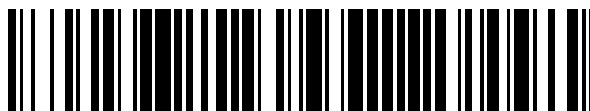


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 957**

51 Int. Cl.:
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04803682 .6**
96 Fecha de presentación: **09.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1697005**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **COMBINACIÓN DE FLUPIRTINA Y TRAMADOL.**

30 Prioridad:
17.12.2003 US 529761 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
MEDA PHARMA GMBH & CO. KG
BENZSTRASSE 1
61352 BAD HOMBURG, DE

72 Inventor/es:
MAUS, Joachim;
CNOTA, Peter, Jürgen y
SZELENYI, Istvan

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 957 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de flupirtina y tramadol

5 El objeto del presente invento es proporcionar una combinación de dos analgésicos de acción central, flupirtina y tramadol, o de sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor causado por esta-
 10 dos seleccionados entre cáncer, dolor reumático, síndrome de la espalda baja, isquiolumbalgia, aquellos que resul-
 10 tan de lesiones en la médula espinal, osteoporosis, rigidez/espasticidad o neuralgia/neuropatía (por ejemplo, dolor
 miofascial, neuralgia trigeminal y neuralgia herpética), cefalea episódica (tensión), migraña, dolor posquirúrgico,
 dolor postraumático (por ejemplo, fractura ósea), dolor dental, síndrome de paraparesia espástica inferior, tetrapare-
 sia [por ejemplo, paraespasmo inferior, mielitis transversa, esclerosis múltiple, paraplejía espástica hereditaria infe-
 rior (paraplejía de Stuenkel), alteraciones de la circulación sanguínea espinal y parálisis cerebral con paresia espás-
 tica inferior], y cólico biliar o renal.

15 El dolor de múltiples etiologías sigue siendo un problema sustancial para muchos pacientes, que se presenta en el
 escenario clínico.

El tratamiento de los dolores agudo y crónico es importante, no sólo para el bienestar del paciente sino también para
 evitar complicaciones y morbilidad a largo plazo. Además, el dolor agudo puede evolucionar rápidamente hasta dolor
 20 crónico si se deja sin tratar. El dolor crónico sigue siendo un problema porque a menudo es tratado inadecuadamen-
 te. Los efectos negativos y los temas de seguridad asociados con muchos analgésicos han limitado el uso de estos
 agentes y han contribuido al tratamiento inadecuado del dolor. Con respecto a los fármacos más comúnmente utili-
 zados para tratar el dolor, los analgésicos de acción central (por ejemplo, morfina y codeína) se asocian con depresi-
 25 ón respiratoria, tolerancia y dependencia, y la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs;
 del inglés, non-steroidal anti-inflammatory drugs) clásicos producen efectos gastrointestinales negativos.

El tramadol {trans-(+/-)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol}, es un agente analgésico con un doble
 mecanismo de acción, que incluye efectos agonistas débiles en el receptor μ opioide así como inhibición de la reab-
 30 sorción de neurotransmisores (por ejemplo, noradrenalina). El tramadol presenta una baja afinidad por los recepto-
 res opioides y también inhibe la reabsorción de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) dentro de las rutas del dolor
 del sistema nervioso central. La afinidad del tramadol por los receptores μ del CNS permanece baja, siendo 6000
 veces más pequeña que la de la morfina y 10 veces más débil que la de la codeína (Raffa, J. Clin. Pharm. Ther.
 2001, 26: 257-64; Raffa et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 260: 275-85; Lee et al., Drugs 1993, 46: 313-40). El
 (+)-tramadol y su metabolito son agonistas selectivos de receptores μ (Raffa et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993,
 35 267: 331-40). El isómero (-) inhibe principalmente la reabsorción de NA. De este modo, los dos enantiómeros son
 complementarios y sinérgicos (Raffa et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 267: 331-40; Raffa, J. Clin. Pharm. Ther.
 2001, 26: 257-64). Lo mismo es válido para los principales metabolitos farmacodinámicamente activos (Garrido et
 al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295: 352-9).

40 Se ha demostrado que el tramadol es eficaz en el tratamiento de los dolores agudo y crónico de diversos orígenes
 (es decir; Lewis y Han, Am. J. Health Syst. Pharm., 15 de marzo de 1997, 54 (6): 643-52; Hoogewijs et al., Eur. J.
 Emerg. Med. 2000, 7: 119-23; Courtney y Cabraal, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001, 127: 385-8). Se halló
 que el tramadol oralmente administrado era un analgésico eficaz en lo relativo a los pasos 2 y 3 de las directrices de
 45 la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de pacientes con dolor canceroso. Sin embargo, el tramadol
 es menos eficaz para ciertos tipos de dolor crónico, tal como el dolor de la espalda baja (Lewis y Han, Am. J. Health
 Syst. Pharm., 15 de marzo de 1997, 54 (6): 643-52).

Aparte de la analgesia, la administración de tramadol puede producir una constelación de síntomas (incluyendo
 mareos, somnolencia, náuseas, estreñimiento, vómitos, sudoración y prurito) similares a los de un opioide (Silvasti et
 50 al., Eur. J. Anaesthesiol. 1999, 16: 834-9). Similarmente a otros opiáceos/opioides, el tramadol causa depresión
 respiratoria (PDR, 2002). En estudios sobre toxicidad en roedores, los síntomas clínicos de intoxicación fueron prin-
 cipalmente trastornos del comportamiento y convulsiones (Matthiesen et al., Toxicol. Lett. 1998, 95: 63-71). En con-
 secuencia, en dosis más elevadas y especialmente en niños, el tramadol puede causar ataques epilépticos.

55 La popularidad clínica de los opioides está limitada en cierta medida por su tendencia a causar rigidez muscular
 (hipertonía musculoesquelética, PDR 2002). La rigidez muscular provocada por opioides es también evidente en
 animales de laboratorio, como demostraron Havemann et al. (Life Sci. 1982, 31: 2319-22), Jerussi et al. (Pharmacol.
 Biochem. Behav. 1987, 28: 283-9) y Nickel et al. (Arzn. Forsch./Drug Res. 1990a, 40: 909-11; Arzn. Forsch./Drug
 Res. 1997, 47: 1081-6). A partir de estudios con animales, existe la evidencia de que el tramadol, similarmente a
 60 otros opiáceos, puede aumentar el tono del músculo esquelético (Nickel et al., Arzn. Forsch./Drug Res. 1990a, 40:
 909-11; Arzn. Forsch./Drug Res. 1990b, 40: 905-908; Arzn. Forsch./Drug Res. 1997, 47: 1081-6). El efecto relajante
 de los músculos del que carece el tramadol podría explicar su menor eficacia en el tratamiento del síndrome de la
 espalda baja dolorosa. Lo mismo puede ser también válido en pacientes con dolor musculoesquelético agudo (Turtu-
 65 rro et al., 1998).

El tramadol tiene el potencial para causar dependencias psíquica y física del tipo de la morfina. El fármaco ha sido asociado con ansias, conducta de búsqueda de fármacos y desarrollo de tolerancia. Se han comunicado casos de abuso y dependencia relativos al tramadol (Senay et al., Drug Alcohol Depend. 2003, 69: 233-41). El tramadol no debería ser utilizado en pacientes dependientes de opioides. El tramadol puede reiniciar una dependencia física en pacientes que han sido previamente dependientes de, o que han usado crónicamente, otros opioides.

La flupirtina es un derivado de triaminopiridina y se utiliza como un agente analgésico no opioide con propiedades relajantes de músculos. Se ha demostrado que la flupirtina reduce el tono del músculo esquelético en dosis comparables con sus dosis eficaces antinociceptivas eficaces (Nickel et al., Arzn. Forsch./Drug Res. 1990a, 40: 909-11). El modo de los efectos farmacodinámicos de la flupirtina está relacionado con su actividad de apertura del canal del potasio, lo que también podría explicar la actividad funcional antagónica de NMDA de la flupirtina. Además, la flupirtina activa las vías noradrenérgicas descendentes que modulan el dolor.

Puesto que el diazepam y otras benzodiazepinas se usan en gran medida como relajantes musculares, resultó obvio comparar las características farmacodinámicas de la flupirtina con las de las benzodiazepinas. En estudios sobre unión a receptores, no se halló afinidad alguna para la unión específica de [³H]flunitrazepam hasta 10 micromoles/l (Nickel et al., Arzn. Forsch./Drug Res. 1990b, 40: 905-908). Hay una evidencia de que la flupirtina presenta su actividad antinociceptiva a través de la activación de vías noradrenérgicas descendentes (Szelenyi et al., Ann. Emerg. Med. 1998, 32: 139-43). Recientes investigaciones señalan que la flupirtina activa canales de potasio independientes del voltaje (Komhuber et al., J. Neural Transm. 1999, 106: 857-67). Además de la activación de las vías noradrenérgicas descendentes que modulan el dolor, este efecto de apertura del canal del potasio de la flupirtina puede ser responsable de sus actividades relajante del músculo esquelético y analgésica.

Se ha demostrado que la flupirtina posee un significativo potencial antiepileptico (Kupferberg y Swinyard, Study Report, Informe nº D-099981FP2-01/00, 6 de agosto de 1980, Viatrix AG). Este efecto puede ser explicado por sus propiedades funcionales antagónicas de NMDA y de apertura del canal de K⁺.

Además, hay evidencia de que la flupirtina es capaz de atenuar los síntomas de abstinencia por abuso de opiáceos [Nickel y Szelenyi, Luzern, 17-19 de agosto de 1993, Regional Anesthesia 1993, 18 (Supl. 4)].

La flupirtina se puede usar eficazmente en el tratamiento de trastornos dolorosos tales como el dolor que resulta de una episiotomía, procedimientos quirúrgicos o dentales [McMahon et al., Postgrad. Med. J. 1987, 63 (Supl. 3): 81-5], dolor postraumático, cáncer, enfermedades reumáticas (por ejemplo, artrosis y artritis), neuralgia, dismenorrea, en pacientes ancianos con osteoporosis (Ringe et al., Arzneimittelforschung 2003, 53: 496-502), migraña, cefalea y cefalea tensional (Worz et al., Fortschr. Med. 1995, 113: 463-8). También se puede utilizar para trastornos con un tono aumentado del músculo esquelético, tales como cervicobraquialgia, síndrome de la espalda baja e isquiolumbalgia. Además, se va a recomendar la flupirtina para el dolor miofascial a causa de sus acciones normalizadora del tono muscular y analgésica (Worz et al., Fortschr. Med. 2000, 142: 27-33).

La flupirtina es una medicación útil en el tratamiento de animales que padecen dolor causado por enfermedades articulares degenerativas, como se muestra en el Documento WO 01/08682. Combinaciones con otros analgésicos, por ejemplo, con tramadol, pueden aumentar la eficacia.

A menudo es difícil conseguir el control completo del dolor usando un solo fármaco. Hay numerosos fármacos en el mercado; sin embargo, su utilidad clínica es a menudo discutible o limitada por sus efectos indeseados. En ciertos casos, combinaciones significativas pueden solventar los posibles efectos indeseados de los monocompuestos. Además, hay diversas enfermedades dolorosas que van a menudo acompañadas de un tono aumentado del músculo esquelético. Como consecuencia, es a menudo necesario reducir también el tono aumentado del músculo esquelético. La terapia para dichos trastornos implica, por ejemplo, benzodiazepinas, las cuales tienen, sin embargo, un acusado potencial de abuso y, por lo tanto, su administración está muy limitada.

Se puede demostrar un alivio mejorado del dolor y se pueden minimizar los efectos negativos mediante combinaciones analgésicas multimodales. Una evidencia sustancial respalda la combinación de analgésicos para el tratamiento del dolor, y, en ciertos casos, tienen un efecto farmacodinámico heterogéneo limitado. Los analgésicos de combinación en dosis fija con una eficacia y una seguridad demostradas son muy útiles para el tratamiento del dolor (es decir, McClellan y Scott, Drugs 2003, 63: 1079-86; Wilder-Smith et al., Anesth. Analg. 2003, 97: 526-33). Parece a veces que la administración combinatoria de tramadol con NSAIDs tales como el diclofenaco resulta menos ventajosa porque la aplicación oral de diclofenaco retardó significativamente la cicatrización de fracturas en ratas. Este efecto podría ser comparable al de otros NSAIDs y al de la cicatrización de fracturas en seres humanos (Beck et al., Arch. Orthop. Trauma Surg. 2003, 123: 327-32).

Por lo tanto, el problema que sirvió de base al presente invento fue la presentación de una combinación de fármacos para el tratamiento del dolor causado por estados seleccionados entre cáncer, dolor reumático, síndrome de la espalda baja, isquiolumbalgia, aquellos que resultan de lesiones en la médula espinal, osteoporosis, rigidez/espasticidad o neuralgia/neuropatía (por ejemplo, dolor miofascial, neuralgia trigeminal y neuralgia herpética),

cefalea episódica (tensión), migraña, dolor posquirúrgico, dolor postraumático (por ejemplo, fractura ósea), dolor dental, síndrome de paraparesia espástica inferior, tetraparesia [por ejemplo, paraespasmo inferior, mielitis transversa, esclerosis múltiple, paraplejia espástica hereditaria inferior (paraplejia de Stuenkel)], alteraciones de la circulación sanguínea espinal y parálisis cerebral con paresia espástica inferior], y cólico biliar o renal, que proporcionara una eficacia mejorada y unos efectos secundarios reducidos. Se proporciona una solución mediante la combinación de tramadol y flupirtina o de sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables.

El presente invento muestra que, basándose en las propiedades farmacodinámicas de los compuestos que influyen en el receptor μ opiáceo (es decir, tramadol) y de la flupirtina abridora del canal de potasio, al combinar ambos fármacos se puede intensificar la actividad antinociceptiva/analgésica del tramadol o la flupirtina.

En la combinación, bastan menos cantidades de los fármacos para producir el mismo efecto analgésico que si sólo se usara uno de los dos fármacos. Sorprendentemente, el efecto analgésico de la combinación es de naturaleza sobreaditiva. Al usarse menos cantidades de ambos fármacos, los efectos secundarios asociados con cada uno de ellos se reducen en número y grado. Además, la flupirtina suprime el aumento del tono del músculo esquelético, un típico efecto de los opiáceos. Además, la flupirtina no causa ninguna depresión respiratoria, un típico efecto secundario del tramadol y otros opiáceos/opioides. Más aún, la flupirtina es capaz de reducir los síntomas que surgen tras la retirada de opiáceos. Debido a su efecto anticonvulsivo, la flupirtina puede atenuar la posible acción convulsiva del tramadol.

Además, la actividad relajante del músculo esquelético de la flupirtina suprime el efecto aumentador del tono muscular del tramadol. Además, se sabe que el tramadol puede causar ataques epilépticos. Por otra parte, también se sabe que la flupirtina posee actividades anticonvulsivas. De este modo, la flupirtina puede compensar la posible actividad convulsiva del tramadol para dar lugar a una mejor aceptación de la combinación. Se sabe que el tramadol puede provocar depresión respiratoria. Puesto que se puede reducir la dosis de tramadol en la combinación con flupirtina, el riesgo de una posible depresión respiratoria causada por el tramadol resulta considerablemente disminuido.

Datos experimentales

Parte 1: Efectos antinociceptivos de las contracciones abdominales provocadas por acetilcolina en ratones

Se mantuvieron machos de ratón que pesaban 22-24 g en grupos de 4 en condiciones estándares (temperatura: 22 ± 1 °C; humedad: 40-50%; ritmo de oscuridad-luz: 12/12 horas), con alimento y agua libremente disponibles. Todos los protocolos fueron aprobados por el Animal Health Committee, que es el responsable del cuidado y el uso apropiado de animales experimentales.

Se provocaron contracciones abdominales mediante una inyección intraperitoneal (i.p.) de acetilcolina (ACh) (cloruro, 5,5 mg/kg) en un volumen de 10 ml/kg. Inmediatamente después, se metieron los ratones en una jaula de plástico y se contó el número de contracciones abdominales durante 10 minutos. Se calcularon el número total de contracciones abdominales por animal y el número de animales con contracciones.

Los fármacos se prepararon diariamente. Todos los compuestos se administraron oralmente. Se administraron hidrocloreuro de tramadol y maleato de flupirtina 30 minutos antes de la inyección de acetilcolina.

Se estimaron los valores de ED₅₀ mediante la relación de animales protegidos de las contracciones abdominales con respecto al número de animales en los grupos, o mediante el número medio de contracciones abdominales en cada grupo de animales. Los valores se calcularon utilizando una regresión lineal. El análisis estadístico de las diferencias entre los efectos calculados y medidos fue llevado a cabo mediante el ensayo de Kruskal-Wallis. Los asteriscos (*) indican el nivel de significación $p < 0,05$.

Tanto la flupirtina como el tramadol protegieron a los animales de las contracciones abdominales y redujeron considerablemente el número de contracciones abdominales en ratones conscientes. En la Tabla 1 se resumen los correspondientes valores de ED₅₀.

Tabla 1. Efecto de la flupirtina y el tramadol oralmente administrados sobre las contracciones abdominales provocadas por acetilcolina en ratones

	Valores de ED ₅₀ oral calculados sobre la base de	
	Animales protegidos de las contracciones abdominales	Reducción del número de contracciones abdominales
Flupirtina	27,25	21,00
Tramadol	4,87	4,14

En las Tablas 2 y 3 se resumen los resultados obtenidos después de la administración oral combinada de diversas dosis de flupirtina y tramadol.

5 Tabla 2. Efecto de la combinación de flupirtina con tramadol sobre las contracciones abdominales provocadas por acetilcolina en ratones

Tratamiento		Número de animales sin contracciones abdominales, en %	
		Calculado	Medido
Flupirtina, 5 mg/kg	+ Tramadol, 1 mg/kg	39	60*
Flupirtina, 5 mg/kg	+ Tramadol, 2 mg/kg	50	70*
Flupirtina, 5 mg/kg	+ Tramadol, 4 mg/kg	73	90*

Tabla 3. Efecto de la combinación de tramadol con flupirtina sobre las contracciones abdominales provocadas por acetilcolina en ratones

Tratamiento		Número de animales sin contracciones abdominales, en %	
		Calculado	Medido
Tramadol, 2 mg/kg	+ Flupirtina, 5 mg/kg	50	60+
Tramadol, 2 mg/kg	+ Flupirtina, 10 mg/kg	56	70*
Tramadol, 2 mg/kg	+ Flupirtina, 20mg/kg	68	80*

10 Los datos presentados en las Tablas 2 y 3 indican claramente que el efecto antinociceptivo de la flupirtina ha sido reforzado de modo sobreaditivo por el tramadol y viceversa, y que la flupirtina también reforzó la actividad analgésica del tramadol de modo sobreaditivo en ratones conscientes.

15 **Parte 2: Influencia del tramadol y la flupirtina sobre los ataques epilépticos submáximos provocados por pentetrazol en ratones**

Se sabe que el tramadol puede causar ataques epilépticos en dosis superiores y especialmente en niños. En estudios sobre toxicidad en roedores, también se ha demostrado que el tramadol puede provocar convulsiones (Matthiesen et al., Toxicol. Lett. 1998, 95: 63-7). Por lo tanto, resultó interesante demostrar que el tramadol puede influir en los ataques epilépticos provocados por dosis subconvulsivas de pentilentetrazol (pentetrazol). Además, también hemos investigado el efecto de la flupirtina sobre los ataques epilépticos provocados por pentetrazol.

25 Se utilizaron machos de ratón que pesaban 22-24 g. Los animales fueron alojados en grupos de 4 en condiciones estándares (temperatura: 22 °C, humedad: 40-60%), con alimento y agua libremente disponibles. Las luces fueron de 6 de la mañana a 6 de la tarde. Los experimentos fueron aprobados por el Animal Health Committee de la Universidad, que es el responsable del cuidado y el uso apropiado de animales experimentales.

30 Se provocaron ataques epilépticos mediante la administración intraperitoneal de pentetrazol en la dosis subconvulsiva de 30 mg/kg. Se calcularon la latencia para la primera reacción epiléptica, la intensidad del ataque epiléptico y el número de animales con ataques epilépticos, durante los primeros 10 minutos después de la inyección i.p. de pentetrazol. Se administraron intraperitonealmente tramadol (hidrocloruro) y flupirtina (maleato) (15 minutos antes de la administración de pentetrazol). Los fármacos se prepararon diariamente en disolución salina al 0,9%.

35 Tabla 4. Efecto del tramadol y la flupirtina sobre los ataques epilépticos provocados por dosis subconvulsivas de pentetrazol (30 mg/kg i.p.) en ratones (n = 10)

Tratamiento			Intensidad (calificada)	Número de animales con ataques epilépticos
Disolución salina	---	---	0,14	3
---	Tramadol, 20 mg/kg	---	170*	8*
---	Tramadol, 40 mg/kg	---	3,00*	10*
---	---	Flupirtina, 10 mg/kg	0,20	2
---	---	Flupirtina, 20 mg/kg	0,10	1
---	Tramadol, 20 mg/kg	Flupirtina, 10 mg/kg	0,30 [#]	2 [#]
---	Tramadol, 20 mg/kg	Flupirtina, 20 mg/kg	0,30 [#]	1 [#]
---	Tramadol, 40 mg/kg	Flupirtina, 10 mg/kg	0,40 [#]	3 [#]
---	Tramadol, 40 mg/kg	Flupirtina, 20 mg/kg	0,30 [#]	2 [#]

* Significativo (p < 0,05) (en comparación con el grupo tratado con disolución salina)
[#] Significativo (p < 0,05) (en comparación con los animales tratados con tramadol)

Los resultados resumidos en la Tabla 4 indican que, por contraste con la flupirtina, el tramadol posee efectos proconvulsivos en el modelo de ataques epilépticos agudos provocados por dosis subconvulsivas de pentetrazol, y que la flupirtina contrarresta este efecto del tramadol. En la combinación, la flupirtina atenúa casi completamente la actividad proconvulsiva del tramadol.

5 **Parte 3: Cambios en el tono del músculo esquelético en ratas conscientes después de la administración intraperitoneal de tramadol y flupirtina, solos y en combinación**

10 El protocolo experimental ha sido descrito con todos sus detalles en una publicación previa (Nickel et al., *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1997, 47: 1081-6). En pocas palabras, se realizó la medición del tono del músculo esquelético registrando sucesivamente la resistencia de los músculos flexores y extensores que contrarrestaban el estiramiento y la flexión forzada de la pata en la articulación del tobillo. Se registraron continuamente los cambios de presión provocados por los movimientos de la pata. Se analizaron las señales en un ordenador personal. El correspondiente programa informático calculaba los valores de resistencia de los flexores y extensores de la pata a lo largo de períodos de registro de 10 minutos.

15 Se usaron machos de rata Sprague-Dawley que pesaban 200-220 g. Los animales fueron alojados en grupos de 2 en condiciones estándares (temperatura: 22 °C, humedad: 40-60%), con alimento y agua libremente disponibles. Las luces fueron de 6 de la mañana a 6 de la tarde. Todos los protocolos fueron aprobados por el Animal Health Committee, que es el responsable del cuidado y el uso apropiado de animales experimentales.

Los fármacos (hidrocloruro de tramadol y maleato de flupirtina) fueron preparados diariamente en disolución salina fisiológica y fueron administrados intraperitonealmente.

25 El análisis estadístico de las diferencias entre los efectos calculados y medidos se llevó a cabo mediante el ANOVA de una vía. Los asteriscos (*) indican el nivel de significación $p < 0,01$.

30 En estudios previos se ha demostrado la potenciación del tono del músculo esquelético, dependiente de la dosis, por el tramadol administrado intraperitonealmente (Nickel et al., *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990, 40: 909-11). La flupirtina (5-10 mg/kg i.p.) suprimió completamente la rigidez del músculo esquelético provocada por tramadol en ratas conscientes (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto del tramadol y la flupirtina intraperitonealmente administrados sobre el tono del músculo esquelético en ratas conscientes

Tratamiento		Cambios en el tono muscular (en % en comparación con el placebo)
Tramadol, 20 mg/kg	---	+ 12%
Tramadol, 40 mg/kg	---	+ 47%*
Tramadol, 20 mg/kg	Flupirtina, 10 mg/kg	-14%*
Tramadol, 40 mg/kg	Flupirtina, 10 mg/kg	-12%*

35 Los datos presentados en la Tabla 5 indican claramente que el tramadol aumenta el tono del músculo esquelético. La flupirtina fue capaz de atenuar la rigidez del músculo esquelético provocada por el tramadol.

40 **Parte 4: Efectos eméticos del tramadol y la flupirtina en perros**

Se usaron perros mestizos de ambos sexos que pesaban hasta 15 kg. Fueron privados de alimento durante la noche pero se les dejó agua *ad libitum*. Se administraron los compuestos de ensayo a animales conscientes mediante una infusión lenta a través de la vena safena. Se controlaron las respuestas eméticas (náuseas, salivación intensa y vómitos) 60 minutos después de la administración de los fármacos (Borison y Wang, 1953). Todos los perros recibieron repetida e intravenosamente (i.v.) 14 mg/kg de tramadol, con un intervalo de una semana. Se seleccionaron los perros respondedores positivos y se usaron en experimentos ulteriores.

50 Como se muestra en la Tabla 6, el tramadol provocaba una respuesta emética en todos los perros. La flupirtina, en la dosis i.v. de 7 mg/kg, causó emesis en 3 de 5 perros. Cuando se administró tramadol en combinación con flupirtina (administrada inmediatamente después de la administración del tramadol), la respuesta emética provocada por el tramadol resultó considerablemente reducida o completamente suprimida.

Tabla 6. Efecto de la flupirtina sobre la emesis provocada por tramadol en perros mestizos conscientes (n = 5)

Tratamiento	Respuesta emética*	
Disolución salina	en ninguno de 5 perros	0%
Tramadol, 14 mg/kg, i.v.	en 5 de 5 perros**	100%
Flupirtina, 7 mg/kg, i.v.	en 3 de 5 perros	60%
Flupirtina, 7 mg/kg, i.v. + Tramadol, 14 mg/kg, i.v.	en 1 de 5 perros	20%
Flupirtina, 1 mg/kg, i.v. + Tramadol, 14 mg/kg, i.v.	en ninguno de 5 perros	0%

* Se controló la respuesta emética durante los primeros 60 minutos después de la administración de los fármacos
 ** Estos perros respondedores se utilizaron profusamente en todos los experimentos

Los datos presentados en la Tabla 6 indican claramente el sorprendente efecto "antiemético" de la flupirtina cuando se suministró en combinación con tramadol administrado en la elevada dosis emetogénica de 14 mg/kg.

5 La combinación de tramadol y flupirtina o de sus respectivas sales muestra una eficacia aumentada con un efecto sobreaditivo en el tratamiento del dolor en dosis menores que cada compuesto solo. Se reducen simultáneamente efectos secundarios tales como convulsión, tono muscular aumentado y emesis.

10 Por lo tanto, la combinación de acuerdo con el invento puede ser útil en el tratamiento de trastornos dolorosos de diversos orígenes, tales como cáncer, dolor reumático, síndrome de la espalda baja, isquiolumbalgia, aquellos que resultan de lesiones en la médula espinal, osteoporosis, rigidez/espasticidad o neuralgia/neuropatía (por ejemplo, dolor miofascial, neuralgia trigeminal y neuralgia herpética), cefalea episódica (tensión), migraña, dolor posquirúrgico, dolor postraumático (por ejemplo, fractura ósea), dolor dental, síndrome de paraparesia espástica inferior, tetraparesia [por ejemplo, paraespasmo inferior, mielitis transversa, esclerosis múltiple, paraplejia espástica hereditaria inferior (paraplejia de Stuempel), alteraciones de la circulación sanguínea espinal y parálisis cerebral con paresia espástica inferior], y cólico biliar o renal.

15 Los compuestos de la combinación de acuerdo con el invento pueden ser administrados simultánea o secuencialmente o en una combinación fija. Pueden ser suministrados conjuntamente en una sola forma de dosificación. O pueden ser administrados como dos formulaciones que pueden ser iguales o diferentes. Pueden ser suministrados a la vez (simultáneamente) o pueden ser administrados en momentos próximos o remotos, tal como cuando se suministra flupirtina por la tarde y se suministra tramadol por la mañana.

20 La combinación de acuerdo con el invento se puede administrar oral, rectal, intravenosa, transdérmica, subcutánea o intracutáneamente.

25 La combinación de tramadol y flupirtina o de sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables puede ser formulada, por ejemplo, como tabletas, jarabes, gotas, cápsulas, preparaciones de liberación controlada, pastillas, glóbulos, polvos, granulados o formulaciones efervescentes. Cuando se usa una tableta, se puede emplear cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente utilizado para formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, yeso finamente pulverizado, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Una formulación para jarabe consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o su sal en un vehículo líquido, tal como, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerol o agua con un agente saboreador o colorante. Cuando la composición está en forma de una cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente mencionados en una envoltura capsular de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula con envoltura de gelatina blanda, cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar dispersiones o suspensiones, tal como, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, puede ser tenido en cuenta y ser incorporado a una envoltura capsular de gelatina blanda. Con objeto de prolongar la duración del efecto farmacodinámico, uno o ambos componentes de la preparación de combinación puede ser también retardado. Además, la combinación se puede administrar rectalmente usando supositorios.

30 Los ingredientes activos de la combinación de acuerdo con el invento pueden ser suministrados de 1 a 8 veces al día, lo que es suficiente para que presenten la actividad deseada. Preferiblemente, los componentes activos se suministran aproximadamente una o cuatro veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

35 En cuanto a la cantidad del fármaco administrado, el tramadol se puede administrar, de conformidad con el etiquetado aprobado, en una cantidad de entre 50 y \geq 400 mg/día por ser humano adulto, prefiriéndose de 100 a 400 mg/día dependiendo de la intensidad del dolor. La flupirtina se puede administrar, de conformidad con el etiquetado aprobado, en una cantidad de 100 a 800 mg/día, prefiriéndose entre 200 y 400 mg/día.

50 En cuanto a la cantidad del fármaco administrado en una forma retardada, el tramadol se puede administrar, de

conformidad con el etiquetado aprobado, en una cantidad de entre 100 y 400 mg/día por ser humano adulto, prefiriéndose de 50 a 200 mg/día dependiendo de la intensidad del dolor. La flupirtina se puede administrar, de conformidad con el etiquetado aprobado, en una cantidad de 100 a 600 mg/día, prefiriéndose entre 100 y 200 mg/día.

5 Las formas de dosificación farmacéuticas siguientes proporcionan ejemplos de la presentación de la combinación de acuerdo con el invento, sin limitarla.

10 La combinación contiene 1 parte de flupirtina y 1 parte de tramadol. La dosis única para el tramadol asciende a 10 - 50 mg/dosis. La dosis oral única para la flupirtina asciende a 50 - 100 mg/dosis. La combinación se puede administrar de una a ocho veces al día.

15 La combinación para liberación continua contiene 1 parte de flupirtina retardada y 1 parte de tramadol retardado. La dosis única para el tramadol asciende a 50 - 200 mg/dosis. La dosis oral única para la flupirtina asciende a 100 - 200 mg/dosis. La combinación se puede administrar de una a dos veces al día.

REIVINDICACIONES

- 5
- 10
- 15
1. Uso de flupirtina en combinación con tramadol o de sus respectivas sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor causado por estados seleccionados entre cáncer, dolor reumático, síndrome de la espalda baja, isquiolumbalgia, y aquellos que resultan de lesiones en la médula espinal, osteoporosis, rigidez/espasticidad o neuralgia/neuropatía (por ejemplo, dolor miofascial, neuralgia trigeminal y neuralgia herpética), cefalea episódica (tensión), migraña, dolor posquirúrgico, dolor postraumático (por ejemplo, fractura ósea), dolor dental, síndrome de paraparesia espástica inferior, tetraparesia [por ejemplo, paraespasmo inferior, mielitis transversa, esclerosis múltiple, paraplejia espástica hereditaria inferior (paraplejia de Stuenkel), alteraciones de la circulación sanguínea espinal y parálisis cerebral con paresia espástica inferior], y cólico biliar o renal.
 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el medicamento es para administración oral, rectal, intravenosa, transdérmica o subcutánea o intracutánea.
 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** la dosificación diaria para el tramadol es de entre 50 y 400 mg/día y la dosificación diaria de la flupirtina es de entre 100 y 800 mg/día.