439 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Combinación de un derivado del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol y un ligando de un receptor opioide.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una combinación de un Compuesto A, un derivado del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula (I) y un Compuesto B, un ligando de un receptor opioide; especialmente de xilometazolina u oximetazolina y un agonista de un receptor opioide μ , muy preferiblemente de xilometazolina u oximetazolina y morfina; a un medicamento que comprende esta combinación; a una formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal que comprende esta combinación; o el uso de esta combinación para el tratamiento de los síntomas de dolor, o la prevención o la profilaxis de los síntomas de dolor, en tanto que dolor engloba particularmente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo o dolor neuropático, implicando específicamente también al dolor intercurrente.

15

Antecedentes de la invención

El tratamiento de trastornos dolorosos es de gran importancia en medicina. Actualmente hay una amplia necesidad mundial de una terapia adicional contra el dolor. La acuciante demanda de un tratamiento específico para trastornos dolorosos o, asimismo, de un tratamiento para trastornos dolorosos específicos que sea adecuado para el paciente, lo que debe entenderse como el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor de los pacientes, está documentada en el amplio número de trabajos científicos que han ido apareciendo recientemente y con el transcurso de los años en el campo de los analgésicos aplicados o en una investigación básica sobre nocicepción.

25

El DOLOR es definido por la Asociación internacional de Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP) como “una desagradable experiencia sensorial y emocional asociada con lesiones tisulares reales o potenciales, o descrita en términos de dicha lesión (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). A pesar de que el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden ser clasificados.

30

Desde hace mucho tiempo, una forma de tratar el dolor - que actualmente también es la metodología terapéutica más común - es el uso de opioides, compuestos que se unen a los receptores del sistema opioide (μ , κ , δ y ORL1). Estos opioides han sido usados en la práctica clínica o están en investigación con compuestos que se unen al receptor opioide μ , como la morfina, que actualmente tiene la mayor relevancia clínica para el tratamiento del dolor. No obstante, a pesar de ser altamente eficaces como supresores del dolor, algunos de estos opioides μ (como también se denominan) muestran algunos inconvenientes importantes, a saber, dependencia/adicción intolerancia. Por lo tanto, para algunos de estos opioides μ , las personas que hayan estado expuestas durante un tiempo prolongado a compuestos como la morfina - especialmente - en dosis mayores mostraron signos de adicción por la exposición continua. Por otro lado, en algunos pacientes, tras un tratamiento prolongado con algunos de estos opioides μ , como la morfina, el efecto analgésico del tratamiento disminuyó fuertemente, lo que es una situación dramática para estos pacientes dadas las circunstancias de su sufrimiento.

40

Otro aspecto que estaba en el objetivo de esta invención era el dolor intercurrente (*breakthrough pain*, BTP). En pacientes con un dolor de moderado a grave hay generalmente presentes dos componentes: dolor persistente (durante 12 horas/día o más) y dolor intercurrente (BTP), una punzada transitoria de dolor con una intensidad entre moderada y grave que se produce en un trasfondo de un dolor de otro modo controlado. El BTP se ha referido en hasta el 86% de los pacientes tratados con medicaciones de 24 h/día (*around-the-clock*, ATC) por su dolor persistente. El inicio del BTP es a menudo repentino, alcanza su intensidad máxima en 3 minutos, y persiste durante una media de 30 minutos. Desafortunadamente, las medicaciones usadas actualmente para tratar el BTP no son a menudo adecuadas, especialmente porque el inicio del alivio del dolor tarda mucho, o - en un intento de controlar por anticipado el BTP - ha dado lugar a una sobre dosificación de los pacientes. Esto ha provocado una considerable actividad de investigación en los últimos años, incluyendo los esfuerzos que se están realizando para desarrollar nuevas formas de aplicar los principios activos.

50

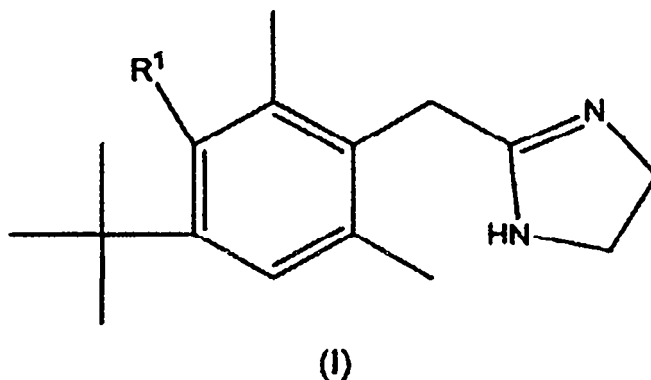
Como el dolor, especialmente también el dolor intercurrente, todavía se considera un problema importante de salud en amplias áreas de la población y requiere un tratamiento muy específico, fue el problema subyacente resuelto por esta invención para encontrar nuevas formas de tratamiento del dolor. Especialmente era el problema subyacente resuelto por esta invención para mejorar el tratamiento con opioides μ , especialmente en lo que respecta a los riesgos de tolerancia y adicción, y/o permitiendo también el tratamiento del dolor intercurrente.

60

65

Por lo que el principal objeto de esta invención es una combinación de compuestos que comprende

- a) al menos un compuesto A elegido entre derivados del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula general (1)



en la que R¹ se elige entre hidrógeno; u OH; en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo; y

- b) al menos un compuesto B elegido entre compuestos que se unen a un receptor opioide.

Otro objeto de esta invención es una combinación de compuestos que comprende

- a) que al menos un compuesto A sea xilometazolina en forma neutra, forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo; y

- b) al menos un compuesto B seleccionado de compuestos que se unen a un receptor opioide.

El compuesto B puede estar en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente de enantiómeros o de diastereómeros, en cualquier proporción adecuada.

Mientras se estaba trabajando con compuestos de bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol y su combinación con compuestos que se unen al receptor opioide (especialmente opioides μ) se averiguó sorprendentemente que la combinación de estos compuestos, usados simultánea o consecutivamente, podría actuar sobre el tratamiento del dolor con alta potencia, especialmente mostrando un efecto súper aditivo en varios tratamientos de síntomas del dolor. Por lo tanto, esta combinación no sólo mejoraba considerablemente el tratamiento del dolor, sino que también parece ser capaz de reducir el riesgo de desarrollar dependencia en un paciente, especialmente permitiendo una reducción en la dosis de los opioides y reducir/contrarrestar el efecto del desarrollo de tolerancia.

Una forma conocida de aplicación de opioides -también en combinación con otros fármacos- era la aplicación intratecal. Esta se usó especialmente cuando una de las partes de la combinación no muestra un efecto si se usa mediante otra forma de aplicación. A pesar de ser una aplicación parenteral -que se prefiere para muchos opioides- el modo de aplicación intratecal es pesado, a veces doloroso o incluso peligroso. Con la combinación de compuestos de acuerdo con la invención puede evitarse esta aplicación intratecal. La combinación de acuerdo con la invención tiene la sorprendente ventaja de que incluso si no se aplica por vía intratecal -como, por ejemplo, una composición farmacéutica para aplicación nasal- es altamente eficaz.

“Tratar” o “tratamiento”, según se usan en esta solicitud, se definen como que incluyen el tratamiento de los síntomas del dolor, así como el tratamiento de la enfermedad o las consecuencias de la enfermedad que provoca los síntomas, la prevención o la profilaxis de los síntomas del dolor, así como la prevención o la profilaxis de la enfermedad o las consecuencias de la enfermedad que provoca los síntomas. Preferiblemente, “tratar” o “tratamiento” según se usan en esta solicitud, se definen como que incluyen el tratamiento de los síntomas del dolor, así como el tratamiento de las consecuencias de la enfermedad que provoca los síntomas, la prevención o la profilaxis de los síntomas del dolor, así como la prevención o la profilaxis de las consecuencias de la enfermedad que provoca los síntomas. Muy preferiblemente, “tratar” o “tratamiento” según se usan en esta solicitud, se definen como que incluyen el tratamiento de los síntomas del dolor, y la prevención o la profilaxis de los síntomas del dolor.

“Opioides” es el nombre común de todos los compuestos que tienen el mismo modo de acción que los constituyentes del opio, un líquido lechoso seco de la semilla de la adormidera, *Papaver somniferum* (Brownstein, 1993). Todos los opioides interactúan en los sistemas biológicos con el mismo tipo de receptor, el denominado receptor opioide. Según el perfil de la analgesia y los efectos secundarios, se conocen cuatro tipos de receptores opioides, el receptor μ (ligando = morfina), el receptor κ (ligando = cetazocina) y el receptor δ , así como el posteriormente añadido receptor ORL1. Con respecto a otros sistemas de receptores, los estudios de unión, así como las investigaciones funcionales, indican que existen subtipos de receptores opioides (Wood, 1982; Pasternak and Wood, 1986). De entre los tipos de receptores μ y δ se han descrito dos subtipos, μ -1 y μ -2 y δ -1 y δ -2. El receptor κ contiene un subtipo adicional κ -3. Por definición, todos los subtipos de los diferentes receptores opioides están incluidos en esta invención.

“Compuesto que se une a un receptor opioide” según se usa en esta solicitud se define(n) como que tiene(n) un valor de K_i en su unión a al menos uno de los diversos receptores opioides de $\leq 1 \mu\text{M}$.

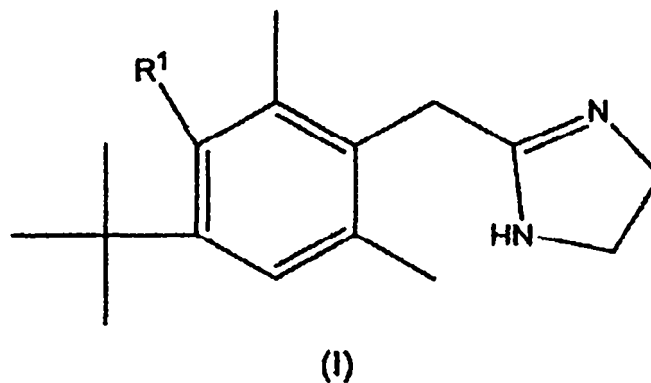
“Compuesto que se une al receptor opioide μ ” según se usa en esta solicitud se define(n) como que tiene(n) un valor de K_i en su unión al receptor opioide $\mu \leq 1 \mu\text{M}$.

Los ensayos que pueden usarse para determinar la afinidad y la selectividad de la unión de un compuesto al receptor opioide μ , especialmente un agonista del receptor μ , son bien conocidos en la materia, y especialmente la medición de las afinidades por estos receptores es ofrecida por varias compañías de servicio conocidas. Una completa y exhaustiva lista de compuestos que se unen a los receptores opioides, especialmente al receptor opioide μ , junto con sus valores de K_i para diferentes receptores opioides, se proporciona en H. Buschmann y col., Handbook of Pain, (2002), Wiley, y se incorpora al presente documento como referencia y forma parte de la memoria.

Preferiblemente, en el contexto de esta invención se entiende que “una combinación de compuestos” se refiere a una combinación física o material (como una combinación de dosis fija) de los compuestos físicamente unidos entre sí en un medicamento o formulación. Por lo tanto, en esta realización preferida se entiende que es posible que la combinación de compuestos se apliquen simultáneamente juntos. Por lo tanto, en esta realización preferida de la invención, la combinación de compuestos que son una combinación física o material de compuestos no está incluyendo una combinación de compuestos que se aplican de forma secuencial.

Otra realización de la invención se refiere a una combinación física o material de compuestos que comprende

a) al menos un compuesto A elegido entre derivados del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula general



en la que R^1 se elige entre hidrógeno; u OH; en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo; y

b) al menos un compuesto B elegido entre compuestos que se unen a un receptor opioide.

Otro objeto de esta invención es una combinación física o material de compuestos que comprende

a) que al menos un compuesto A sea oximetazolina o xilometazolina, preferiblemente xilometazolina, en forma neutra, forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo; y

b) al menos un compuesto B seleccionado de compuestos que se unen a un receptor opioide.

ES 2 350 439 B1

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma de un compuesto de la invención en la que este compuesto tenga unido, a través de una unión no covalente, otra molécula (muy probablemente un disolvente polar), incluyendo especialmente los hidratos y los alcoholatos, por ejemplo, el metanolato.

5 El término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma de compuesto A o de compuesto B según la invención en la que éste asume una forma iónica o está cargado y está acoplado a un contraión (un catión o un anión) o está en disolución. Por esto también deben entenderse los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados a través de interacciones iónicas.

10 El término “sal fisiológicamente aceptable” también significa, en el contexto de esta invención, cualquier sal que sea tolerana fisiológicamente (significando en la mayoría de los casos que no sea tóxica - especialmente no provocada por el contraión) si se usa apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se usa o se aplica en seres humanos y/o mamíferos.

15 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos en el contexto de esta invención, se entiende que significa sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención - habitualmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno - como el catión con al menos un anión que sea tolerado fisiológicamente - especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende, en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo en particular
20 con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean tolerados fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Algunos ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos en particular son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido glucónico o ácido cítrico.

25 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención - habitualmente un ácido (desprotonado) - como un anión, con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que sean tolerados fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferidas las sales de los
30 metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos, y también aquellas con NH_4 , pero en particular sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, de magnesio o de calcio.

El compuesto A o el compuesto B de la invención pueden estar en forma cristalina o como compuestos libres o como solvatos, y se pretende que estas formas estén en el ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación
35 son generalmente conocidos en la materia. Algunos solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. El término “solvato”, según esta invención, debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto esté unido a través de una unión no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar), incluyendo especialmente los hidratos y los alcoholatos, por ejemplo, el metanolato.

40 El compuesto A o el compuesto B de la invención también pueden estar en forma de un polimorfo.

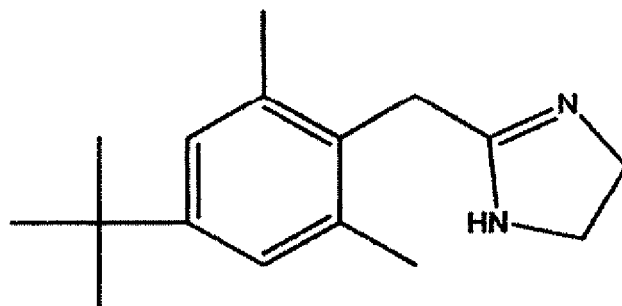
Salvo que se indique de otro modo, los compuestos de la combinación de la invención también se entiende que incluyen compuestos que sólo difieren por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo,
45 los compuestos con las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o en ^{14}C , o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están en el ámbito de esta invención.

En una forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o una combinación de (as mismas; en forma neutra, en forma de una base o en forma de una sal,
50 preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato o de un polimorfo.

Muy preferiblemente, la xilometazolina o la oximetazolina están en forma de una base libre o en forma del clorhidrato.
55

La xilometazolina es un descongestivo tópico usado habitualmente en forma de clorhidrato de xilometazolina en pulverizaciones o gotas nasales. Es un compuesto muy conocido, con propiedades simpaticomiméticas, que actúa sobre los receptores adrenérgicos α usados en los pulverizadores nasales durante años. Los procesos para su producción son bien conocidos en la materia. Tiene la siguiente estructura:
60

65

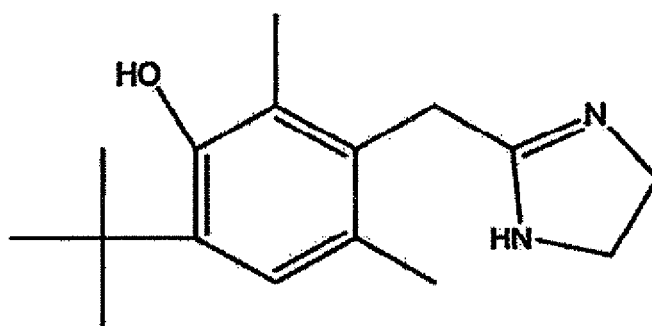


2-(4-tert-butyl-2,6-dimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol

o

2-((4-(1,1-dimethyletil)-2,6-dimetilfenil)-metil)-4,5-dihidro-1H-imidazol

La oximetazolina es un descongestivo tópico usado habitualmente en forma de clorhidrato de oximetazolina en pulverizaciones o gotas nasales. Es un compuesto muy conocido, con propiedades simpaticomiméticas, que actúa sobre los receptores adrenérgicos α usados en los pulverizadores nasales durante años. Los procesos para su producción son bien conocidos en la materia. Tiene la siguiente estructura:



6-tert-butyl-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenol

o

3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-6-tert-butil-fenol.

Otra forma de realización especialmente preferida de la invención engloba combinaciones según la invención, en las que el compuesto B está actuando como un agonista, preferiblemente un agonista total o parcial, o un agonista/antagonista mixto, sobre un receptor opioide, preferiblemente el receptor opioide μ .

Un "agonista" se define como un compuesto que se une a un receptor y tiene un efecto intrínseco, y por lo tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. Los agonistas totales muestran el efecto máximo sobre el receptor, mientras que un agonista parcial está dando menos (por ejemplo, el 80%) de la respuesta del agonista total como un máximo. En esta definición también están incluidos compuestos que actúan como agonistas/antagonistas mixtos sobre el receptor, mostrando así una actividad agonista y también antagonista.

Una forma de realización altamente preferida de la invención engloba combinaciones según la invención, en las que

el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o una combinación de los mismos; en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y

el compuesto B está actuando como un agonista, preferiblemente un agonista total o parcial o un agonista/antagonista mixto sobre un receptor opioide, preferiblemente el receptor opioide μ .

ES 2 350 439 B1

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une a un receptor opioide se une a un receptor opioide, preferiblemente al receptor opioide μ , con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM.

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une a un receptor opioide se une a un receptor opioide, preferiblemente al receptor opioide μ , con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM, altamente preferiblemente menor de 10 nM.

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une a un receptor opioide

actúa como un agonista total o parcial sobre el receptor opioide μ ; y

se une al receptor opioide μ con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM.

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une a un receptor opioide

actúa como un agonista total o parcial sobre el receptor opioide μ ; y

se une al receptor opioide μ con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM, altamente preferiblemente menor de 10 nM.

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une al receptor opioide μ se elige de entre

- productos naturales, incluyendo derivados semisintéticos de productos naturales, como morfina, codeína y tebaína;
- compuestos totalmente sintéticos;
- péptidos.

En otra forma de realización preferida de la combinación según la invención, el compuesto B que se une a un receptor opioide μ se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfina, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α .

Una forma de realización altamente preferida de la actual invención es una combinación según la invención, en la que el compuesto A se elige de entre

xilometazolina, oximetazolina o una combinación de los mismos o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables; y

ES 2 350 439 B1

el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfinano, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neomorfina α ;

preferiblemente en que el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables; y

el compuesto B se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal o solvato fisiológicamente aceptable;

muy preferiblemente en que el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente la sal de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos; y

el compuesto B es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

Los compuestos del grupo A o B o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir ningún material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza de la sustancia medicamentosa están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, muy preferiblemente por encima del 90%. En una forma de realización preferida, está por encima del 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

La combinación según la invención no es tóxica. Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación según la invención, y opcionalmente, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

En la terapéutica humana, la dosis administrada puede ser bastante baja dependiendo de la vía de administración. Generalmente, una cantidad eficaz administrada de la combinación de la invención dependerá de la eficacia relativa de la combinación elegida, de la gravedad de la alteración que se va a tratar y del peso del enfermo. Sin embargo, los compuestos activos se administran típicamente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con unas dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

Cualquier medicamento según la invención contiene el principio activo/combinación, así como opcionalmente al menos un material auxiliar y/o aditivo y/u opcionalmente otro principio activo.

El material auxiliar y/o aditivo puede elegirse específicamente de entre agentes conservantes, emulsionantes y/o vehículos para su aplicación por vía parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos, y de las cantidades que se van a usar, depende de cómo se vaya a aplicar la composición farmacéutica. Algunos ejemplos incluyen aquí formulaciones para su aplicación por vía parenteral, tal como por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular, pero que también podrían ser usados para otras vías de administración.

Las formas adecuadas de la formulación farmacéutica o del medicamento según la invención incluyen comprimidos, sobres, cápsulas, pulverizadores, geles; disoluciones o dispersiones para inyección, inhalación, pulverización o ingestión; supositorios, parches, películas, píruetas, chicles, etc..

Las vías de administración pueden incluir inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, vía sublingual, intranasal, bucal, parche cutáneo, ingestión oral, bomba osmótica implantable, implantes de colágeno, aerosoles o supositorio.

ES 2 350 439 B1

Otro aspecto altamente preferido de la invención está relacionado con una formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal que comprende una combinación según la invención, y uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

5 Una formulación farmacéutica para aplicación nasal debe entenderse como una formulación farmacéutica preparada para aplicarse en la mucosa nasal y, por tanto, es usando las variantes de formulación especializadas aplicables en este documento. Los ejemplos incluyen formulaciones en forma de una solución, en forma de una dispersión, en forma de un gas, en forma de un gel o en forma de un polvo, preferiblemente en forma de una solución, en forma de una dispersión o en forma de un polvo. Las formulaciones están preferiblemente en forma de una pulverización o pueden aplicarse a través de un parche nasal o mediante una pomada aplicada en la mucosa nasal.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica, así como el medicamento o combinación de acuerdo con la invención, se aplica de un modo que evita la aplicación intratecal del medicamento, formulación farmacéutica o combinación. Se prefiere la aplicación parenteral como subcutánea o transmucosa, pero puede evitarse la aplicación intratecal pesada, a veces dolorosa o incluso peligrosa. La formulación que comprende la combinación de acuerdo con la invención tiene la sorprendente ventaja de que incluso si no se aplica por vía intratecal es altamente eficaz. De nuevo se prefiere una aplicación intranasal.

Por lo tanto, otra realización preferida es una formulación farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con la invención preparada para aplicarse por vía parenteral pero no por vía intratecal, como por vía subcutánea o intravenosa, etc..

En los últimos años se han emprendido grandes esfuerzos para investigar nuevas formas de aplicación de fármacos, especialmente de los analgésicos o de los opioides, aspirando en particular a mejorar el inicio de la acción, especialmente durante los episodios de "dolor intercurrente". Esto se describe especialmente para la morfina (Illum y col., JPET, 3001, (1), 391-400, (2002); Pavis y col., J. of Pain and Symptom Management, 24 (6), 598-602 (2002), para la buprenorfina (Lindhardt y col., Int. J. Pharmaceutics, 205, 159-163 (2000) o para el butorfanol (Goldstein y col., Headache, 38; 516-522 (1998). La morfina se ensayó con éxito en la clínica (Illum y col., JPET, 3001, (1), 391-400, (2002); Pavis y col., J. of Pain and Symptom Management, 24 (6), 598-602 (2002)). Particularmente, en esta forma de aplicación, la combinación de compuestos de acuerdo con la invención muestra un alto potencial aún más sorprendente.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal o del medicamento según la invención, la formulación farmacéutica o medicamento está en forma de una disolución, en forma de una dispersión, en forma de un gas, en forma de un gel o en forma de un polvo, preferiblemente en forma de una disolución, en forma de una dispersión o en forma de un polvo.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal o del medicamento según la invención, la formulación farmacéutica o medicamento comprende al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, elegido de entre

- lubricantes, incluyendo glicerol, estearato magnésico, hidroxiestearato de macrogol glicerol;
- derivados de almidón y de celulosa, incluyendo hipromelosa, celulosa cristalina, almidón, hidropoxi celulosa;
- alcoholes de azúcar, incluyendo sorbitol;
- detergentes, incluyendo sales de EDTA;
- conservantes, incluyendo cloruro de benzalconio, ácido cítrico, citrato sódico o ácido ascórbico;
- disolventes, incluyendo agua purificada;
- tampones, incluyendo monohidrogenofosfato sódico/dihidrogenofosfato sódico,
- sales, incluyendo cloruro sódico; e
- incrementadores de la absorción, incluyendo quitosan, ciclodextrinas, o fosfolípidos.

También pueden usarse microesferas y nanopartículas en las formulaciones farmacéuticas - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o para el medicamento según la invención.

ES 2 350 439 B1

Otros coadyuvantes o formas para la administración de fármacos por vía nasal son bien conocidos en la materia y se describen en, por ejemplo:

- Davis e Illum, Clin. Pharmacokinet. 2003,42 (13); 1107-1128;
- Bommer, Medical Device Technology, May 1999; 22-28;
- Newman y col., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2004; 21 (1); 21-66;
- Vyas y col., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2006, 23 (4); 319-347;
- Illum, J. Pharmaceutical Sciences, 2007; 96 (3); 473-484;
- Illum, J. of Controlled Release, 2003; 87; 187-198.

El contenido de todos estos artículos está incluido en el presente documento como referencia.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o del medicamento según la invención, la formulación farmacéutica o medicamento comprende de 30,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de xilometazolina, o de 50,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de oximetazolina, o de 30,0 a 0,5 mg/ml del derivado de bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula (I), preferiblemente xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente sus sales de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o del medicamento según la invención, la formulación farmacéutica o medicamento comprende de 400 a 1 mg/ml o preferiblemente de 200 a 5 mg/ml de compuesto B, preferiblemente de buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, oxycodona, butorfanol, morfina-6-glucoronido o morfina, muy preferiblemente de morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como un solvato.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - según la invención, la formulación farmacéutica comprende una combinación según la invención en una proporción ponderal entre el compuesto A y el compuesto B de 25 a 1 a 0,1 a 1.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o del medicamento el compuesto A se elige de entre

- xilometazolina, oximetazolina o una combinación de las mismas o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables;
- preferiblemente de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables;
- muy preferiblemente de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente sus sales de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos.

En otra forma de realización de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o del medicamento el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucoronido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxycodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfina, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etimorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbuprina, nalorfina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α .

ES 2 350 439 B1

preferiblemente se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable o como solvato;

- 5 muy preferiblemente es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

10 En una forma de realización preferida adicional de la formulación farmacéutica - preferiblemente para su aplicación por vía nasal - o del medicamento según la invención

el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o una combinación de las mismas o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables; y

15 el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfina, ievorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanilo;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neomorfina α .

35 preferiblemente el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables; y

el compuesto B se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable o como solvato;

40 muy preferiblemente el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente la sal de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos; y

el compuesto B es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

45

En una realización preferida adicional de la formulación farmacéutica -preferiblemente para aplicación nasal- o del medicamento según la invención

50 el compuesto A es xilometazolina, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos; y

el compuesto B es morfina como base libre, sal fisiológicamente aceptable, especialmente el clorhidrato, gluconato o sal de sulfato, o como solvato.

55

En una realización preferida adicional de la formulación farmacéutica -preferiblemente para aplicación nasal- o del medicamento según la invención

el compuesto A es oximetazolina, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos; y

60

el compuesto B es morfina como base libre, sal fisiológicamente aceptable, especialmente el clorhidrato, gluconato o sal de sulfato, o como solvato.

65

Otro aspecto de la invención es un uso de al menos una combinación según la invención, o de xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables, para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Un aspecto relacionado de la invención es el uso de al menos una combinación de acuerdo con la

invención de xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, solvatos o polimorfos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.

Otro aspecto de la invención es un uso de al menos una combinación según la invención para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Un aspecto relacionado de la invención es el uso de al menos una combinación de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.

Otro aspecto de la invención es un uso de xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables, para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Un aspecto relacionado de la invención es el uso de xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, solvatos o polimorfos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia e hiperalgesia.

En otra forma de realización de la invención, el medicamento o combinación según la invención se usa para el tratamiento del dolor en el que el estímulo que provoca el dolor es térmico.

En otra forma de realización de la invención, el medicamento o combinación según la invención se usa para el tratamiento del dolor neuropático - o sus subgrupos - en el que el estímulo que provoca el dolor neuropático es térmico.

En otra forma de realización de la invención, el medicamento o combinación según la invención se usa para el tratamiento del dolor en el que el estímulo que provoca el dolor es mecánico.

En otra forma de realización de la invención, el medicamento o combinación según la invención se usa para el tratamiento del dolor neuropático - o sus subgrupos - en el que el estímulo que provoca el dolor neuropático es mecánico.

Algunos subgrupos conocidos de dolor son dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, incluyendo también dolores de cabeza, especialmente la migraña. Otros subgrupos de dolor son dolor neuropático, hiperalgesia y alodinia.

“Dolor neuropático” es definido por la IASP como el “dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Para el propósito de esta invención, incluido bajo este encabezamiento, o que debe tratarse como sinónimo, es el “dolor neurogénico”, que es definido por la IASP como el “dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria o una perturbación transitoria en el sistema nervioso central o periférico”. Una de las principales razones que causa el dolor neuropático es la diabetes, especialmente la diabetes de tipo II.

Según la IASP “alodinia” se define como “un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210).

Según la IASP “hiperalgesia” se define como “una respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es doloroso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211).

En otra forma de realización preferida del uso según la invención, el dolor neuropático se elige de entre dolor central, hiperpatía, dolor neuropático periférico o dolor neurogénico periférico, causalgia, hiperestesia, neuralgia, neuritis o neuropatía.

Según la IASP “dolor central” se define como “un dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso central” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “causalgia” se define como “un síndrome de dolor continuo de quemadura, alodinia e hiperpatía tras una lesión nerviosa traumática, a menudo combinada con una disfunción vasomotora y sudomotora y posteriores cambios tróficos” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210).

Según la IASP “hiperestesia” se define como “sensibilidad exagerada ante la estimulación, excluyendo los sentidos” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “neuralgia” se define como “dolor en la distribución de un nervio o nervios” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

Según la IASP “neuritis” se define como “inflamación de un nervio o nervios” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

Según la IASP “neuropatía” se define como “una perturbación de un cambio funcional o patológico en un nervio: en un nervio, mononeuropatía, en varios nervios, mononeuropatía múltiple, si es difusa y bilateral, poli neuropatía” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

5 Según la IASP “hiperpatía” se define como “un síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal ante un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un umbral incrementado” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

10 La IASP traza las siguientes diferencias entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212):

15	Alodinia	Umbral disminuido	Los modos de estímulo y de respuesta difieren
20	Hiperalgesia	Respuesta exagerada	La proporción del estímulo y de la respuesta son las mismas
25	Hiperpatía	Umbral incrementado; respuesta exagerada	La proporción del estímulo y de la respuesta pueden ser iguales o diferentes

30 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de al menos una combinación de acuerdo con la invención para el tratamiento del trastorno del sueño, síndrome del trabajo por turnos, desacomodación horaria, depresión, trastorno afectivo estacional, migraña, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos cognitivos y de la memoria, degeneración neuronal resultado de acontecimientos isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colon espástico o incontinencia urinaria. Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de al menos una combinación según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de alteraciones del sueño, síndrome del trabajador por turnos, *jet lag*, depresión, trastorno afectivo estacional, migraña, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, alteraciones del conocimiento y de la memoria, degeneración neuronal resultante de acontecimientos isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colon espástico o incontinencia urinaria.

También está especialmente incluido en esta invención, como un aspecto muy preferido, el tratamiento de un paciente o de un mamífero, incluyendo el hombre, que padezca dolor, mediante la aplicación al paciente o al mamífero de una cantidad adecuada de la combinación según la invención que comprende al menos un compuesto A y al menos un compuesto B o mediante la aplicación al paciente o al mamífero, en primer lugar, de una cantidad adecuada de compuesto A seguida de la aplicación al paciente o al mamífero de una cantidad adecuada de compuesto B, o mediante la aplicación al paciente o al mamífero, en primer lugar, de una cantidad adecuada del compuesto B seguida de la aplicación al paciente o al mamífero de una cantidad adecuada de compuesto A.

50 En una forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, el paciente que padece dolor está padeciendo dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, o más preferiblemente dolor crónico, o dolor canceroso, y/o dolor intercurrente.

55 En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, se aplica una cantidad adecuada de la combinación según la invención que comprende al menos un compuesto A y al menos un compuesto B al paciente en necesidad de la misma, en forma de una formulación farmacéutica o de un medicamento, seguido opcionalmente por una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de la combinación según la invención que comprende al menos un compuesto A y al menos un compuesto B, y/o una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de compuesto A y/o de compuesto B.

60 En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, se aplica una cantidad adecuada de compuesto A al paciente en necesidad del mismo, seguido - opcionalmente incluso simultáneamente - por la aplicación de una cantidad adecuada de compuesto B, opcionalmente seguido por una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de la combinación según la invención que comprende al menos un compuesto A y al menos un compuesto B, y/o una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de compuesto A y/o de compuesto B.

ES 2 350 439 B1

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, se aplica una cantidad adecuada de compuesto B al paciente en necesidad del mismo, seguido - opcionalmente incluso simultáneamente - por la aplicación de una cantidad adecuada de compuesto A, opcionalmente seguido por una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de la combinación según la invención que comprende al menos un compuesto A y al menos un compuesto B, y/o una o más aplicaciones adicionales de una cantidad adecuada de compuesto A y/o de compuesto B.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, el compuesto A se elige de entre

- xilometazolina, oximetazolina o una combinación de las mismas o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables;
- preferiblemente de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables;
- muy preferiblemente de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente sus sales de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramida, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfinano, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, pirtramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α ;

preferiblemente se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable o como solvato;

muy preferiblemente es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

En una forma de realización preferida adicional de este método de tratamiento según la invención

el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o una combinación de las mismas o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables; y

el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramida, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temaion, dextropropoxifeno, N-metilmorfinano, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;

- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbupina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,

- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α ;

preferiblemente el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables; y

el compuesto B se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable o como solvato;

muy preferiblemente el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente la sal de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos; y

el compuesto B es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos aplicados pueden prepararse para que sean adecuados para inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea; ingestión por vía oral, aplicación sublingual, intranasal, o bucal, en forma de un parche transcutáneo, una bomba osmótica implantable, implantes de colágeno, aerosoles o un supositorio. Preferiblemente, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos aplicados son adecuados para su aplicación por vía nasal, aplicación sublingual, ingestión por vía oral o para inyección, en la forma de realización altamente preferida, adecuados para su aplicación por vía nasal.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos están en forma de una disolución, en forma de una dispersión, en forma de un gas, en forma de un gel o en forma de un polvo, preferiblemente en forma de una disolución, en forma de una dispersión o en forma de un polvo.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos comprenden de 30,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de xilometazolina, o de 50,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de oximetazolina, o comprenden de 30,0 a 0,5 mg/ml del derivado de bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula (I), preferiblemente xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente sus sales de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos comprenden de 400 a 1 mg/ml o preferiblemente de 200 a 5 mg/ml de compuesto B, preferiblemente de buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, oxicodona, butorfanol, morfina-6-glucorónido o morfina, muy preferiblemente de morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como un solvato.

En otra forma de realización preferida de este método de tratamiento según la invención, las formulaciones farmacéuticas o los medicamentos comprenden una combinación según la invención en una proporción ponderal entre el compuesto A y el compuesto B de 25 a 1 a 0,1 a 1.

Métodos farmacológicos

Método 1: Prueba de la placa caliente

Materiales y métodos

Animales

En estos estudios se usaron ratones machos CD1 de entre 6 y 8 semanas de edad. Los animales se alojaron en grupos de cinco, se les suministró comida y agua *ad libitum* y se mantuvieron en unas condiciones de laboratorio controladas, con la temperatura mantenida a $21 \pm 1^\circ\text{C}$ y la luz en ciclos de 12 h (encendida a las 07:00 h y apagada a las 19:00 h). Los experimentos se llevan a cabo en una sala experimental aislada acústicamente y con regulación de aire. El número de ratones varía entre 8 y 16 por grupo en cada experimento individual.

Fármacos

Los fármacos usados para los tratamientos son morfina y xilometazolina, así como oximetazolina. Las dosis se calculan según el peso molecular de la base libre o de la sal respectiva, cuando sea aplicable.

Procedimiento experimental

La actividad analgésica de la combinación inventiva de sustancias activas se determina en CD1 machos siguiendo y adaptando la descripción de la publicación de G. Woolfe y A. D. MacDonald, J. Pharm. Exp. Ther. 1944, 80, páginas 300-307. La respectiva descripción de esta publicación está incorporada por referencia y forma parte de la presente memoria.

Según esta prueba, los ratones se ponen en una placa que se calienta hasta 50°C, y se determina el momento en el que el ratón muestra signos de dolor, tal como un lamido vigoroso y repetido de las patas traseras o delanteras, saltar o escapar. Los ratones se mantienen en la placa caliente durante no más de 45 segundos, con objeto de evitar el desarrollo de lesiones cutáneas. El vehículo, las sustancias activas y la combinación inventiva de sustancias activas que se van a probar se administran - a veces en concentraciones diferentes - mediante inyección s.c. o i.p. a los diferentes grupos de ratones. 0,5 horas después de la administración, los animales se ponen sobre la placa caliente y se mide el tiempo hasta que muestran signos de dolor, dividido por el Lamido de la Pata Delantera (FPL), el Lamido de la Pata Trasera (HPL) y el Salto, para permitir conclusiones sobre diferenciaciones de los tipos de dolor a través de los diferentes síntomas de dolor/signos de dolor. La eficacia analgésica de las sustancias activas o de la combinación de sustancias activas se calcula sobre la base de los valores obtenidos para el grupo de comparación de ratones al que sólo se le administra el vehículo (línea de base). Mediante una comparación con la línea de base (definida como el 0% de analgesia) y con una ausencia de signos de dolor (definida como el 100% de analgesia) se determina el porcentaje de analgesia. En algunos casos, según este cálculo y con diferentes concentraciones de sustancias activas o de la combinación de sustancias activas, se determinan los valores de la DE50.

Método 2: Prueba de retirada de la cola

La prueba se realizó según se describió previamente (Moneada y col. (2003), Eur. J. Pharmacol. 465, 53-60). En resumen, los animales (ratones machos CD1) se confinaron en un tubo de plexiglás y se colocaron sobre el aparato de retirada de la cola (LI 7100, Letica, S.A., España). Se concentró un haz de luz nociva sobre la cola y se registró automáticamente la latencia en la retirada de la cola al 0,1 s. Se ajustó la intensidad de la fuente de calor radiante para dar una latencia de línea de base de entre 2 y 3 s; esta intensidad nunca se cambió, y cualquier animal cuya latencia de línea de base estuviera fuera de los límites preestablecidos fue excluido de los experimentos. Con objeto de minimizar lesiones en los animales, se usó un tiempo de corte de 10 s. Los animales recibieron una inyección del vehículo (disolución salina), y del fármaco o la combinación de fármacos en estudio, y se midieron las latencias en la retirada de la cola 45 min después de la administración del fármaco o del vehículo. Se registraron las latencias de la línea de base de retirada de la cola después de la inyección de la disolución salina/vehículo. Mediante comparación con la línea de base (definida como el 0% de analgesia) y con una ausencia de reacción al dolor/retirada de la cola (definida como el 100% de analgesia) se determina el porcentaje de analgesia.

Los ejemplos y figuras de la siguiente sección, que describen ensayos farmacológicos, son meramente ilustrativos, y la invención no puede considerarse en modo alguno como restringida a estas aplicaciones.

Figuras

Figura 1) Prueba de retirada de la cola: xilometazolina y oximetazolina

La Figura 1) se refiere al Ejemplo 1), una prueba de retirada de la cola. Ratones CD1 machos recibieron inyecciones i.p. de 5 mg/kg de las sustancias probadas xilometazolina y oximetazolina 45 min antes de las medidas. La línea de base se determinó con respecto a la inyección salina.

La oximetazolina no muestra ningún efecto, mientras que la xilometazolina no muestra una actividad pronunciada bajo este protocolo.

Figura 2) Prueba de retirada de la cola: morfina en combinación con xilometazolina y oximetazolina

La Figura 1) se refiere al P-Ejemplo 1), una prueba de retirada de la cola. Ratones CD1 machos recibieron inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina e inyecciones i.p. de 5 mg/kg de xilometazolina y oximetazolina 45 min antes de las medidas. La línea de base se determinó con respecto a la inyección de disolución salina.

Ambas combinaciones mostraron un claro efecto sinérgico, alcanzando prácticamente el 100% de analgesia y especialmente un incremento muy pronunciado sobre la morfina en dosis bajas aplicada sola.

Ejemplos

Ejemplos farmacológicos

5 P-Ejemplo 1

Prueba de retirada de la cola (combinación de morfina + xilometazolina y oximetazolina)

Ratones CD1 machos recibieron:

10

- inyección s.c. de disolución salina (vehículo/línea de base);

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina;

15

- inyección i.p. de 5 mg/kg de xilometazolina;

- inyección i.p. de 5 mg/kg oximetazolina;

20

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina + inyección i.p. de 5 mg/kg de xilometazolina;

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina + inyección i.p. de 5 mg/kg oximetazolina.

25

Los ratones se colocaron, 45 minutos después de la inyección, en el aparato de retirada de la cola. La línea de base se determinó con respecto a la inyección de disolución salina. Los valores de significancia se determinaron con respecto al grupo de disolución salina y con respecto al respectivo grupo de morfina.

30

Los resultados se muestran en las Fig. 1) y 2). Las 2 combinaciones según la invención mostraron un efecto altamente súper aditivo (véase la Fig. 2). Esto era sorprendente en ambos casos, pero especialmente en el caso de la xilometazolina. Aunque no muestra un efecto antinociceptor muy pronunciado si se usa en solitario (Fig: 1), si se aplica junto con morfina (Fig. 2) su efecto era superaditivo incluso más pronunciado que el efecto ya superaditivo de la oximetazolina y morfina.

35 P-Ejemplo 2

Prueba de la placa caliente

Ratones CD1 machos reciben:

40

- inyección s.c. de disolución salina (vehículo/línea de base);

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina;

45

- inyección i.p. de 5 mg/kg de xilometazolina;

- inyección i.p. de 5 mg/kg oximetazolina;

50

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina + inyección i.p. de 5 mg/kg de xilometazolina;

- inyecciones s.c. de 2 mg/kg de morfina + inyección i.p. de 5 mg/kg oximetazolina.

55

Los ratones se colocan, 30 minutos después de la inyección, en la placa caliente, calentada a 50°C. Los signos de dolor mostrados se dividen en Lamido de la Pata Delantera (FPL), Lamido de la Pata Trasera (HPL) y Salto, y se miden/cuentan. La línea de base se determina con respecto a la inyección de disolución salina. Los valores de significancia se determinan con respecto al grupo de disolución salina y con respecto al respectivo grupo de morfina.

60 P-Ejemplo 3

Prueba de la placa caliente tras el desarrollo de tolerancia

65

Ratones CD1 machos se dividen en 2 grupos, el grupo que recibe inyecciones s.c. de morfina en altas dosis para desarrollar tolerancia (denominado en lo sucesivo "Tolerantes"), y el grupo que sólo recibe el vehículo (llamado "no Tolerantes"). Se siguió el siguiente esquema de tratamiento:

Inducción de tolerancia				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
	Morfina (mg/kg sc)			
Mañana		30	60	120
Tarde	30	45	90	120
Mañana		Vehículo	Vehículo	Vehículo
Tarde	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo

Según la experiencia anterior, después de 4 días de tratamiento, el grupo de Tolerantes está expresando tolerancia a la morfina. Ambos grupos de Tolerantes y de no Tolerantes se prueban el día 5.

El día 5, ratones CD1 machos (Tolerantes y no Tolerantes) en dos grupos cada uno (N = 10) reciben inyecciones s.c. de morfina [2 mg/kg] o inyecciones s.c. de morfina [2 mg/kg] e inyección i.p. de 5 mg/kg de oximetazolina o de 5 mg/kg xilometazolina.

Los ratones se colocan, 30 minutos después de la inyección, en la placa caliente, calentada a 50°C. Los signos de dolor mostrados se dividen en Lamido de la Pata Delantera (FPL), Lamido de la Pata Trasera (HPL) y Salto, y se miden/cuentan. La línea de base se determina con respecto a la inyección de disolución salina. Se determinan los valores de significancia.

P-Ejemplo 4

Prueba de retirada de la cola (combinación de morfina + Ejemplo Químico 1), tras el desarrollo de tolerancia

Ratones CD1 machos se dividen en 2 grupos, el grupo que recibe inyecciones s.c. de morfina en altas dosis para desarrollar tolerancia (denominado en lo sucesivo "Tolerantes"), y el grupo que sólo recibe el vehículo (llamado "no Tolerantes"). Se siguió el siguiente esquema de tratamiento:

Inducción de tolerancia					
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
		Morfina (mg/kg sc)			
Tolerantes	Mañana		30	60	120
	Tarde	30	45	90	120
No Tolerantes	Mañana		Vehículo	Vehículo	Vehículo
	Tarde	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo

Según la experiencia anterior, después de 4 días de tratamiento, el grupo de Tolerantes está expresando tolerancia a la morfina. Ambos grupos de Tolerantes y de no Tolerantes se prueban el día 5.

El día 5, ratones CD1 machos (Tolerantes y no Tolerantes) en dos grupos cada uno (N = 10) reciben inyecciones s.c. de morfina [4 mg/kg] o inyecciones s.c. de morfina [2 mg/kg] e inyección i.p. de 5 mg/kg de oximetazolina o de 5 mg/kg xilometazolina.

Los ratones se colocan, 45 minutos después de la inyección, en el aparato de retirada de la cola. La línea de base se determina con respecto a la inyección de disolución salina. Se determinan los valores de significancia.

Formulaciones farmacéuticas

Formulación farmacéutica A)

Se disuelven 0,25 g de glutamato de chitosan en 50 ml de agua ultrapura. Se añaden 2,0 g de clorhidrato de morfina y 0,185 g de cloruro sódico, junto con 1,0 g de clorhidrato de oximetazolina y 1 ml de glicerol, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

ES 2 350 439 B1

Formulación farmacéutica B)

Se disuelven 0,25 g de glutamato de quitosan en 50 ml de agua ultrapura. Se añaden 2,0 g de clorhidrato de morfina y 0,185 g de cloruro sódico, junto con 0,5 g de clorhidrato de xilometazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

Formulación farmacéutica C)

Se disuelven 0,25 g de glutamato de quitosan en 50 ml de agua ultrapura. Se añaden 2,0 g de clorhidrato de morfina y 0,185 g de cloruro sódico, junto con 2,5 g de clorhidrato de xilometazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

Formulación farmacéutica D)

Se disuelven 0,25 g de glutamato de quitosan en 50 ml de agua ultrapura. Se añaden 2,0 g de clorhidrato de morfina y 0,185 g de cloruro sódico, junto con 1,5 g de clorhidrato de xilometazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

Formulación farmacéutica E)

Se disuelven 1,25 g de citrato de fentanilo en 50 ml de agua ultrapura y se añaden 0,185 g de cloruro sódico, junto con 1,0 g de clorhidrato de oximetazolina y 1 ml de glicerol, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

Formulación farmacéutica F)

Se disuelven 1,25 g de citrato de fentanilo en 50 ml de agua ultrapura y se añaden 0,185 g de cloruro sódico, junto con 0,5 g de clorhidrato de xilometazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

Formulación farmacéutica G)

Se disuelven 1,25 g de citrato de fentanilo en 50 ml de agua ultrapura y se añaden 0,185 g de cloruro sódico, junto con 2,5 g de clorhidrato de oximetazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

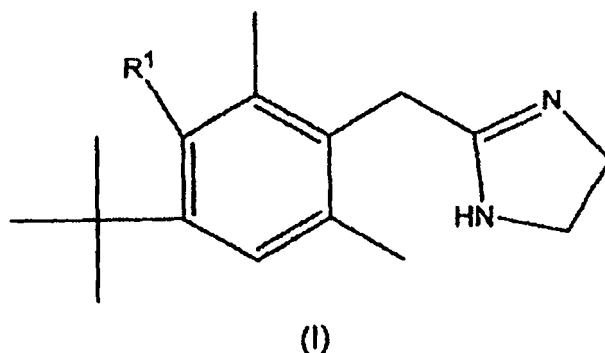
Formulación farmacéutica H)

Se disuelven 1,25 g de citrato de fentanilo en 50 ml de agua ultrapura y se añaden 0,185 g de cloruro sódico, junto con 1,5 g de clorhidrato de xilometazolina, y se ajusta el pH a 4 con HCl 1 M.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de compuestos que comprende

a) al menos un compuesto A elegido de entre derivados del bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula general (I)



en la que R¹ se elige entre hidrógeno u OH;

en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo; y

b) al menos un compuesto B elegido de entre compuestos que se unen a un receptor opioide.

2. Combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o una combinación de los mismos; en forma neutra, en forma de una base o en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato o como un polimorfo.

3. Combinación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el compuesto B actúa como un agonista, preferiblemente una agonista total o parcial o un agonista/antagonista mixto sobre un receptor opioide, preferiblemente sobre el receptor opioide μ .

4. Combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o una combinación de los mismos; en forma neutra, en forma de una base o un ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato o de un polimorfo

y

el compuesto B actúa como un agonista, preferiblemente un agonista total o parcial o un agonista/antagonista mixto sobre un receptor opioide, preferiblemente sobre el receptor opioide μ .

5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, **caracterizada** porque el compuesto B que se une a un receptor opioide se une a un receptor opioide, preferiblemente al receptor opioide μ , con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM.

6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, **caracterizada** porque el compuesto B que se une a un receptor opioide

actúa como un agonista total o parcial sobre el receptor opioide μ ;

y

se une al receptor opioide μ con un valor de K_i menor de 1000 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 100 nM, incluso más preferiblemente menor de 50 nM.

7. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, o de 3 a 6, **caracterizada** porque el compuesto B que se une a un receptor opioide μ se elige de entre

- productos naturales, incluyendo derivados semisintéticos de productos naturales, como morfina, codeína y tebaína;

ES 2 350 439 B1

- compuestos totalmente sintéticos;
- péptidos.

5 8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, o de 3 a 7, **caracterizada** porque el compuesto B que se une a un receptor opioide μ se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- 10 • heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfina, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida,
- 15 difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona,
- 20 oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α .

25 9. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, **caracterizada** porque el compuesto A se elige de entre

xilometazolina, oximetazolina o una combinación de los mismos o de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables; y

30 el compuesto B se elige de entre

- morfina, morfina-6-glucorónido, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,
- 35 • heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, α -prodina, trimeperidina, meptacina, profadol, metadona, dextromoramide, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalon, dextropropoxifeno, N-metilmorfina, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, cetociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida,
- 40 difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanol;
- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meptacina, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona,
- 45 oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,
- metencefalina, leuencefalina, nociceptina, endorfina β , endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfina-A, dinorfina-B, neoendorfina α .

50 preferiblemente en que el compuesto A se elige de entre xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables; y

55 el compuesto B se elige de entre buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, oxicodona, butorfanol, codeína, morfina-6-glucorónido o morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable o como solvato;

muy preferiblemente en que el compuesto A es xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente la sal de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos; y

60 el compuesto B es morfina como base libre, la sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

10. Medicamento que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y opcionalmente, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

65 11. Formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

12. Formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal según la reivindicación 11 que está en forma de una disolución, en forma de una dispersión, en forma de un gas, en forma de un gel o en forma de un polvo, preferiblemente en forma de una disolución, en forma de una dispersión o en forma de un polvo.

13. Formulación farmacéutica para su aplicación por vía nasal según cualquiera las reivindicaciones 11 ó 12 o medicamento según la reivindicación 10, que comprende al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, elegido de entre

- lubricantes, incluyendo glicerol, estearato magnésico, hidroxiestearato de macrogol glicerol;
- derivados de almidón y de celulosa, incluyendo hipromelosa, celulosa cristalina, almidón, hidropropoxi celulosa;
- alcoholes de azúcar, incluyendo sorbitol;
- detergentes, incluyendo sales de EDTA;
- conservantes, incluyendo cloruro de benzalconio, ácido cítrico, citrato sódico o ácido ascórbico;
- disolventes, incluyendo agua purificada;
- tampones, incluyendo monohidrogenofosfato sódico/dihidrogenofosfato sódico,
- sales, incluyendo cloruro sódico; e
- incrementadores de la absorción, incluyendo chitosan, ciclodextrinas, o fosfolípidos.

14. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 o medicamento según la reivindicación 10, que comprende de 30,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de xilometazolina, o de 50,0 a 0,5 mg/ml de clorhidrato de oximetazolina, o de 30,0 a 0,5 mg/ml del derivado de bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol según la fórmula (I), preferiblemente xilometazolina u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente sus sales de clorhidrato, los solvatos o los polimorfos.

15. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 o medicamento según la reivindicación 10, que comprende de 400 a 1 mg/ml o preferiblemente de 200 a 5 mg/ml de compuesto B, preferiblemente de buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, oxicodona, butorfanol, morfina-6-glucoronido o morfina, muy preferiblemente de morfina como base libre, su sal fisiológicamente aceptable, especialmente la sal de clorhidrato, de gluconato o de sulfato, o como solvato.

16. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 o medicamento según la reivindicación 10, que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una proporción ponderal entre el compuesto A y el compuesto B de 25 a 1 a 0,1 a 1.

17. Uso de al menos una combinación según las reivindicaciones 1 a 9, o de xilometazolina u oximetazolina o sus sales, solvatos o polimorfos fisiológicamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor visceral, dolor crónico, dolor canceroso, dolor agudo, dolor intercurrente o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.

18. Uso según la reivindicación 17, en el que el estímulo que provoca el dolor es mecánico.

19. Uso según la reivindicación 17, en el que el estímulo que provoca el dolor es térmico.

20. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado** porque el dolor neuropático se elige de entre dolor central, hiperpatía, dolor neuropático periférico o dolor neurogénico periférico, causalgia, hiperestesia, neuralgia, neuritis o neuropatía.

FIG. 1

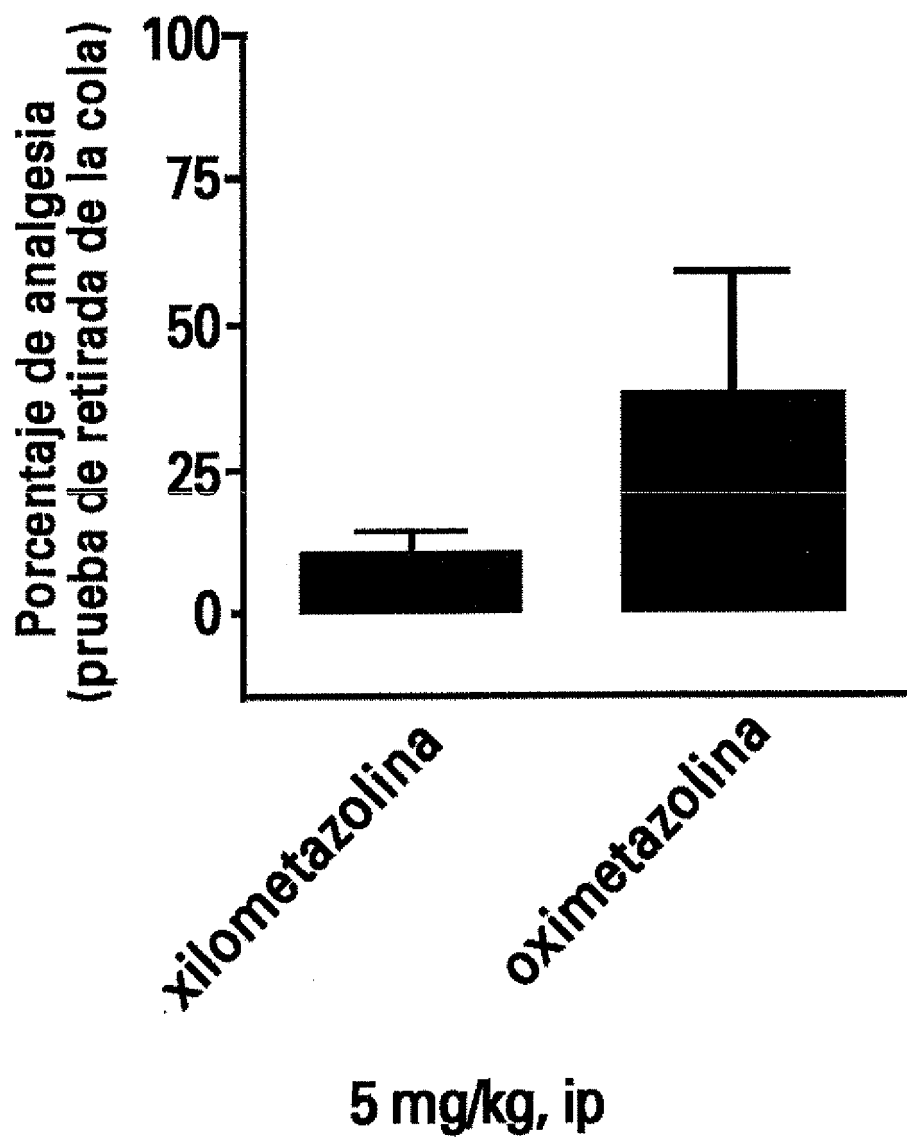
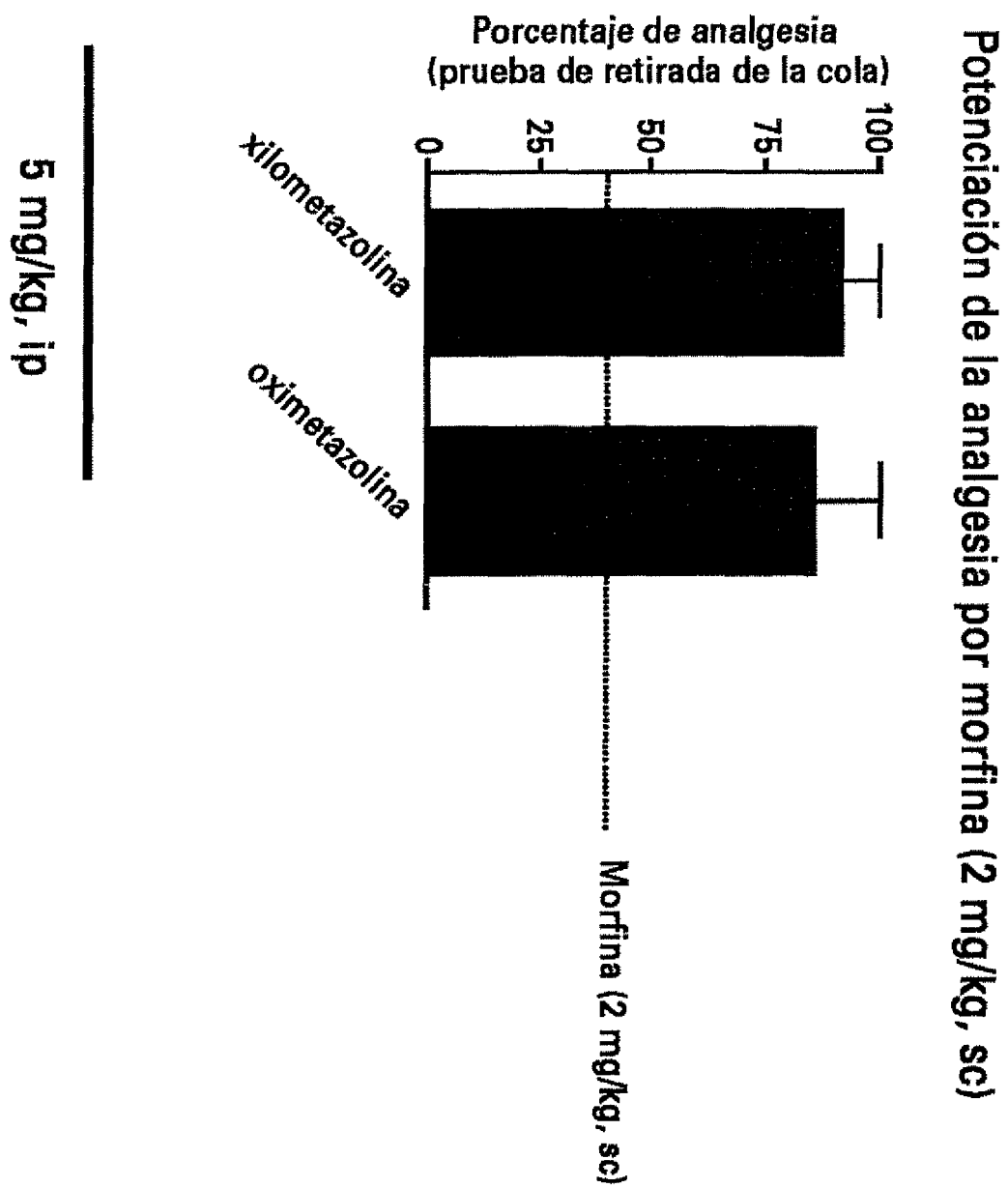


FIG. 2





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201090001

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.07.2008

③② Fecha de prioridad: **10-07-2007**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SHERMAN, S.E. y col. Intrathecal oxymetazoline produces analgesia via spinal α -adrenoceptors and potentiates spinal morphine. European Journal of Pharmacology. 1988, Vol. 148, Nº 3, paginas 371-380 . Página 374, tabla 1; página 375, columna derecha, párrafo "3.3 Morphine + oxymetazoline"- página 377, columna izquierda, línea 2; figuras 2-4.	1-20
X	SHYU, W.C. y col. The absolute bioavailability of transnasal butorphanol in patients experiencing rhinitis. European Journal of Clinical Pharmacology. 1993, Vol. 45, Nº 6, páginas 559-562. Página 561, "Discussion", tabla 1- página 562.	1-9
X	BENTLEY, G.A. y col. Studies on the antinociceptive action of α -agonist drugs and their interactions with opioid mechanisms. British Journal of Pharmacology. 1983, Vol. 79, Nº 1, páginas 125-134, ISSN 0007-1188.	1-9,17
A	WO 0226223 A2 (UNIV. MICHIGAN STATE) 04.04.2002, reivindicaciones 1-4,10,11,20,30,42,50,57.	1-20
A	WO 2005097192 A2 (LAB. DEL DR. ESTEVE, S.A.) 20.10.2005, todo el documento.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº: TODAS

Fecha de realización del informe
11.11.2010

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4174(2006.01)**A61K31/485**(2006.01)**A61K9/12**(2006.01)**A61P25/04**(2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, WPI, NCBI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita:

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 19-20	SI
	Reivindicaciones 1-18	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-20	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	European Journal of Pharmacology, VoL. 148, Nº 3.	1988
D02	European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 45, Nº 6	1993
D03	British Journal of Pharmacology, Vol. 79, Nº 1.	1983
D04	WO 0226223 A2	04.04.2002
D05	WO 2005097192 A2	20.10.2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención se refiere a una combinación de un compuesto A derivado de bencil-4,5-dihidro-1H-imidazol de fórmula general (I) con un compuesto B elegido de entre compuestos que se unen a un receptor opioide, en particular se trata de la combinación de xilometazolina u oximetazolina y un agonista de un receptor opioide μ , preferiblemente morfina. La invención también tiene por objeto un medicamento que comprende esta combinación, la formulación farmacéutica de aplicación por vía nasal que comprende dicha combinación, y el uso de esta combinación para el tratamiento del dolor.

El documento D01 divulga un estudio cuyos resultados muestran que la co-administración de oxymetazolina y morfina en solución, en una relación molar de 1:28 respectivamente, produce una potenciación significativa del efecto analgésico.

El documento D02 tiene por objeto un estudio en que se utiliza butorfanol con o sin pretratamiento con oximetazolina en pacientes afectados de rinitis.

El documento D03 divulga la administración del morfina y oximetazolina en el tratamiento del dolor.

Teniendo en cuenta el documento D01 y ya que la combinación de dos principios activos incluye la administración secuencial de los mismos (documento D02 y D03) , se considera que las reivindicaciones 1 a 20 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).