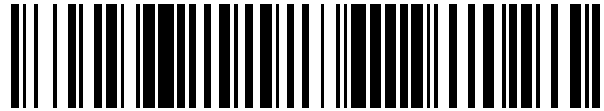


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 417**

21 Número de solicitud: 201290078

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

28.04.2011

30 Prioridad:

04.05.2010 MX MX/a/2010/004974

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.10.2013

71 Solicitantes:

LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.

(100.0%)

**Andres Bello 45-10 Col. Chapultepec Polanco
11560 MEXICO D.F. MX**

72 Inventor/es:

**SENOSIAIN PELÁEZ, Juan Pablo ;
ARZOLA PANIAGUA, Angélica y
GARCÍA-SALGADO LÓPEZ, Enrique Raúl**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **COMBINACIÓN DE UN AINE Y UN AMINOACIDO**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende la combinación de una sal de ibuprofeno o S(+)-ibuprofeno con L-arginina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, el proceso de fabricación de la composición y el uso de dicha composición con actividad terapéutica sinérgica, indicada para el tratamiento de dolor inflamatorio de moderado a severo, fiebre e inflamación.

ES 2 424 417 A2

DESCRIPCIÓN

COMBINACIÓN DE UN AINE Y UN AMINOACIDO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende ibuprofeno (en forma simple o de sal), ya sea el enantiómero dextrógiro, el levógiro o una mezcla de ambos, con L-arginina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, también se refiere a una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno (en mezcla racémica o bien el estereoisómero dextrógiro, (+)S-ibuprofeno, con L-arginina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; el proceso de elaboración de la composición y el uso de dicha composición con actividad terapéutica sinérgica, indicado para el tratamiento de dolor de moderado a severo, fiebre e inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El tratamiento del dolor de origen inflamatorio requiere el uso de diferentes estrategias, entre ellas, el uso de agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's). Sin embargo, dependiendo de la magnitud del dolor, el sólo uso de un AINE no es capaz de controlar el dolor de manera satisfactoria, y adicionalmente, pueden aparecer con el uso crónico de estos agentes, eventos adversos importantes, sobre todo el daño gástrico, úlceras gástricas (Gambero et al., 2005).

La analgesia balanceada o multimodal es un abordaje terapéutico para el control del dolor cuyo fundamento implica la combinación de dos o más analgésicos (Dalhet, 1990). En ese sentido, la combinación de ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroide con distintos adyuvantes ha sido descrito previamente.

El ibuprofeno (IBU), es un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE), relativamente insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos, con un punto de fusión entre 75 y 77°C. Se ha demostrado que el ibuprofeno es un analgésico potente, eficaz y útil en el tratamiento del dolor de moderado a severo. Adicionalmente a su efecto analgésico, es un antiinflamatorio y antipirético moderado.

El ibuprofeno actúa sobre la enzima ciclooxigenasa II que interviene en el proceso inflamatorio y doloroso, con vida media plasmática entre 1.9 y 2.2 horas. Alrededor del 99% se haya unido a albúmina. Su metabolismo es hepático, tiene una biodisponibilidad de 49 a 73% si se administra por vía oral, los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida.

El ibuprofeno pertenece al grupo de ácido 2-arilpropiónico, que presenta dos formas enantioméricas, R(-) y S(+), siendo el ibuprofeno racémico uno de los AINEs más utilizados. La actividad antiinflamatoria reside casi exclusivamente en el enantiómero S(+). In vivo, el ibuprofeno sufre inversión quiral, de tal manera que el enantiómero R inactivo se convierte en isómero S, activo.

La dosis oral habitual recomendada de ibuprofeno en adultos es de 900 mg hasta 2400 mg diarios, sin exceder los 3,200 mg diarios.

La arginina (ARG) es uno de los veinte aminoácidos que forman parte de las proteínas, se clasifica como un aminoácido semi-esencial. La arginina participa en el mecanismo de síntesis del óxido nítrico, que causa la relajación de los vasos sanguíneos (vasodilatación).

Este aminoácido se encuentra involucrado en muchas de las actividades de las glándulas endocrinas, puede estimular la función inmunológica al aumentar el número de leucocitos, tiene un efecto vasodilatador, además, está involucrado en la síntesis de creatina, poliaminas y el ADN. Puede disminuir el colesterol así como estimular la liberación de hormona de crecimiento (somatotropina). También está relacionada con la producción de colágeno.

Al igual que la L-carnitina (L-CAR), a la L-arginina (L-ARG) se le atribuyen funciones potenciadoras del empleo de los ácidos grasos como energía (combustible muscular). Puede disminuir el colesterol mejorando la capacidad del aparato circulatorio, así como estimular la liberación de hormona de crecimiento, reducir los niveles de grasa corporal y facilitar la recuperación de los deportistas debido a los efectos que tiene de retirar amoníaco (residuo muscular resultante del ejercicio anaeróbico) de los músculos y convertirlo en urea que se excreta por la orina.

La combinación de ibuprofeno, ya ha sido descrita previamente con distintos principios activos. En estudios clínicos previos se exhibe que ibuprofeno más oxidodona o paracetamol proveen analgesia y confort a los pacientes disminuyendo la cantidad de ibuprofeno requerido para manejar el dolor y por tanto las complicaciones gástricas asociadas a su uso.

En otros estudios previos se ha descrito que el arginato de ibuprofeno promueve un rápido inicio de la acción analgésica, comparado con el ibuprofeno solo (Black y cols., Eur J Clin Pharmacol. 2002), básicamente debido al incremento en la disolución y absorción del AINE. Sin embargo, no hay estudios que muestren si además del proceso farmacocinético (absorción), existen procesos farmacodinámicos que favorezcan la potenciación del efecto analgésico de ibuprofeno por L-arginina. La presente invención mediante un estudio pre-clínico demuestra el curso farmacodinámico que presenta esta composición, y adicionalmente demuestra un efecto de sinergismo en su actividad terapéutica de la combinación de ibuprofeno y L-arginina.

En México la patente MX 181134, presenta una composición farmacéutica de ibuprofeno entre 9% y 17% peso-peso (p/p), combinado con arginina entre 17% y 33% p/p, así como bicarbonato de sodio o potasio entre 20%-25% p/p y bitartrato de sodio entre 25%-40% p/p, donde hasta un 40% de arginina esta

sustituida por lisina. Esta composición se presenta en una tableta o gránulo efervescente que contiene adicionalmente edulcorantes y saborizantes.

A diferencia de la formulación descrita en la patente MX181134, la presente invención evidencia sinergismo entre dos componentes. Adicionalmente, el rango de preferencia que reclama la presente
5 invención se encuentra fuera de las composiciones reclamadas por la patente MX181134.

La patente MX190245, presenta una composición farmacéutica con actividad analgésica, adecuada para elaborar preparaciones farmacéuticas con solubilidad completa en agua, caracterizada porque comprende ibuprofeno de 33% a 46% p/p; L-arginina de 34% a 51% p/p y bicarbonato de sodio de 9% a 29%
10 p/p, donde la relación molar entre el ibuprofeno y L-arginina está entre 1:1.1 y 1:1.5 y la relación por peso entre ibuprofeno y bicarbonato de sodio está entre 1:0.251 y 1:0.75; dicha composición se presenta en granulado efervescente que contiene adicionalmente edulcorantes y saborizantes. Adicionalmente la combinación de la presente invención no se prefiere en formulaciones efervescentes.

A diferencia de la formulación descrita en la patente MX190245, la presente invención da evidencia de sinergismo entre dos componentes.

15 La patente MX241292, presenta una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de arginina e ibuprofeno en donde la proporción molar de arginina a ibuprofeno es menor que 1:1 y la solución acuosa se esteriliza y liofiliza; el ibuprofeno puede ser (RS)-Ibuprofeno o (S)-Ibuprofeno y la arginina puede ser L-arginina o D-arginina. Esta composición puede administrarse intravenosa, intramuscular y oralmente.

20 A diferencia de esta formulación, la presente invención se refiere específicamente a una combinación de ibuprofeno y L-arginina no estéril, en una forma farmacéutica preferentemente sólida, donde la relación seleccionada permite obtener un efecto sinérgico en su actividad terapéutica, y donde la relación preferida de ibuprofeno/L-arginina se encuentra entre 1.6 y 5.6 con excepción de la proporción en peso de 7.5 de ibuprofeno/3.8 de L-arginina. Con esto se disminuye el uso de principios activos y sus posibles efectos
25 adversos sin disminuir su actividad terapéutica.

La solicitud de patente US2003100612 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una solución de arginina e ibuprofeno en la que la proporción molar de arginina :ibuprofeno es menor de 1:1. En el ejemplo 3 se prepara una composición a partir de 7.5 Kg de ibuprofeno y 3.8 Kg de arginina (proporción en peso de ibuprofeno/arginina igual a 1.973)

30 Actualmente existen en el mercado formulaciones farmacéuticas que comprenden arginato de ibuprofeno. Éstas se encuentran en presentaciones de gránulos efervescentes con 400mg y 600mg o como una formulación de arginato de ibuprofeno en solución inyectable en presentaciones de 400mg y 800mg. El ibuprofeno y la arginina se encuentran en proporción equimolar en la sal de arginato de ibuprofeno, proporción que, está fuera del rango de sinergismo de la presente invención. Por lo tanto, dichas
35 formulaciones tienen un efecto terapéutico aditivo, mientras que la combinación de la presente invención presenta un efecto sinérgico, lo que permite presentar formulaciones con menor cantidad de los principios activos y con el mismo efecto terapéutico de analgésico-antiinflamatorio y antipirético.

Hemos descubierto que la dosis efectiva al 30% (DE-30) de la asociación de ibuprofeno con L-arginina, DE₃₀(experimental) es igual a 52.05±0.07 mg/Kg, significativamente menor que la DE₃₀ teórica de
40 80.6±7.6 mg/Kg. Lo anterior sugiere que después de una co-administración oral de ibuprofeno y L-arginina se alcanza un mismo nivel de efecto analgésico (antinociceptivo 30%) pero se puede reducir aproximadamente 1.5 veces la dosis de ambos fármacos. Por tal motivo, la presente invención presenta los principios activos preferentemente en una relación de ibuprofeno/L-arginina de 1.6 a 5.6 con excepción de la proporción en peso de 7.5 de ibuprofeno/3.8 de L-arginina.

45 Con esta combinación es posible preservar el efecto terapéutico disminuyendo la cantidad de ibuprofeno y sus posibles efectos adversos tales como náuseas, diarrea, dolor abdominal, mareos, hiperacidez gástrica, estreñimiento, dolor de cabeza y algunos menos frecuentes como edema, fiebre, erupción cutánea, visión borrosa.

50 **JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION**

Por lo antes descrito, es conveniente contar con una combinación que atienda los padecimientos de dolor de moderado a severo sin que provoque los efectos adversos propios de los AINE's. La combinación ibuprofeno y L-arginina puede presentarse en diferentes composiciones farmacéuticas, siendo la preferida la composición sólida. La combinación de ibuprofeno y L-arginina de la presente invención está dirigida a
55 atender padecimientos de dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización con un menor riesgo de padecer efectos adversos, al utilizarse una dosis menor a la habitualmente utilizada de ibuprofeno.

Para confirmar el efecto sinérgico de la combinación, se establecieron los parámetros de evaluación y combinación de ibuprofeno y L-arginina, desarrollando un estudio pre-clínico en ratas y construyendo isobogramas entre los efectos terapéuticos combinados de ibuprofeno y L-arginina.

60 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Las figuras colocadas ilustran el comportamiento de los medicamentos al ser administrados en los sujetos de estudio.

La figura 1 es una gráfica que compara el efecto DE₃₀ teórico contra el DE₃₀ experimental que se obtuvo con una formulación de la combinación de ibuprofeno y L-arginina. La DE₃₀ experimental (52.05 ± 0.07 mg/kg), es significativamente menor que la DE₃₀ teórica (80.6 ± 7.6 mg/kg), indicando que la combinación de ibuprofeno y L-arginina produjo un sinergismo en el efecto antinociceptivo en el modelo de dolor inflamatorio en ratas (p<0.05).

La figura 2 muestra un isoblograma de la interacción sistémica entre ibuprofeno y L-arginina en el efecto antinociceptivo en la prueba de formalina. Los símbolos muestran la dosis experimental y la dosis teórica para la proporción IBU/L-ARG=3.26, donde se muestra un sinergismo significativo.

La figura 3 exhibe la evaluación del efecto comparativo de la combinación ibuprofeno+L-arginina en distintas proporciones, para la segunda fase del modelo de dolor inflamatorio por formalina.

La figura 4 muestra el efecto antiinflamatorio medido como inhibición global del proceso inflamatorio durante el periodo de observación de 20 horas. Se muestran los resultados obtenidos con la combinación y la comparación con la administración de diclofenaco.

La figura 5 muestra el curso temporal de la respuesta antipirética para la combinación IBU/L-ARG=3.26, en dosis crecientes en comparación con la administración de solución salina (control) o acetaminofen (15 mg/Kg), en el modelo de piresis inducida por LPS de *E. coli* en ratas.

La figura 6 muestra el curso de la respuesta antipirética promedio en un periodo de 4 h usando el modelo de piresis por administración subcutánea de LPS de *E. coli* en ratas. En la figura se muestra un grupo control, varios grupos a los que se les administró la combinación ibuprofeno+L-arginina (IBU/L-ARG=3.26) en diferentes diluciones y un grupo al que se le administró acetaminofen (15 mg/Kg).

La figura 7 es una gráfica que muestra el índice de interacción para el efecto antinociceptivo resultante de la administración de la combinación de ibuprofeno y L-arginina en diferentes proporciones. Los puntos representan conjuntos de datos experimentales mientras que la línea representa una interpolación como se describe en el texto. La zona sombreada muestra el rango de composición que se espera tenga un comportamiento sinérgico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una combinación que comprende cantidades sinérgicamente efectivas de ibuprofeno y L-arginina. Se ha descubierto que la administración conjunta de estos dos fármacos en una relación ibuprofeno/L-arginina de 1.6 a 5.6 con excepción de la proporción en peso de 7.5 de ibuprofeno/3.8 de L-arginina conduce a un efecto sinérgico en su acción antiinflamatoria, antinociceptiva y antipirética.

El reto al que se enfrentó el desarrollo de la presente invención fue disminuir la dosis del AINE comúnmente utilizado contra el dolor, la fiebre y la inflamación al combinarlo con otro principio activo, seguro y eficaz, de tal manera se disminuye la dosis combinada de ambos mediante un efecto sinérgico, y posibles efectos adversos asociados a los monofármacos.

Una forma de saber el efecto que tiene la L-arginina sobre el efecto antinociceptivo consiste en la construcción de un isoblograma que evalúe simultáneamente el efecto terapéutico de L-arginina y del ibuprofeno.

En la presente invención se buscó establecer los parámetros de evaluación y combinación de ibuprofeno y L-arginina, desarrollando un estudio pre-clínico en ratas y construyendo isoblogramas entre los efectos terapéuticos combinados de ibuprofeno y L-arginina. En el estudio preclínico se evaluó también una composición analgésica con (+)S-ibuprofeno [(+)S-IBU].

En el estudio pre-clínico se emplearon diferentes grupos de animales para caracterizar las curvas dosis-respuesta de las dos sustancias. El ibuprofeno se administró en dosis de 50, 100, 200 y 300 mg/Kg. Para el caso del L-arginina, su efecto analgésico se probó en dosis 5, 50, 100 y 200 mg/Kg. Se administró una solución salina como control de cada juego experimental. Las dosis fueron seleccionadas basándose en experimentos piloto previos, así como en referencias previas de literatura respecto a la capacidad gastroprotectora de la L-arginina (Brzozowski y col., 1997).

Por otra parte, Tallarida (2000) ha demostrado que para la evaluación de la naturaleza de las interacciones farmacológicas, mientras se mantenga una relación lineal en la curva log-dosis-respuesta, es posible emplear cualquier otro nivel significativo del efecto. Por esa razón, a partir de las curvas dosis-respuesta se obtuvieron las dosis necesarias para alcanzar el 30% (DE₃₀) del efecto máximo posible de cada fármaco y de la combinación en nuestro modelo de dolor inflamatorio.

Experimentalmente se administraron combinaciones de ibuprofeno y L-arginina por vía oral en dosis correspondientes a distintas diluciones de la DE₃₀ de cada fármaco y se evaluó el efecto antinociceptivo de tales combinaciones. Se empleó un esquema de proporciones fijas.

Para la evaluación de la interacción farmacológica es preciso considerar que cuando dos fármacos son administrados conjuntamente, existe la necesidad de caracterizar el efecto de la combinación en relación al efecto de cada fármaco de manera individual. Un método que permite evaluar el tipo de interacción entre dos fármacos es el análisis isoblográfico. Este método está basado en comparar las dosis determinadas que son equi-efectivas. A partir de las curvas dosis-efecto de los agentes individuales, se obtienen las respectivas DE₃₀. Subsecuentemente, se obtiene una curva dosis-respuesta después de la coadministración de los dos fármacos en una proporción de dosis constante basada en los valores de esa DE₃₀ de los agentes

individuales. A partir de la curva dosis-respuesta de la combinación de los fármacos, se obtiene el valor de la DE₃₀ de la mezcla, a cuyo valor se le conoce como la DE₃₀ experimental. Posteriormente se calcula la DE₃₀ de la combinación teórica aditiva a partir de la suma (ponderada) de los componentes individuales. En la figura 1 se muestra gráficamente la comparación de la DE₃₀ teórica y la DE₃₀ experimental. La DE₃₀ experimental (52.05 ± 0.07 mg/kg) es significativamente menor que la DE₃₀ teórica (80.6 ± 7.6 mg/kg), indicando que la combinación de ibuprofeno y L-arginina produce un sinergismo en el efecto antinociceptivo en el modelo de dolor inflamatorio en ratas.

Una vez obtenidos los valores de la DE₃₀ tanto el teórico como el experimental, se realiza una comparación estadística entre el punto teórico aditivo y el valor de DE₃₀ experimental mediante una prueba t-Student. Si la DE₃₀ experimental es significativamente menor que la DE₅₀ teórica aditiva (p < 0.05) se considera que el efecto de administrar la combinación resulta en un sinergismo en el efecto farmacológico. Si son iguales se considera que el efecto de la combinación es sólo la suma de los efectos individuales, pero si la DE₃₀ experimental es significativamente mayor que la DE₃₀ teórica, se trataría de un antagonismo de un fármaco sobre el otro.

Una forma visual de representar el tipo de interacción entre dos fármacos mediante según el método antes descrito es el uso de los isobogramas. Éstos se construyeron de la siguiente manera: los valores de una dosis efectiva a un nivel significativo, en nuestro caso las DE₃₀, para cada uno de los agentes individuales se grafican en coordenadas rectangulares (x,y). La línea que conecta estos dos puntos se llama isobola o línea de aditividad y en esta línea están contenidos todas las posibles combinaciones de los dos fármacos que producirán solamente un efecto de aditividad o sumación.

Ahora bien, si el punto experimental cae por arriba de esta línea de aditividad, se habla de que se produjo un antagonismo al coadministrar los dos fármacos. Pero si el punto experimental cae por debajo de esta línea se dice que la combinación de los fármacos se tradujo en la potenciación del efecto evaluado.

Finalmente, para describir la magnitud de la interacción, se calcula el valor del índice de interacción (γ) que es una medida cuantitativa de la interacción entre dos fármacos.

$$\gamma = \frac{\text{Dosis de Fármaco 1 en la DEx de la combinación}}{\text{DEx del Fármaco 1 individual}} + \frac{\text{Dosis de Fármaco 2 en la DEx de la combinación}}{\text{DEx del Fármaco 2 individual}}$$

De esa forma, la DE₃₀ experimental que se obtuvo después de administrar las combinaciones fue de 52.05 ± 0.07 mg/kg, la cual fue significativamente menor (p < 0.05) que la DE₃₀ teórica aditiva (la dosis de la combinación que sólo produce un efecto de sumación) de 80.6 ± 7.6 mg/kg. Esto significa que la coadministración por vía oral de (RS)-ibuprofeno y L-arginina produce una interacción sinérgica, es decir, después de una coadministración oral de ibuprofeno y L-arginina se alcanza un mismo nivel de efecto antinociceptivo (30%) pero se pueden reducir aproximadamente 1.5 veces las dosis de ambos fármacos.

La representación visual de la interacción a nivel sistémico entre los fármacos se puede observar claramente en el isoblograma de la Figura 2, en el cual el punto experimental está muy por debajo de la línea de aditividad o isobola, indicando la presencia de una interacción sinérgica al coadministrar por vía oral ibuprofeno y L-arginina. En el isoblograma de la interacción sistémica entre ibuprofeno y L-arginina, los valores de DE₃₀ para los fármacos con sus respectivos errores estándar, después de la administración individual, son graficados en los ejes x-y, respectivamente. La línea recta que conecta las DE₃₀ de los fármacos, contiene todas las posibles combinaciones entre estos dos agentes que solamente producen un efecto de sumación (isobola). El punto T corresponde a la DE₃₀ teórica para este estudio. El punto E es la DE₃₀ experimental de las combinaciones y en este caso está por debajo de la isobola, indicando una interacción sinérgica entre ibuprofeno y L-arginina.

Como resultado de la evaluación de la actividad terapéutica de la composición con la forma enantiomérica (+)S-Ibuprofeno, esta mostró un comportamiento elevado en su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, superior a la mostrada con la composición de la mezcla racémica. Para la composición de la presente invención, se puede emplear una combinación que contenga (+)S-Ibuprofeno y L-arginina con una relación de (+)-IBU/L-ARG entre 0.8 y 4.5, siendo la relación preferida (+)-IBU/L-ARG igual a 2.12.

La combinación ibuprofen l-arginina se administra en diferentes formulaciones, una formulación preferida es la oral por su comodidad de administración. Esta se puede presentar en forma de suspensión, comprimido, tableta, granulado, polvo o cápsula.

Un diseño de la composición sólida puede ser como comprimido, tableta, granulado, gragea, polvo o polvo para reconstituir una solución, y en su caso, puede contener vehículo de compresibilidad, aglutinante

diluyente, antiestático, lubricante, plastificante y desintegrante en un compartimiento separado de la capa exterior final. Sobre la capa que contiene a los principios activos, se adiciona una cubierta o capa aislante que se compone de un polímero de recubrimiento que le confiere protección tanto de factores como son humedad, luz, entre otros.

5 La combinación de la presente invención fue evaluada con estudios pre-clínicos donde la efectividad de la asociación se comparó contra asociaciones en diferentes concentraciones de ibuprofeno y L-arginina, así como contra formulaciones con acetaminofen y diclofenaco.

Se demuestra en este estudio que con la asociación de ibuprofeno y L-arginina en una relación de IBU/L-ARG=3.26, se presenta un efecto sinérgico sobre la acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética
10 respecto al tratamiento con los fármacos individuales o relaciones distintas de los mismos principios activos.

Evaluación del efecto antinociceptivo.

Se emplea un modelo donde se produce dolor por medio de la administración subcutánea de formalina (1%) en la zona dorsal de la pata posterior derecha de la rata, seguidamente de la observación y
15 evaluación de las contracciones mostradas por las ratas utilizadas para el estudio. El comportamiento de sacudidas inducido por la formalina es bifásico. La fase inicial aguda (1-10 minutos) es intensa y es seguida por un periodo relativamente corto de inactividad, la cual es seguida por una respuesta prologada (15-60 minutos).

En la figura 3 se muestra el efecto comparativo de la combinación L-arginina con ibuprofeno en
20 distintas proporciones en la segunda fase experimental del modelo de dolor inflamatorio por formalina. El efecto analgésico está expresado como la disminución del número total de sacudidas de la pata de la rata.

La proporción propuesta (IBU/L-ARG=3.26) provocó una mejor respuesta antinociceptiva respecto a la proporción inversa (ibuprofeno/L-arginina=0.306) o bien frente a una proporción equimolar (IBU/L-ARG=1.184) o bien una proporción con mayor concentración de ibuprofeno (IBU/L-ARG=5.0. Cabe señalar
25 que la combinación con proporción invertida (IBU/L-ARG=0.306), no redujo la conducta nociceptiva, e inclusive tendió a incrementarla.

Al evaluar la proporción IBU/L-ARG=5.0 con la intención de valorar si en presencia de una mayor concentración del AINE la respuesta mejorara, los resultados sugieren que si bien se observó analgesia significativa, esta respuesta no fue distinta de la observada con la proporción IBU/L-ARG=3.26.

30 Aunque la mayoría de las formas comerciales de ibuprofeno consisten de la mezcla racémica, diversos estudios han demostrado que el enantiómero dextrógiro posee una mayor eficacia. Se estima que una dosis entre 50% y 75% del enantiómero activo es equivalente al 100% de ibuprofeno racémico (Clin Rheumatol. 2001 Nov; 20 Suppl 1: S22-9 y Eur J Clin Pharmacol (2006) 62:849-854). Por este motivo, se reclama un rango diferente en caso de que el ibuprofeno se encuentre presente en su forma dextrógiro.

35 A pesar de que los estudios presentados se realizaron con L-arginina, se presupone que el enantiómero D y la mezcla racémica de este aminoácido presentan un efecto similar, por lo que la presente invención no se limita al uso de la L-arginina.

Evaluación del efecto antiinflamatorio.

A partir de los resultados del estudio anterior y siguiendo un modelo donde se induce inflamación
40 mediante la administración de carragenina para generar un hematoma. Se determinó el efecto antiinflamatorio de la combinación L-ARG-IBU, en comparación con la administración de un tratamiento de conocido efecto (control positivo: diclofenaco 10 mg/Kg), y de un grupo control administrados cada 8 h por un periodo de 48 h. Este modelo presentó un máximo de inflamación hacia las 6-8 horas, después de lo cual la inflamación comienza a ceder gradualmente. En la figura 4 se muestra el curso del efecto antiinflamatorio
45 medido como inhibición global del proceso inflamatorio durante el periodo de observación de 20 horas (ABC %inflamación/20 h) para la combinación IBU/L-ARG=3.26 en dosis crecientes en comparación con la administración (c/8 h) de solución salina (control) y con la administración de diclofenaco (10 mg/kg) en el modelo de inflamación por carragenina en ratas.

Ninguno de los tratamientos modificó significativamente el proceso inflamatorio antes de las dos
50 horas. Sin embargo, desde la tercera hora se observó que todos los tratamientos y principalmente el control positivo redujeron el desarrollo del edema.

Una vez que se administró la segunda dosis de los tratamientos, y así de manera subsecuente durante el tratamiento cada ocho horas, se produjo un efecto antiinflamatorio discreto en el caso de la dosis baja de la combinación. No obstante, al incrementarse la dosis, hasta llegar a la combinación con la dilución
55 IBU/L-ARG=5.0 (IBU:123.4 mg + L-ARG:37.8 mg) se alcanzó un efecto semejante al de la administración de diclofenaco (10 mg/Kg).

Los resultados de esta parte del estudio demuestran que la combinación en una proporción IBU/L-ARG=3.26, administrada de forma repetida es capaz de reducir significativamente el proceso inflamatorio

inducido por la carragenina en ratas. Lo anterior sugiere que la administración múltiple de este tratamiento puede ser de utilidad en la terapia de procesos que involucran estados de inflamación prolongada y/o severa, así como en el tratamiento del dolor inflamatorio independientemente de la evolución del proceso inflamatorio per se.

5 Evaluación del efecto antipirético.

Seguido de la evaluación del efecto antinociceptivo y antiinflamatorio se evaluó efecto antipirético de dosis crecientes de la combinación IBU:L-ARG en una proporción IBU/L-ARG=3.26 en comparación con la administración de un agente bien conocido por su capacidad de controlar la fiebre como es acetaminofen (15 mg/Kg) (ver figura 5). Los resultados del estudio señalan que en este caso desde la dilución 1:1 (IBU:61.7 mg/kg + L-ARG:18.9 mg/kg), así como la dilución 1:0.5 (IBU:123.4 mg/kg + L-ARG:37.8 mg/kg), se presentó una reversión del estado febril que va del 72% al 90%, es decir que se presenta una actividad muy importante a pesar del nivel relativamente pequeño de las dosis de los fármacos individuales.

En la figura 5, se puede observar que mientras el grupo de ratas a las que no se les aplicó ninguna manipulación presentaban una temperatura promedio de 37.45 °C, el grupo de control negativo (sin tratamiento), mostraron una temperatura promedio de 39.12 °C durante el periodo de observación de 4 h. Por otra parte, se empleó como control positivo a dosis de 15 mg/Kg de acetaminofen y se observó que con esta dosis del AINE, la temperatura regresaba a niveles basales, e incluso provocando una leve reducción, desde los primeros 60 minutos posteriores a la administración del fármaco.

En cuanto a la combinación de ibuprofeno con L-arginina se observó que a diferencia de lo mostrado con el efecto antiinflamatorio, su efecto antipirético es importante y alcanzó significancia estadística incluso desde la dilución 1:1 (IBU:61.7 mg/kg + L-ARG:18.9 mg/kg), aunque los tres niveles de dosis produjeron una disminución de la fiebre. De esa forma, considerando que el acetaminofen genera una reversión total de la fiebre, se pudo estimar que la combinación en sus diluciones 1:0.5, 1:1 y 1:2 produce un efecto antipirético dosis dependiente de 56.8, 71.9 y 90.4 %, respectivamente, como lo muestra la figura 6.

La figura 7 es una gráfica que muestra el índice de interacción para el efecto antinociceptivo resultante de la administración de la combinación de ibuprofeno y L-arginina en diferentes proporciones. Los puntos representan conjuntos de datos experimentales mientras que la línea representa una interpolación como se describe a continuación.

Evaluando la efectividad de diferentes dosis de mezclas con las proporciones antes mencionadas, vemos que el índice de interacción es menor a uno para las proporciones IBU/L-ARG=5.0 y 3.26, mientras que para la proporción equimolar (IBU/L-ARG=1.18) el índice de interacción es de 1.94. Suponiendo un comportamiento parabólico en este parámetro, una extrapolación de los datos experimentales nos permite inferir un efecto sinérgico en el intervalo de IBU/L-ARG entre 1.6 y 5.6 con excepción de la proporción en peso de 7.5 de ibuprofeno/3.8 de L-arginina.

La zona sombreada de la figura 7 muestra el rango de composición que se espera tenga un comportamiento sinérgico.

Finalmente, también se debe considerar el aspecto de la seguridad de un medicamento. En ese sentido, ninguna de las combinaciones o compuestos empleados en las series experimentales empleadas en el presente estudio condujo a alteraciones motoras, o de respuesta autonómica o central apreciables por observación directa.

Con todo lo anterior, se concluye que la combinación de ibuprofeno con L-arginina presenta sinergismo en el efecto antinociceptivo, cuya magnitud depende de la proporción empleada, siendo en ésta solicitud de patente la relación IBU/L-ARG igual a 3.26. Por otra parte, se pudo evidenciar que la presencia de L-arginina incrementa la capacidad antipirética de ibuprofeno, es decir, la combinación presenta una potencia mayor como antipirético que como antiinflamatorio, además de presentar un perfil antinociceptivo favorable que la coloca como una herramienta promisoría en la terapéutica de dolor y fiebre.

Basados en este estudio preclínico, se puede concluir que la combinación de ibuprofeno con L-arginina es una buena alternativa para el tratamiento del dolor y se justifica plenamente.

Por lo descrito previamente, la presente invención presenta combinaciones indicadas en la prevención y tratamiento del dolor de moderado a severo la cual puede presentarse con diferentes proporciones de ibuprofen y L-arginina.

Las formulaciones obtenidas no limitan el contenido de los principios activos a las formulaciones presentadas como ejemplos ya que estas mismas se pueden presentar con variantes de ibuprofeno y L-arginina.

Una combinación preferida sin limitar los alcances de la presente invención es la que contiene 3.26 partes de ibuprofeno por una de L-arginina.

La presente invención, comparada con los productos existentes de AINE's solos, se espera tenga menores efectos adversos, debido a la baja dosis de ibuprofeno empleado, sin comprometer el efecto terapéutico, ya que el ibuprofeno actúa de manera sinérgica con L-arginina en el tratamiento del dolor.

La presente invención es una combinación que se puede presentar en una variante de administración sólida por ejemplo en comprimido, solución o suspensión oral no es limitativa de su presentación y se pueda

aplicar a otras formas farmacéuticas como pueden ser cápsulas con microesferas, microcápsulas u otros sistemas de partículas esféricas o no esféricas y algunas otras formas farmacéuticas sólidas en comprimidos.

En virtud de lo anterior, la presente invención pone a disposición, composiciones farmacéuticas orales que comprenden ibuprofeno y L-arginina en una misma unidad de dosis, sin comprometer la liberación de los mismos, útiles en el tratamiento del dolor de moderado a severo con la reducción de la incidencia y severidad de los efectos adversos.

El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en este documento. Sin embargo, cualquier persona hábil en el campo de la técnica que compete el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud. Por lo tanto, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiere de la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones deberán ser comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende ibuprofeno y L-arginina, en donde la proporción en peso de ibuprofeno/L-arginina se encuentra comprendida entre 1.6 y 5.6, con excepción de la proporción en peso de 7.5 de ibuprofeno/3.8 de L-arginina.
2. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende ibuprofeno y L-arginina, en donde la proporción en peso de ibuprofeno/L-arginina se encuentra comprendida entre 3.26 y 5.0.
3. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la proporción de ibuprofeno/L-arginina es aproximadamente igual a 3.26.
4. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la proporción de ibuprofeno/L-arginina es aproximadamente igual a 5.0.
5. Una composición farmacéutica sólida que comprende la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición se administra por vía oral.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición se encuentra en forma de suspensión, comprimido, tableta, granulado, polvo o cápsula.
8. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para la elaboración de un medicamento útil para el tratamiento del dolor, inflamación y/o fiebre.
9. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para usarse como antipirético, antiinflamatorio y/o analgésico.
10. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para usarse como analgésico.
11. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en donde el ibuprofeno es el enantiómero (+)S-ibuprofeno.
12. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende (+)S-ibuprofeno y L-arginina, en donde la proporción en peso de (+)S-ibuprofeno/L-arginina se encuentra comprendida entre 0.8 y 4.5.
13. La combinación de la reivindicación 12, en donde la proporción de (+)S-ibuprofeno/L-arginina es aproximadamente igual a 2.12.
14. Una composición farmacéutica que contiene la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición se administra por vía oral.
16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde la composición se encuentra en forma de suspensión, comprimido, tableta, granulado, polvo o cápsula.
17. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para la elaboración de un medicamento útil para el tratamiento del dolor, inflamación y/o fiebre.
18. La combinación de la reivindicación 12 ó 13, para usarse como antipirético, antiinflamatorio y/o analgésico.
19. La combinación de la reivindicación 12 ó 13, para usarse como analgésico.

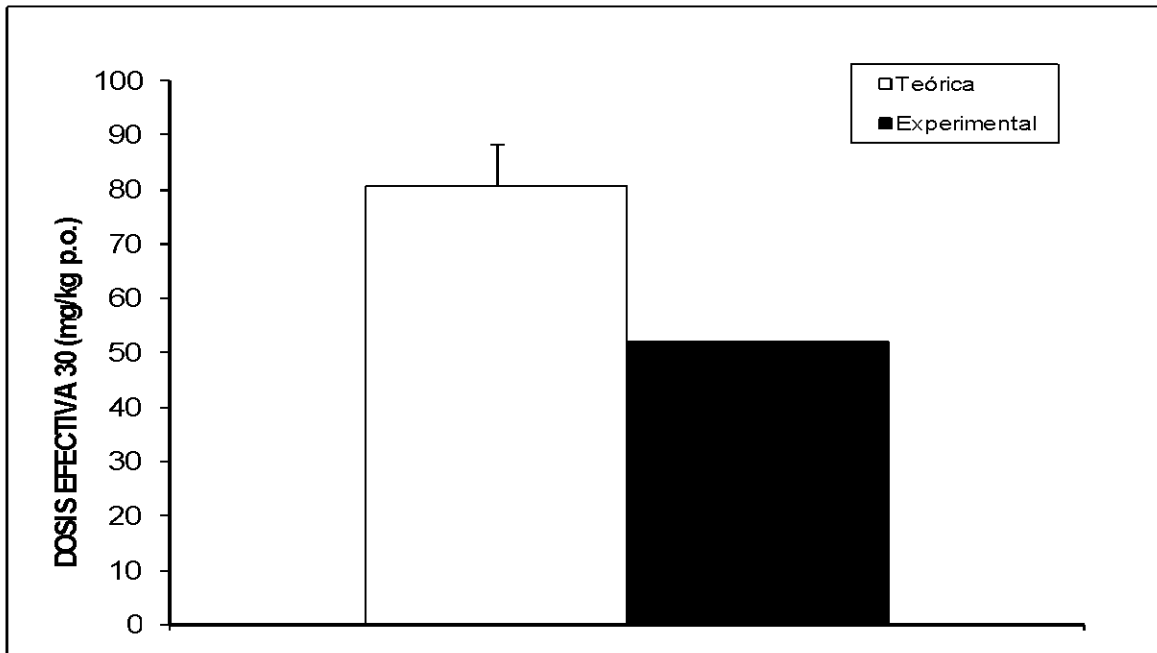


Figura 1

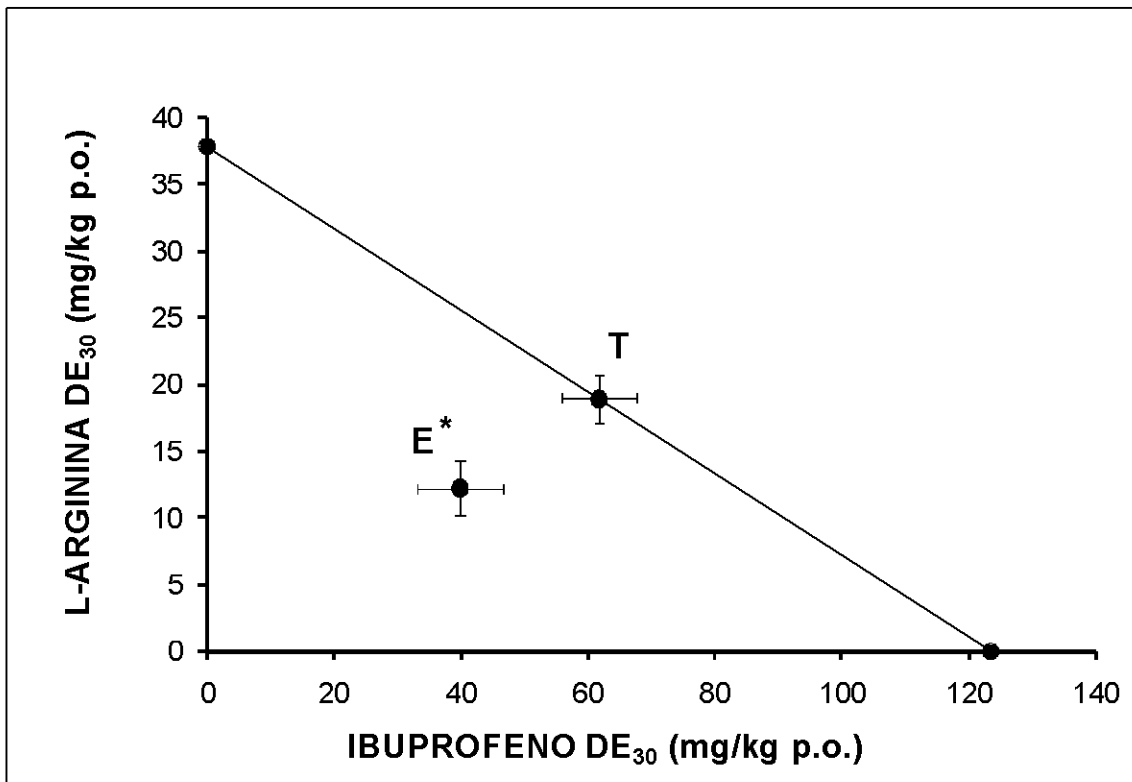


Figura 2

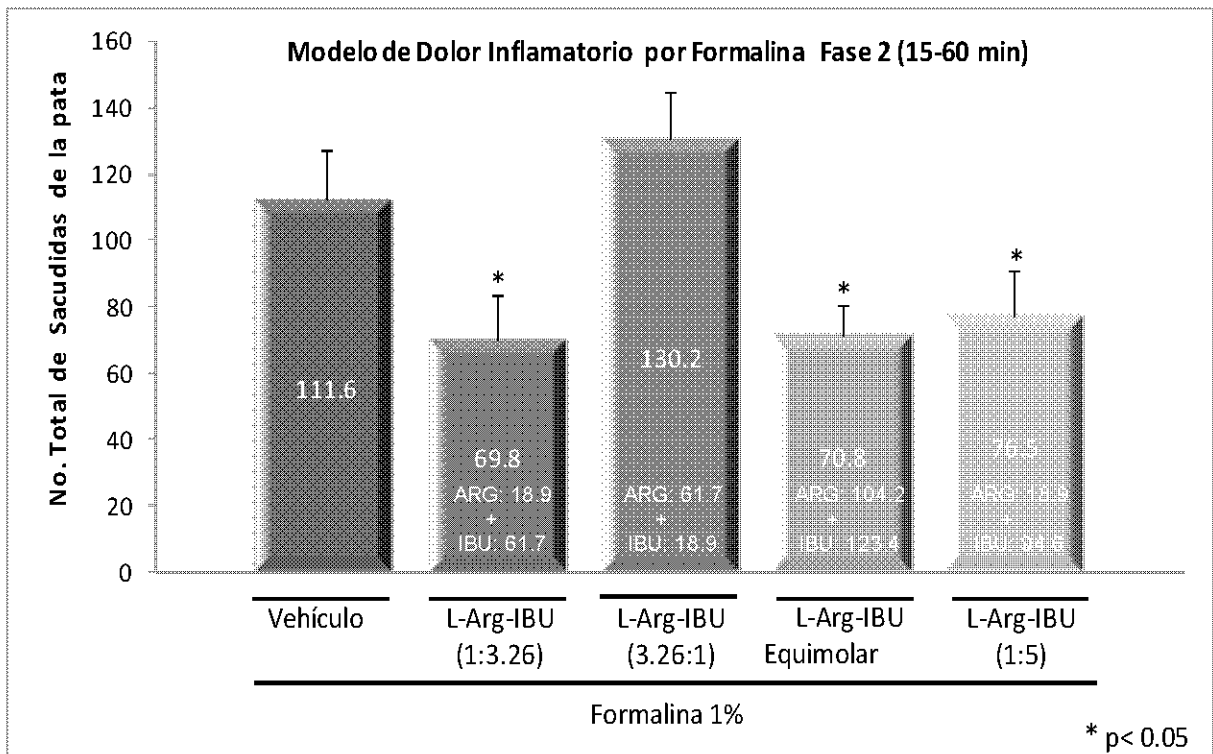


Figura 3

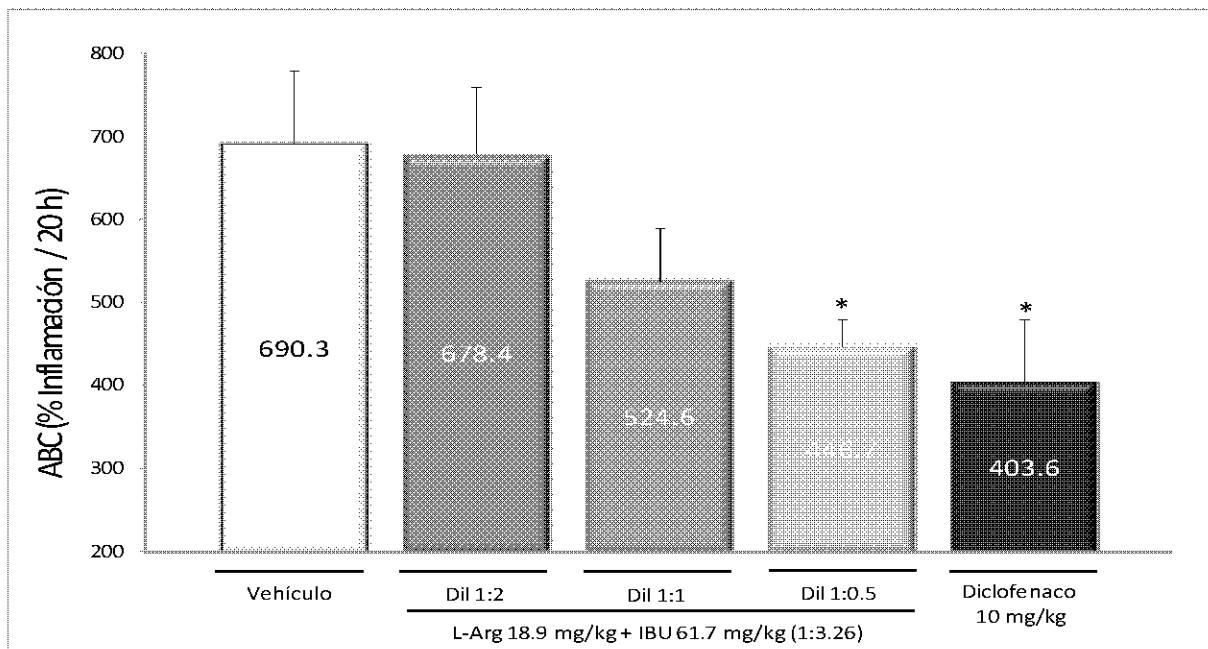


Figura 4

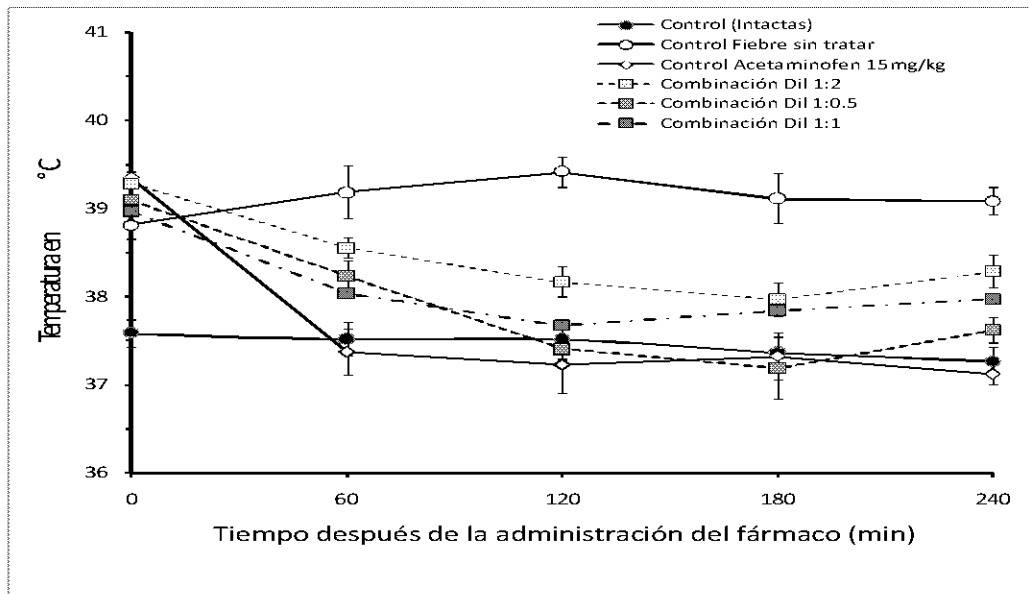


Figura 5

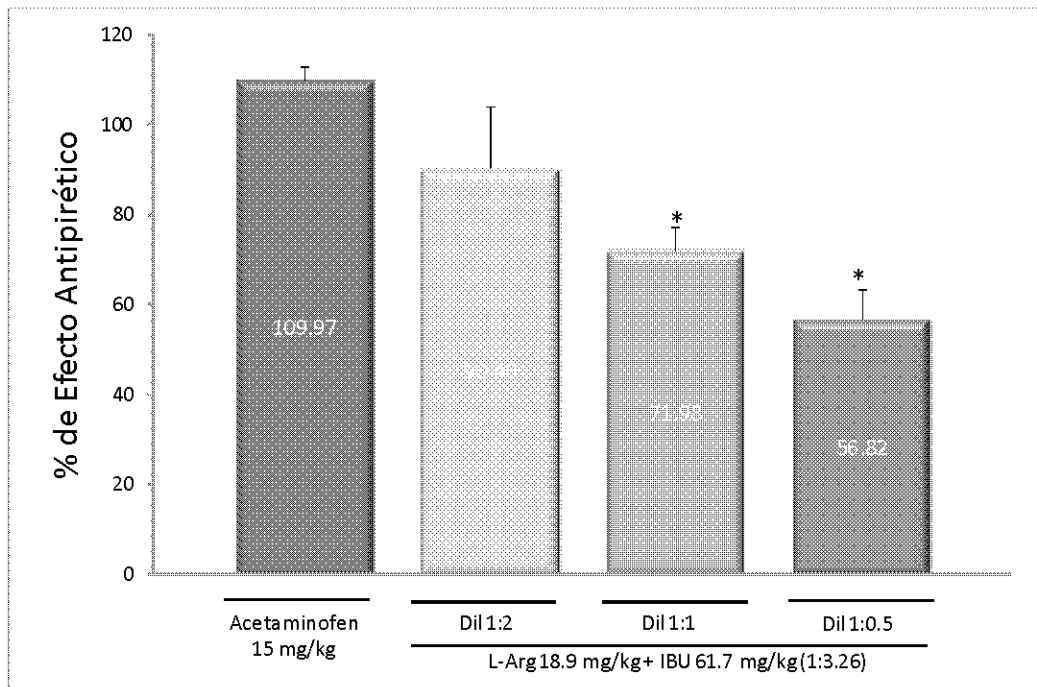


Figura 6

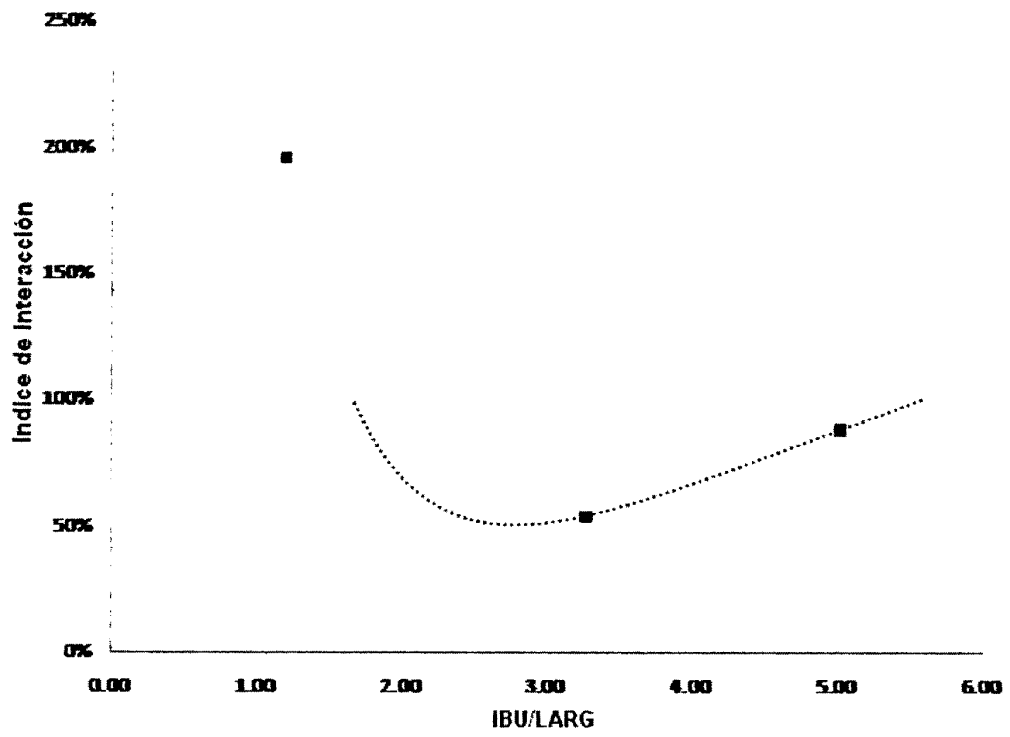


Figura 7