

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 500**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/5415** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08170195 .5**  
96 Fecha de presentación: **14.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2050453**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **COMBINACIONES FARMACÉUTICAS DE MELOXICAM, TRAMADOL Y PARACETAMOL.**

30 Prioridad:  
**19.02.2002 ZA 200201395**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.03.2012**

73 Titular/es:  
**ADCOCK INGRAM LIMITED  
17 HARRISON AVENUE  
BRYANSTON 2021, ZA**

72 Inventor/es:  
**Norris, Michael Christian**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 376 500 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**

Combinaciones farmacéuticas de meloxicam, tramadol y paracetamol

Antecedentes

5 Esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas para uso en el alivio y tratamiento sintomático del dolor, durante estados algésicos y/o hiperalgésicos, con o sin fiebre.

El estado hiperalgésico se puede definir como el estado de respuesta exagerada a estímulos dolorosos. Este es un estado de comportamiento en el que se reduce el umbral de eventos potencialmente dolorosos, y se exageran las reacciones para eventos dolorosos de que pasan el umbral. La algesia describe una respuesta fisiológica normal al dolor.

10 El dolor de cualquier etiología puede ser un problema debilitante. Se han propuesto numerosas teorías sobre la causa y tratamiento de esta afección patológica. Un amplio número de receptores, transmisores bioquímicos y procesos fisiológicos están involucrados en la sensación y respuesta a los estímulos dolorosos. La mayor parte de modalidades farmacológicas se dirigen a un sitio específico para reducir los síntomas dolorosos, que no proporcionan frecuentemente alivio adecuado del dolor.

15 Resumen de la Invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0.5 mg a 30 mg, tramadol en una dosis diaria de 25 mg a 500 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4000 mg.

20 La invención se extiende al uso de una combinación como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en un método para proporcionar alivio sintomático o tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, en particular lo que se asocia con inflamación tal como lo que se asocia con trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria o dismenorrea.

25 La invención también se extiende al uso de una combinación como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio sintomático o tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.

Breve Descripción de los Dibujos

30 Figura 1: Una representación gráfica de latencia de escape (mediana, n=10), expresado como un porcentaje de la latencia de escape en el mismo grupo de ratas luego de administración de vehículo, luego de administración oral de mezcla de meloxicam/ codeína en la relación de 1:4. Los datos se grafican contra la dosis de codeína. ED<sub>50</sub> = 2.5 mg/kg de meloxicam + 10.0 mg/kg de codeína (r<sup>2</sup>=0.94, ajuste de error estándar = 12 %, análisis de regresión lineal log).

35 Figura 2: Una representación gráfica de un índice antihiperalgésico (media ± EEM, n=9 o 10, diferentes animales para cada agente), calculado de acuerdo con la fórmula de Sher et al. (1992), durante reperusión de cola de rata luego de isquemia transitoria, después de la administración oral de meloxicam (cuadrados), codeína (triángulos) y paracetamol (círculos) en forma separada.

40 Figura 3: Una representación gráfica de un índice hiperalgésico (media ± EEM, n=9 o 10) durante reperusión de la cola de rata luego de isquemia transitoria, después de administración oral de una mezcla de meloxicam, codeína y paracetamol, en la relación 1:4:266. Los datos se grafican contra la dosis de meloxicam. ED<sub>50</sub> = 0.22 mg/kg de meloxicam + 0.88 mg/kg de codeína + 59 mg/kg de paracetamol (r<sup>2</sup> = 0.99, ajuste de error estándar = 4%, análisis de regresión lineal log).

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para el alivio sintomático o tratamiento del dolor, algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, en particular pero no limitado a aquel que se asocian con procesos inflamatorios, tal como trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria y dismenorrea.

45 El primer ingrediente es meloxicam. Este agente tiene propiedades anti-inflamatorias y analgésicas. Se ha mostrado que esta capacidad para inhibir la acción de COX 2 y no COX 1 proporciona un perfil de seguridad mejorado para este compuesto cuando se compara con inhibidores COX no específicos.

La dosis diaria del ingrediente activo meloxicam está en el rango de 0.5 mg a 30 mg, preferiblemente aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 15 mg.

5 El segundo ingrediente es un opioide, tramadol. Este compuesto se une con receptores específicos en muchos sitios dentro del sistema nervioso central para alterar los procesos que afectan la percepción del dolor y la respuesta emocional al dolor.

La dosis diaria de tramadol está en el rango de 25 mg a 500 mg. Un opioide alternativo es fosfato de codeína, aunque este no forma parte de la invención.

10 Se agrega un inhibidor de ciclooxigenasa que actúa centralmente a estas composiciones, que es paracetamol analgésico (acetaminofén) o un sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma. Este tiene propiedades analgésicas o antipiréticas pero se limita o no a acción anti-inflamatoria.

La dosis diaria del ingrediente activo paracetamol está en el rango de aproximadamente 60 mg (niños) a aproximadamente 4000 mg (adultos).

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un portador farmacéuticamente aceptable y pueden incluir otros excipientes no activos necesarios tales como, por ejemplo, sorbitol, sacarosa, sacarina, almidón, lactosa, goma guar, goma xantano, estearato de magnesio, cera de abejas, talco, metilcelulosa, dextrina, povidona o polivinilpirrolidona. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en cualquier forma de dosificación apropiada tal como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, suspensiones, soluciones u otras formas líquidas, y están destinadas para administración oral, rectal, transdérmica, intramuscular o intravenosa.

20 La forma de dosificación se administrará típicamente a un paciente de 1 a 4 veces por día. El producto se puede administrar como una infusión, continua o de otra forma.

La invención ahora se describirá, solo por vía de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos.

25 El reto es formular una forma de dosificación terapéuticamente racional con base en las diferencias marcadas en las cantidades de dosificación y de vida útil de los fármacos en cuestión. Un medio posible para superar estas diferencias sería incorporar los ingredientes activos dentro de un sistema de suministro de dosificación granular de liberación mixta. Se propone que el meloxicam se liberaría inmediatamente de la formulación. Los componentes de paracetamol y codeína/tramadol se liberarían en cantidades apropiadas durante un periodo.

Los gránulos que contienen los componentes de paracetamol y codeína/tramadol se pueden cubrir con adyuvantes farmacéuticamente aceptables tales como sacarosa, shellac, cera y goma guar. Un ejemplo para el componente de paracetamol sería un sistema de liberación sostenida granular de 2 fases:

Ingrediente	Cantidad	Propósito del Ingrediente
Gránulo 1 (Fase 1 de Liberación Sostenida)		
Paracetamol	500 mg	Activo
Sacarosa	825 mg	Diluyente y Agente de Recubrimiento
Almidón de Maíz	206 mg	Diluyente
Shellac	120 mg	Agente de recubrimiento
Talco	200 mg	Lubricante
Gránulo 2 (Fase 2 de Liberación Sostenida)		
Paracetamol	250 mg	Activo
Sacarosa	550 mg	Diluyente y Agente de recubrimiento
Almidón de Maíz	135 mg	Diluyente
Gránulo 2 (Fase 2 de Liberación Sostenida)		
Shellac	80 mg	Agente de recubrimiento
Talco	130 mg	Lubricante

30 Con el fin de probar la eficacia de una composición farmacéutica que contiene codeína, la Unidad de Investigación de la Función Cerebral (BFRU) se comprometió a investigar, en ratas, la actividad antinociceptiva de una combinación de meloxicam, codeína y paracetamol. Esta combinación proporciona una consolidación única de un inhibidor de ciclooxigenasa selectivo COX 2, un opioide débil y solo el inhibidor COX 3 actualmente disponible (es decir que actúa centralmente en su mayoría). El avance de las destrezas en la Unidad de Investigación de la Función Cerebral también permite la combinación que se va a administrar oralmente a diferencia de intraperitonealmente.

35

El ensayo utilizado incluye una batería de pruebas desarrolladas por el BFRU durante los últimos 17 años, y que se ha mostrado son útiles en estimar las potencias de los inhibidores de ciclo-oxigenasa comercializados como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) (Gelgor et al., 1992). La fundación científica de la batería se ha validado recientemente en forma independiente, en un distinguido laboratorio de investigación del dolor en Australia (Grace et al., 2001). La batería incluye una prueba de sacudida de cola modificada, una prueba de sensibilidad de isquemia nociva, y una medición de la hiperalgesia que se desarrolla durante reperfusión para tejido luego de isquemia transitoria (Gelgor et al., 1986). La batería distingue analgesia, como se produce, por ejemplo, por morfina (Sher et al., 1992), de la antihiperlgesia producida por los inhibidores ciclo-oxigenasa (Mitchell 1999), así como también obviar problemas éticos de los que sufren algunos de los otros ensayos de animal de antihiperlgesia. También se identifica la actividad antinociceptiva primaria, a diferencia de la actividad antinociceptiva que puede aparecer secundariamente luego de resolución de inflamación. Debido a que cualquier prueba de antinocicepción en animales puede producir resultados positivos falsos si el agente antinociceptivo bajo investigación compromete la función motora del animal (Cartmell et al., 1991), usualmente es necesario revisar la activación de cualesquier agentes bajo prueba sobre la función motora. Sin embargo, la investigación previa llevada a cabo por el BFRU ha establecido que, en las dosis bajo investigación, ninguno de los tres agentes tiene algún efecto en la función motora, de tal manera que no se hicieron revisiones adicionales de la función motora.

Como no existe evidencia científica disponible sobre lo que constituye una relación apropiada de meloxicam, codeína y paracetamol se decide emplear la relación de 1 meloxicam: 4 codeína: 266 paracetamol. Esta relación se deriva de las dosis diarias máximas de los tres agentes empleados clínicamente en forma rutinaria en Sur África, a saber 15 mg de meloxicam, 60 mg de codeína y 4000 mg de paracetamol. Si no se puede demostrar la actividad antinociceptiva, se considera que puede ser posible volver a tratar desde aquellas dosis altas en las investigaciones sucesivas.

#### Métodos de Prueba

##### Animales

Se utilizan ratas Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*) de ambos géneros que pesan 250-450 g para pruebas nociceptivas. Las ratas se alojan individualmente en una temperatura ambiente de 21-23° C en un ciclo de 12 horas de luz; 12 horas de oscuridad, y se les permite acceso libre a alimento estándar para ratas y agua potable. Se utilizan grupos de diez ratas para cada prueba. Las ratas se regresan a sus jaulas, y en buen estado de salud, después de las pruebas.

##### 30 Pruebas de nocicepción

###### Nocicepción durante isquemia nociva

Se induce isquemia al aplicar un torniquete inflable restringido para la base de la cola de la rata, como se detalló previamente (Gelgor et al., 1992). En el momento en que las ratas presentan una respuesta de escape, se desinfla el torniquete. El tiempo entre la aplicación del torniquete y la respuesta de escape, que es la latencia de escape, es una medición de la sensibilidad para el estímulo nocivo inducido por isquemia. Para evitar el daño del tejido, se retira el torniquete si la rata no ha respondido dentro de 30 min.

###### Nocicepción durante el estímulo térmico nocivo

La respuesta de las ratas a un estímulo térmico nocivo se mide utilizando una prueba de sacudida de cola modificada, cuyos detalles se han descrito previamente (Gelgor et al., 1992). La cola de la rata se sumerge en un baño de agua controlado a 49° C, y se mide el tiempo para la primera respuesta motriz coordinada de la cola, con un corte de seguridad a 30 s. La temperatura de la piel de la cola se mantiene a 29° C al colocar cerca a 20 mm de la cola de la rata en un baño de temperatura controlada, antes y entre mediciones, para obviar los potenciales efectos de cambios en la temperatura de la cola en latencia de sacudida de cola (Tjolsen et al., 1989).

##### Hiperlgesia

La hiperlgesia que ocurre durante reperfusión de la cola luego de isquemia transitoria, que es luego de la liberación del torniquete mencionado anteriormente, se mide al comparar la latencia de sacudida de cola durante reperfusión con aquellas medida en el mismo animal antes de aplicación del torniquete. La hiperlgesia se manifiesta como una latencia sacudida de cola reducida durante reperfusión, y finaliza aproximadamente una hora (Gelgor et al., 1992).

Se realizan experimentos de control al poner un falso torniquete en la cola durante 20 min (latencia de escape media medida en experimentos previos en el laboratorio), y administrar la dosis más alta de cada agente o combinación.

Procedimientos

5 Las ratas se habitúan a la inmovilización durante tres horas por día en tres días consecutivos antes de hacer cualesquier mediciones. En el segundo de estos días, a las ratas se les da una dosis oral de agua, para permitirles experimentar los tubos de alimento en avance. En los días experimentales, los animales se inmovilizan durante por lo menos 30 min antes de cualquier prueba. Se dejan por lo menos 48 h entre mediciones sucesivas en animales individuales. Se llevan a cabo experimentos durante el día (cuando las ratas normalmente están inactivas), en una temperatura ambiente de 24° C.

10 Se mide la latencia sacudida de cola (media de tres mediciones, 1 min aparte) y luego se administra el agente bajo la prueba. Se aplica treinta minutos después el torniquete (o el falso torniquete) y se mide la latencia de escape. Inmediatamente después de la liberación del torniquete, se mide de nuevo la latencia de sacudida de cola, y las mediciones se repiten después de 30 y 60 min de reperfusión. Después de inspección de los datos en todos los tres periodos de reperfusión, se eligen las investigaciones para basar su evaluación de la actividad antihiperalgésica sobre los datos obtenidos inmediatamente después de liberación del torniquete.

15 Agentes y administración

El solicitante proporciona paracetamol, meloxicam y fosfato de codeína. Se disuelve el fosfato de codeína en agua. Se disuelve meloxicam en aceite de girasol. Se suspende paracetamol en aceite de girasol. Todos los tres agentes se administran el bolos de 0.2 ml, y la suspensión de paracetamol se enjuaga con agua. En los experimentos de control, se administra el vehículo apropiado (agua, aceite de girasol, o ambos).

20 Cada agente se administra separadamente, en tres dosis, para determinar la actividad antinociceptiva, su cualquiera, de cada uno independiente. Los pares de agentes luego se administran en tres dosis de cada par. Finalmente, se administra la combinación de los tres agentes, en tres dosis. En todos los casos, la relación de los agentes se fija a 1 meloxicam: 4 codeína: 266 paracetamol. Las dosis reales se basan en los datos no publicados en la actividad antipirética de meloxicam administrado oralmente las ratas. La dosis máxima objetivo de meloxicam es 5 mg/kg (las ratas son mucho menos sensibles a todos los inhibidores de ciclo-oxigenasa diferentes a los humanos), para los que la dosis correspondiente de paracetamol sería 1333 mg/kg. No es posible hacer una suspensión de paracetamol para administrar tal dosis alta, ya que se emplean las dosis máximas objetivo de 5 mg/kg de meloxicam y 20 mg/kg de codeína solo cuando no se requiere combinación con paracetamol.

30 Cada grupo de diez ratas reciben todas las dosis, y la administración de control apropiada, para justo un agente o combinación de agentes, que se exponen a cada rata para cinco administraciones orales después de la administración piloto. El número de administraciones en cada rata no se limita como resultado de miedo a potenciales eventos adversos o toxicidad, pero se mantiene a los animales experimentales en el mismo rango de masa todo el tiempo.

Consideraciones éticas

35 Los procedimientos experimentales se aprueban por el Comité de Ética para la Experimentación con Animales de la Universidad de Witwatersrand (Certificado No. 2002/50/3) y compilado con las recomendaciones del Comité para la Investigación y Asuntos Éticos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Zimmerman, 1983).

Resultados

Actividad analgésica (similar a opioide)

40 La Tabla 1 muestra las latencias de escape (la medición de la sensibilidad para el estímulo isquémico nocivo) luego de la administración de la dosis mayor probada de cada agente, o combinación de agentes, junto con la latencia de escape para el mismo grupo de ratas luego de la administración del vehículo apropiado. Debido a que las latencias de escape varían entre los grupos de ratas, la eficacia de cada agente activo se puede juzgar al comparar las dos latencias de escape dentro del mismo grupo de ratas. Aunque las latencias de escape parecen incrementar la administración de diversos agentes y combinaciones, solo la administración que produce un aumento estadísticamente significativo en la latencia de escape, que es analgesia estadísticamente significativa para isquemia nociva, es una combinación de meloxicam (5 mg/kg) y codeína (20 mg/kg).

50 TABLA 1: Latencia de escape (mediana, 95 % de intervalo de confianza, n=10) luego de aplicación de isquemia nociva para la cola, después de administración oral 30 min temprana de cada uno de los agentes en la dosis más alta probada, y de vehículo en las mismas ratas. Corte de latencia = 30 min.

Agente	Dosis (mg/kg)	Latencia de escape (min)	
		Agente	Vehículo
Meloxicam	5	25.3 (15.7-30.0)	19.3 (11.2-30.0)
Codeína	20	20.9 (11.9-30.0)	26.7 (11.7-30.0)
Paracetamol	266	18.2 (9.2-30.0)	17.2 (11.3-30.0)
Meloxicam+ codeína	5 20	25.1 (13.6-27.1)*	13.3 (8.8-21.2)
Meloxicam + paracetamol	1 266	23.6 (10.9-30.0)	15.0 (8.4-30.0)
Paracetamol + codeína	266 4	24.9 (9.1-30.0)	16.7 (9.9-30.0)
Meloxicam + codeína + paracetamol	1 4 266	17.9 (10.8-27.0)	16.4 (8.7-30.0)

\* Aumento significativo, p=0.004, prueba de Friedman

5 La Figura 1 muestra la relación entre la latencia de escape y la dosis para la combinación de meloxicam/codeína, y demuestra que, en la dosis mayor, se aumenta la latencia de escape mediante aproximadamente 90 %, que se evidencia de sustancial actividad analgésica. Si la combinación de meloxicam y codeína produce analgesia, se esperaría que la combinación triple formada al agregar paracetamol produciría también analgesia. Esto no se puede probar, sin embargo, debido a que la dosis de paracetamol corresponde a la dosis de 20 mg/kg de codeína es muy grande físicamente de administrar. En la dosis más alta para la combinación que se puede probar, en la que la contribución de codeína es 4 mg/kg, no existe analgesia significativa.

10 Actividad antihiperalgésica (similar al inhibidor COX)

Se mide la antihiperalgnesia mediante el grado en el cual un agente invierte la hiperalgnesia inducida por el evento acondicionado, que, en el caso de prueba, es isquemia transitoria. Un índice antihiperalgésico de cero significa la carencia completa de la actividad antihiperalgésica, un índice de 100 % significa la inversión completa de la hiperalgnesia, y un índice de más de 100 % implica alguna actividad analgésica agregada a la actividad antihiperalgésica. La Figura 2 muestra el índice antihiperalgésico, en tres dosis de cada uno de los agentes, administrados separadamente. En las dosis probadas, que se limitan a 266 mg/kg, el paracetamol no exhibe ninguna actividad antihiperalgésica. Aunque sus dosis fueron menores, el meloxicam y la codeína presentan actividad de antihiperalgnesia dependiente de dosis, aún cuando se administra en forma separada.

20 La Figura 3 muestra el índice hiperalgésico exhibido cuando se administra la combinación triple de meloxicam, codeína y paracetamol. Es evidente la antihiperalgnesia dependiente de dosis, a pesar que las dosis de los agentes individuales en la combinación fueron bastante menores que aquellas requeridas para producir antihiperalgnesia en forma separada. Se calcula un valor ED<sub>50</sub> a partir de análisis de regresión aplicado a los datos, y se muestra, junto con los valores ED<sub>50</sub> para los agentes individuales, en la Tabla 2.

25 TABLA 2: ED<sub>50</sub> (dosis en la cual se reduce la hiperalgnesia de reperusión en 50 %) para la eficacia antihiperalgésica de la combinación de meloxicam, codeína y paracetamol, y para cada agente en forma separada. A partir de las líneas de regresión de mínimos cuadrados ajustadas a las curvas de respuesta de dosis, n=9 o 10 para cada prueba.

Agente	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
Meloxicam	0.22
+ codeína	0.88
+ paracetamol	59
Meloxicam	2.6
Codeína	2.4
Paracetamol	>266

30 El valor ED<sub>50</sub> para la combinación triple es 0.22 mg/kg de meloxicam más 0.88 mg/kg de codeína más 59 mg/kg de paracetamol. La inspección de la Figura 2 muestra, y el análisis de regresión confirma, que en una dosis de 0.22 mg/kg, meloxicam en sí mismo no muestra actividad antihiperalgésica. De forma similar, ni la codeína a 0.88 mg/kg ni el paracetamol a 59 mg/kg. Así, en combinación triple, los tres componentes son antihiperalgésico en dosis en las que los componentes son individualmente inactivos, lo que es una indicación de su actividad sinérgica cuando está en combinación.

La actividad antihiperalgésica de los componentes individuales también se prueba en pares, a diferencia como una combinación triple. En las dosis probadas, el paracetamol y codeína no tienen actividad hiperalgésica significativa. El meloxicam y la codeína de hecho no tienen actividad antihiperalgésica significativa, con un ED<sub>50</sub> de 1.7 mg/kg de meloxicam y 6.8 mg/kg de codeína, que es aproximadamente diez veces mayor que las dosis ED<sub>50</sub> en combinación triple. El meloxicam y paracetamol también tienen actividad antihiperalgésica, y con un ED<sub>50</sub> no significativamente diferente de aquel de combinación triple, pero los investigadores no tienen confianza en el valor ED<sub>50</sub> calculado para el par de meloxicam/paracetamol, debido a su alta variabilidad inter-individual en las ratas en esa cohorte particular.

#### Eventos adversos

Las pruebas formales para los eventos adversos no son parte del diseño del estudio. Sin embargo, los animales permanecen alerta, activos y en buena salud evidente a lo largo del estudio. También, todos los animales continúan ganando peso a lo largo del estudio; la pérdida de peso es un signo temprano de patología en las ratas. Los animales se alojan en el Servicio Animal Central de la Universidad bajo cuidado veterinario, y no se registran eventos adversos en las instalaciones veterinarias. En lo que se relaciona a los ingredientes activos probados, no se observan interacciones entre los activos de una naturaleza adversa.

#### Conclusiones

De lo anterior se demuestra que una combinación triple de meloxicam y codeína y paracetamol, administrada oralmente en una dosis única a las ratas, produce actividad hiperalgésica significativa, que es la capacidad de aliviar el dolor del tipo que ocurre en indicaciones en las que son funcionales los inhibidores ciclo-oxigenasa (NSAID, COXIB, analgésicos no narcóticos). La dosis de meloxicam requerida, cuando en combinación con codeína y paracetamol, es aproximadamente una décima parte de la dosis de meloxicam requerida si esta se administra como un agente único, que significa que combinar meloxicam con codeína y paracetamol mejora la eficacia antihiperalgésica de meloxicam aproximadamente diez veces. Esta mejora resulta de sinergias entre los tres componentes, debido a que el ED<sub>50</sub> de la combinación triple se compone de dosis en las que cada uno de los tres componentes es inactivo en sí mismos. Así la combinación triple de meloxicam y codeína y paracetamol es un producto antihiperalgésico sinérgico candidato.

Aunque no se hacen evaluaciones formales de eventos adversos asociados con la administración de la combinación triple, cada rata en el cohorte relevante recibe la combinación triple en cuatro ocasiones en diversas dosis, que incluyen recibir dos veces una dosis de cinco veces mayor que el ED<sub>50</sub>. Los investigadores no observan un cambio en la ganancia de peso, conducta, actividad o señales vitales de las ratas, y están en excelente condición al final del estudio. Adicionalmente no tienen razón de esperar sinergia de eventos adversos en la combinación triple.

Lo anterior también demuestra que una combinación de meloxicam y codeína produce actividad analgésica significativa, que es la capacidad de aliviar el dolor del tipo que ocurre en indicación en la que son activos los opioides. La dosis ED<sub>50</sub> de meloxicam y codeína necesarios para producir la actividad analgésica significativa es aproximadamente diez veces mayor que sus contribuciones en la dosis ED<sub>50</sub> de la combinación triple para la actividad hiperalgésica. Las limitaciones físicas se relacionan con la insolubilidad de paracetamol evitaron la investigación de si la adición de paracetamol, en la cantidad apropiada, a la combinación de meloxicam/codeína mejoraría la actividad analgésica. Sin embargo, se considera que es altamente no probable que el paracetamol reduciría la actividad analgésica, por lo que, mediante extrapolación, la combinación triple de meloxicam, codeína y paracetamol producirá actividad analgésica similar a opioide significativa, pero solo en dosis mucho mayores que las dosis necesarias para actividad antihiperalgésica.

Cuando la combinación triple proporciona actividad antihiperalgésica (como el inhibidor ciclo-oxigenasa) y actividad analgésica (similar a opioide), este es un candidato para una medicación indicada para un amplio rango de tipos del dolor, dolor condiciones (por ejemplo dolor y inflamación, dismenorrea) y dolor no condicionado (por ejemplo mialgia no inflamatoria).

La combinación de meloxicam y codeína, sin ningún paracetamol, produce analgesia similar a opioide significativa, pero necesita una alta dosis de codeína. El tramadol es otro opioide que tiene eficacia analgésica mayor que la codeína, y no lleva con percepciones de provocar constipación, y potencial abuso, que tiene la codeína. Por lo tanto parece razonable que una combinación de meloxicam con tramadol produciría mejor analgesia, y por consiguiente permite menores dosis, o posicionamiento en mayor potencia, que una mezcla de meloxicam/codeína que fue probada.

Se considera que el efecto sinérgico del ingrediente activo proporciona un producto farmacéutico que suministra altos efectos hiperalgésicos mientras que cada activo puede estar en una dosis subterapéutica. Esto, se considera, proporcionará un producto con un perfil de efecto colateral bajo. Adicionalmente debido a las dosis bajas de activos se puede reducir el coste del producto farmacéutico para tratar estados hiperalgésicos.

Referencias

- CARTMELL, S.M., GELGOR, L. & MITCHELL, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *J. Pharmacol. Methods*, 26, 140-159.
- 5 GELGOR, L., PHILLIPS, S. & MITCHELL, D. (1986). Hyperalgesia following ischaemia of the rat's tail. *Pain*, 24, 251-257.
- GELGOR, L., BUTKOW, N. & MITCHELL, D. (1992). Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischaemia and on reperfusion hyperalgesia in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 105, 412-416.
- 10 GRACE, R.F., LYN, Y., EDWARDS, S.R., POWER, I. & MATHER, L.E. (2001). Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion model of acute hyperalgesia. *Pain*, 89, 117-125.
- MITCHELL, D. (1999). Hyperalgesia. *Specialist Med.*, 21, 463-469. SHER, G.D., CARTMELL, S.M., GELGOR, L. & MITCHELL, D. (1992). Role of N-methyl-D-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats. *Pain*, 49, 241-248.
- 15 TJOLSEN, A., LUND, A., BERGE, O-G. & HOLE, K. (1989). An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *J. Neurosci. Meth.*, 26, 259-265.
- ZIMMERMAN, M. (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 16, 109-110.



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0.5 mg a 30 mg, tramadol en una dosis diaria de 25 mg a 500 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4 000 mg.
- 5 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el meloxicam, tramadol y paracetamol se proporcionan en cantidades de tal manera que la combinación es terapéuticamente efectiva en tratar el dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.
- 10 3. Una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0.5 mg a 30 mg, tramadol en una dosis diaria de 25 mg a 500 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4 000 mg como ingredientes activos, para uso en el tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, las cantidades de los ingredientes activos se seleccionan de tal manera que la combinación es terapéuticamente efectiva.
4. La combinación de la reivindicación 3, en donde el dolor se asocia con inflamación.
5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el dolor se asocia con trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria o dismenorrea.
- 15 6. El uso de una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0.5 mg a 30 mg, tramadol en una dosis diaria de 25 mg a 500 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4 000 mg, como ingredientes activos, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento el dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.
- 20 7. El uso de la reivindicación 6, en donde el medicamento se proporciona en una forma de dosificación seleccionada del grupo que comprende comprimidos, cápsulas, gránulos, suspensiones, soluciones y otras formas líquidas.
8. El uso de la reivindicación 7, en donde el medicamento es para administración oralmente, rectalmente, transdérmicamente, intramuscularmente o intravenosamente.
9. El uso de la reivindicación 8, en donde la forma de dosificación es para administración a un paciente de 1 a 4 veces al día.
- 25 10. El uso de la reivindicación 7, en donde el medicamento es para administración como una infusión, continua o de otra forma.

Fig.1

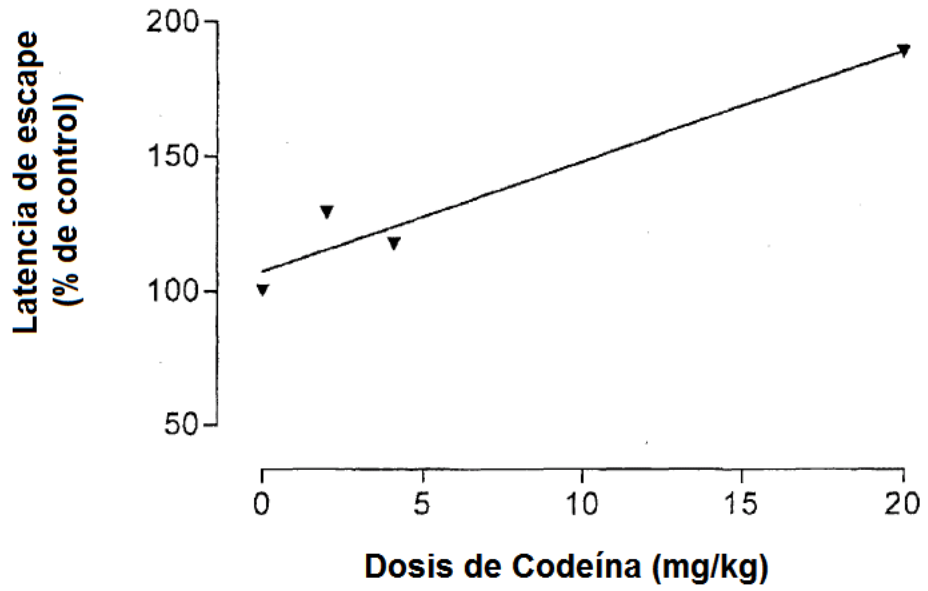


Fig.2

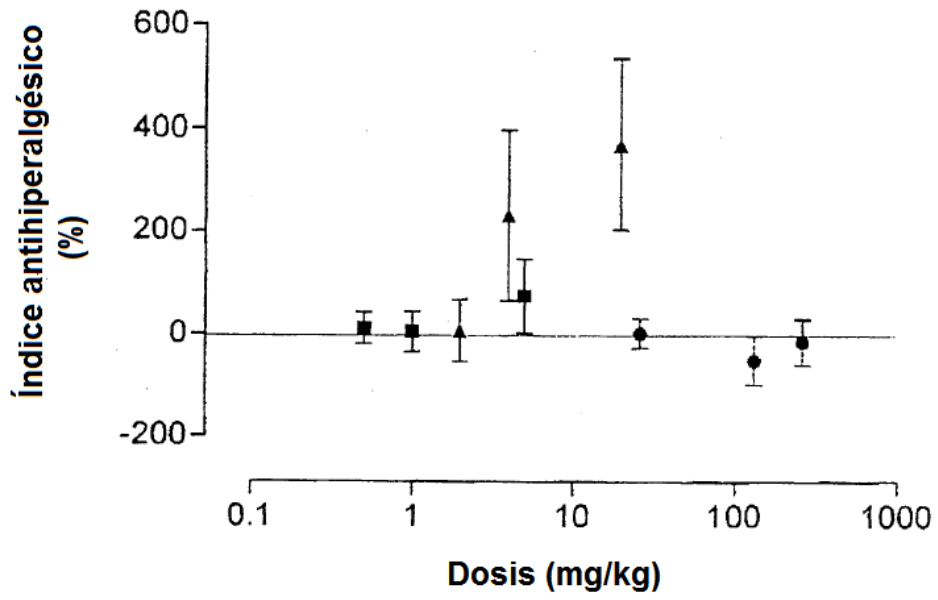


Fig.3

