

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 540**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/197** (2006.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2008 E 08766675 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2151237**

54 Título: **Composición farmacéutica que combina un agente antiinflamatorio no esteroideo y un agente anticonvulsionante**

30 Prioridad:

**21.05.2007 MX MX07006091**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.10.2014**

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)  
2A Nicolas Bove  
1253 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;  
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y  
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 503 540 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

Composición farmacéutica que combina un agente antiinflamatorio no esteroideo y un agente anticonvulsionante.

5 La presente invención ha sido desarrollada para ser utilizada en el campo de la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, Meloxicam y un agente anticonvulsivante, Gabapentina, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, misma que está indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático provocado por diversas etiologías.

10 La combinación de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente produce un mayor efecto cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios como lo son: menores dosis administradas, mayor rapidez del efecto terapéutico y menores efectos colaterales.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es una experiencia que ha formado parte de la existencia humana desde que comenzó la creación del hombre sobre la tierra. Al transcurrir por las diferentes épocas en las que ha vivido el ser humano, éste, según su grado de conocimiento, trataba de explicar las causas y los mecanismos que producían el dolor.

15 De acuerdo a la diversidad de culturas existentes, el dolor ha adquirido diferentes significados y es asociado a un sinnúmero de sentimientos. En nuestra cultura, el dolor es percibido desde dos importantes puntos de vista: como una sensación de amenaza a la integridad física y/o biológica de un individuo, lo que revela una enfermedad para la cual se requiere buscar una cura; o como una emoción que provoca sufrimiento y que es ocasionada por la ruptura de relaciones interpersonales, laborales, etc.

20 El ser humano percibe de forma constante una gran cantidad de estímulos desde su cuerpo (internos), así como del medio ambiente (externos) que llegan a su corteza cerebral, son analizados e integrados por el cerebro y éste emite una respuesta para cada uno de ellos. El dolor es producto de distintos estímulos que tienen como principal función la de alertar al organismo y de acuerdo a la intensidad que tenga cada estímulo, puede o no convertirse en nocivo para el cuerpo humano.

25 El Dolor es una experiencia emocional (subjetiva) y sensorial (objetiva) desagradable que se asocia con una lesión tisular, siendo éste el síntoma más frecuente por el cual los pacientes acuden a consultarse con los médicos.

30 El Dolor esta clasificado de acuerdo a diversas categorías las cuales se describen a continuación: según el *Tiempo de Evolución*, pudiendo ser de dos tipos: **Dolor Crónico**, que es el dolor que dura más de tres meses y **Dolor Agudo**, que es el dolor que generalmente dura alrededor de dos semanas; según su *Fisiología*, pudiendo ser: **Dolor Fisiológico**, que es el producido por una estimulación breve de los nociceptores (receptores del dolor) que provoca una activación de las vías nociceptivas manifestada por una sensación dolorosa de pocos minutos de duración y poca lesión tisular; **Dolor Inflamatorio**, que es un estímulo más prolongado en tiempo, provocado usualmente como consecuencia de una lesión tisular que ha llegado a un estadio de inflamación, en el cual existe una activación permanente de las vías nociceptivas que puede evolucionar a la resolución del dolor cuando cesa la inflamación al cabo de días, a la cronicidad o a la transformación en un dolor neuropático; y **Dolor Neuropático**, en el cual el estímulo nociceptivo ha provocado una lesión nerviosa, de tal manera que el dolor se manifiesta ante la presencia de estímulos mínimos e incluso sin que éstos existan; y según la *Localización del Dolor*, pudiendo ser: **Dolor Somático**, que es un dolor sordo, continuo y bien localizado, producido por la activación de los nociceptores encontrados en la piel, hueso y partes blandas; **Dolor Visceral**, que es un dolor pobremente localizado, profundo y opresivo, ocasionado por la activación de los nociceptores presentes en procesos tales como: infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales, torácicas y espasmos de la musculatura lisa en vísceras huecas. Cuando es agudo se acompaña frecuentemente de manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia y aumento de la presión arterial, siendo frecuente que el dolor se refiera a localizaciones cutáneas que se encuentran distantes de la lesión que motiva dicha manifestación.

45 En la actualidad, el Dolor Neuropático es uno de los mayores problemas en el campo del dolor crónico no neoplásico y también del dolor provocado por cáncer, convirtiéndose en un gran desafío para la industria farmacéutica el realizar la investigación y el desarrollo de alternativas farmacéuticas que aporten beneficios para el control y tratamiento del dolor de tipo neuropático, el cual esta considerado como uno de los más frecuentemente encontrados en la práctica clínica; sin embargo y a pesar de dicha consideración, la eficacia y el éxito de su tratamiento permanece aún distante.

50 El Dolor Neuropático influye de forma significativa en el funcionamiento efectivo y la calidad de vida de las personas que lo padecen, ya que presentan dificultad para dormir, concentrarse, trabajar, caminar, falta de energía,

somnolencia, depresión, e incluso algunas personas manifiestan dificultad para vestirse dado que el contacto de la ropa sobre la piel genera una sensación de ardor insoportable.

5 El dolor neuropático es provocado por la presencia de daño neurológico de cualquier origen en los nervios periféricos, que son estructuras del sistema nervioso que se encargan de llevar la información que proviene del cerebro desde la médula espinal hacia todos los órganos del cuerpo, y viceversa. Pueden provocar problemas en el movimiento y en las sensaciones, y dependiendo de la magnitud del daño, los problemas que se pudieran presentar van desde una pequeña molestia hasta la parálisis o la pérdida total de la sensibilidad.

10 El dolor neuropático, producto de alteraciones en el sistema de transmisión nociceptiva es un grave síndrome con gran repercusión sobre el paciente. La Diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causantes de dolor neuropático.

15 El dolor neuropático es un síndrome que agrupa a numerosas enfermedades, mecanismos fisiopatológicos, topografía y manifestaciones clínicas. El dolor neuropático no existe como una entidad única, no se trata de un solo síntoma, ya que lo forman una variedad de síntomas sensoriales positivos con mecanismos fisiopatológicos diferentes que los pacientes manifiestan como dolor ya que evocan una emoción negativa. En un mismo paciente puede coexistir más de un síntoma que será debido a más de un mecanismo diferente, de la misma forma, pacientes que presentan los mismos síntomas responden de un modo diferente al mismo tratamiento, sin que sepamos predecir que pacientes van a responder a un determinado tratamiento.

20 El dolor crónico puede tener distintos orígenes, pudiendo tratarse de dolor nociceptivo o de dolor neuropático. El dolor nociceptivo es consecuencia de un estímulo mecánico, térmico o químico, por daño directo o inflamación de tejidos somáticos o viscerales, activándose los nociceptores del sistema musculoesquelético, cutáneos o viscerales y respondiendo al estímulo en forma de potencial de acción. Este tipo de dolor suele corresponder en intensidad al estímulo que lo desencadena y su objetivo es defender al organismo de una agresión externa.

25 El dolor neuropático es un síndrome doloroso muy complejo, con diversos síntomas y signos que fluctúan con el tiempo en número e intensidad. El dolor neuropático es resultado de un daño o alteración del sistema nervioso, ya sea a nivel periférico, central o ambos, produciéndose una alteración en la transmisión nerviosa del dolor, por lo que se desencadena en ausencia de estímulos reconocibles. Es muy frecuente en la práctica clínica, observándose en un 2 a un 40% de la población que acude a consulta médica. Ejemplos de síndromes con dolor neuropático son: los cuadros clínicos producidos por infecciones virales (Herpes simple y zoster, neuralgia post-herpética, VIH asociado a neuralgia); las alteraciones metabólicas (Diabetes mellitus: neuropatía diabética); síndrome de dolor regional complejo; trauma del nervio periférico o atrapamiento (como en la neuralgia del trigémino o el dolor del miembro fantasma); síndrome de dolor post-accidente (isquémico, cerebrovascular); traumatismo del tronco nervioso; algunos tipos de dolor relacionado con las neoplasias o con su tratamiento; alteraciones de la médula espinal (como la esclerosis múltiple).

Tipos de Neuropatías Periféricas.

35 - Polineuropatía periférica. Es la forma más frecuente de presentación. Su localización suele ser simétrica y distal en MMII con distribución "en calcetín" y produce acorchamiento, parestesias, hiperestesias intensas y dolor. El dolor puede ser intenso, urente y suele empeorar por la noche, acompañándose de hiperestesias que hacen que el paciente no tolere el roce de la sábanas.

40 La afectación de las fibras propioceptivas origina alteraciones de la marcha y artropatía (articulación de Charcot). A la exploración física destaca la abolición de los reflejos tendinosos y la pérdida de la sensibilidad vibratoria.

- Polineuropatía simétrica proximal. Se caracteriza principalmente por una pérdida de fuerza que afecta sobre todo la cintura pelviana.

Amiotrofia diabética: Se produce un déficit motor asimétrico en músculos proximales de los MMII.

45 Mononeuropatías: Con afectación característica de pares craneales (III, IV y VI). Las lesiones suelen ser unilaterales y de buen pronóstico.

Radiculopatía: Es un síndrome sensitivo en el que el dolor aparece en la distribución de uno o varios nervios raquídeos, principalmente en la pared torácica o abdominal.

50 - Neuropatía autonómica: Puede afectar a múltiples órganos. El aparato gastrointestinal es uno de los más afectados, pudiendo manifestarse como disfunción esofágica, alteraciones de la deglución, retraso en el vaciamiento gástrico, diarreas (postprandiales y nocturnas) o estreñimiento. A veces se observa hipotensión ortostática y síncope

manifiesto. Puede aparecer impotencia y eyaculación retrógrada. La vejiga neurógena puede obligar a la colocación de una sonda permanente. Otras posibles manifestaciones son la sudoración excesiva, la dishidrosis, las alteraciones pupilares y las hipoglucemias inadvertidas.

5 La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente, su incidencia oscila entre 1 y 2% de la población. La forma más frecuente es la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). El dolor neuropático es una de las complicaciones más frecuentes y molestas del paciente diabético, afectando aproximadamente a un 45% de los diabéticos de más de 25 años de edad y a más del 50% de pacientes diabéticos de más de 60 años de edad. El dolor puede presentarse en varios de los distintos tipos de neuropatía diabética, pero tiene una incidencia y grado de intensidad variable y su naturaleza es subjetiva. Aunque rara vez es causa directa de mortalidad, sí es de morbilidad  
10 y puede afectar casi a cualquier parte del sistema nervioso.

15 El dolor neuropático en pacientes diabéticos se asocia frecuentemente con una repercusión en el estado de ánimo, alteraciones del sueño, sufrimiento emocional, deterioro funcional y alteraciones en las relaciones sociales, lo que provoca que la calidad de vida del paciente disminuya de manera considerable. No obstante, sólo una minoría de los pacientes que presentan neuropatía diabética refieren sintomatología clínica, por lo que la ausencia de síntomas no descarta la presencia de la neuropatía.

20 La neuralgia post-herpética (NPH) no es una continuación del herpes zoster, sino una complicación del mismo. El Herpes zoster (HZ) es una enfermedad ocasionada por un virus, caracterizada por dolor radicular unilateral, que se suele acompañar de una erupción vesiculosa, normalmente limitada al dermatoma inervado por un mismo ganglio sensitivo, automilitada en el tiempo a unas tres semanas, resolviéndose habitualmente sin complicaciones. Se entiende por NPH al dolor continuo a lo largo de un nervio y de sus ramificaciones, por lo común sin fenómenos inflamatorios, que acontece durante más de un mes una vez desaparecidas las lesiones cutáneas, otros autores lo consideran a partir de dos meses. El Forum Internacional para el Tratamiento de Herpes ha introducido un nuevo término " dolor asociado al zoster" donde el dolor se mantendría de forma continuada a lo largo de todo el proceso. Así pues, durante el rash y en la fase aguda del herpes puede haber dolor y por supuesto precisar tratamiento, pero  
25 lo que realmente nos preocupa es el dolor crónico tras la curación de la fase aguda, que puede persistir durante meses y años. La incidencia de HZ es de  $125/10^5$  /año en la población general. No parece haber predisposición estacional, ni sexual, ni racial. La incidencia de HZ es muy baja en niños y en adultos hasta la quinta década de la vida, incrementándose en ancianos (mayores de 80 años  $5-10/10^3$  pacientes/año) probablemente por una disminución de la inmunidad, siendo la causa de mayor incidencia en pacientes con enfermedades malignas e inmunosupresión iatrogénica (trasplantes de órganos, entre otros), variando su incidencia del 2 al 50%. El HZ oftálmico presenta una incidencia del 10-17% de los casos de HZ, siendo el más frecuente después del HZ torácico. Se estima que el 10% de los pacientes que padecen un HZ tendrán una NPH, el 50% de los mayores de 60 años y el 75% de los mayores de 70 años. Según Watson, el 5% de los pacientes que han padecido HZ sufren dolor severo a los tres meses y entre el 2-3% al año. La forma clínica más frecuente es la intercostal afectando a uno o dos pares de raíces y ganglios intercostales de un lado, con la aparición de vesículas en disposición metamérica, que progresivamente pueden adoptar una posición semicircular, desde la línea media posterior hasta el plano anterior. A la vez surgen los dolores locales de tal intensidad que pueden llegar a dificultar la propia respiración. El HZ bilateral es poco frecuente.

40 La lesión más frecuente de los pares craneales es en el trigémino y con frecuencia existe una inflamación del ganglio de Gasser. Generalmente la erupción herpética se limita a una sola rama, siendo la oftálmica la más frecuentemente afectada, dando lugar al HZ oftálmico, que se acompaña de: dolor en el 93% de los pacientes (persiste a los seis meses en el 31% de los casos, porcentaje que asciende al 71% de los casos en los mayores de 80 años). Las localizaciones más frecuentes del HZ son: torácica, craneal, I-II rama del trigémino y finalmente, la porción lumbar y sacra.

45 El dolor neuropático no solo causa dolor intenso a largo plazo y reduce la calidad de vida de las personas, también produce una disminución de la capacidad de trabajo y una necesidad aumentada de los servicios para el cuidado de la salud. Ahora es bien sabido que el daño al sistema nervioso central y periférico produce una cascada de eventos neurobiológicos en el cordón espinal y en las estructuras del cerebro que reciben información del área dañada. En estos cambios interviene la sensibilización además de una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo dolores exagerados y prolongados, así como diferentes tipos de dolores evocados, en los cuales el dolor se extiende a estructuras de tejidos distantes.  
50

55 El dolor neuropático es representativo en un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente etiología, entre las cuales podemos encontrar al cáncer y la diabetes. El dolor neuropático también difiere con respecto a su localización, ya que los desórdenes generados entre el receptor periférico y el cerebro pueden existir en cualquier parte del cuerpo. Existen diversos ejemplos del dolor neuropático, entre los cuales se incluye: el dolor fantasma, debido a la gran mayoría de nervios periféricos largos; dolor por avulsión del plexo, debido a lesiones de raíces periféricas; y el dolor post-apoplejía como una consecuencia de la disrupción del tracto espino-trigémino-talámico o sus proyecciones corticales.

5 No obstante la heterogenicidad en la etiología y localización anatómica, los dolores neuropáticos comparten ciertas características, incluyendo dolor en las áreas afectadas con pérdida de la sensibilidad (estímulos independientes), dolor evocado (estímulos dependientes), hiperexcitabilidad, sensaciones posteriores, suma del dolor y el envolvimiento simpático. Esta combinación de síntomas y signos son compatibles con una sensibilización de primero, segundo o tercer orden de neuronas en el sistema nervioso central que pierden parte de su asociación normal en su intervención. Bajo estas condiciones, el dolor neuropático está asociado a la intervención que esta sustituida con un influjo aferente alterado. De hecho, la sensibilización es ahora considerada como un fenómeno esencial detrás de los dolores neuropáticos persistentes.

10 De estudios en animales y en pacientes, hemos reunido nuevas ideas acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y fenómenos evocados con el dolor neuropático. Entre los mecanismos que contribuyen a la manifestación de dolor neuropático se encuentran:

- Actividad patológica en los nociceptores o en los axones separados, los cuales inducen cambios secundarios en las neuronas centrales que procesan los estímulos que son transmitidos del cordón espinal hacia el cerebro, produciendo finalmente hiperexcitabilidad y manifestación de dolor espontáneo y evocado.

15 • Pérdida a largo plazo de fibras C, lo que provoca que se realice una reorganización anatómica del cuerno dorsal, en la cual largas fibras mielinizadas crecen e invaden las láminas externas del cuerno dorsal, en donde la mayoría de neuronas específicas nociceptivas están localizadas. En esta reorganización se asume que existe un aumento de la alodinia localizada en la piel evocada al rozamiento, manifestándose a pesar de existir una falla severa en la función del nociceptor en la piel alodínica.

20 • Reacciones inflamatorias del tronco nervioso, las cuales pueden inducir la actividad ectópica en los nociceptores aferentes primarios y ser una causa potencial de dolor espontáneo y alodinia.

- Actividad incrementada en el sistema nervioso simpático, que puede liberar noradrenalina de las terminales simpáticas y expresar a nuevos receptores en la neurona nociceptiva aferente, dando como resultado una prolongación de la actividad en los nociceptores sensibilizados y el mantenimiento del dolor y la alodinia.

25 • Cambios neuroplásticos, como consecuencia de una lesión periférica o central alteran el procesamiento y modulación central del dolor.

30 Una forma útil de distinguir el dolor neuropático es identificar si es un dolor por estímulo independiente o estímulo dependiente (evocado) a través de una prueba clínica simple. Existen muchos tipos de dolor evocado que puede ser causado por diferentes mecanismos y responden diferencialmente a un agente en particular. Este acercamiento hace posible, al menos teóricamente, determinar el tratamiento racional para el dolor neuropático. Sin embargo, es importante tener en mente ciertos puntos. En los pacientes individuales, la mayoría de los síntomas y signos pueden estar presentes simultáneamente y la respuesta a una droga en particular puede estar comprometida. Adicionalmente, los pacientes con la misma enfermedad pueden presentar diferentes síntomas. Finalmente, no es claro todavía como los mecanismos se trasladan a síntomas y no es posible actualmente predecir el éxito de un tratamiento sobre las bases de un análisis de síntomas en pacientes individuales.

35 Los cambios moleculares responsables de los dolores neuropáticos son múltiples, una descripción detallada de cada uno de ellos va mas allá de esto. Sin embargo, cuatro de estos cambios moleculares merecen mención:

1.- Acumulación y nueva expresión de los canales de calcio en la periferia.

40 2.- Actividad incrementada de las subpoblaciones del receptor de glutamato, en particular, la del receptor N-metil-D-aspartato.

3.- Reducción del ácido gama aminobutírico (GABA-érgico), inhibición.

4.- Cambios en la penetración de calcio dentro de las células.

Estos cambios moleculares pueden ser modificados por ciertos fármacos, entre los cuales se encuentran los anticonvulsivos que representan un grupo importante.

45 El papel del Óxido Nítrico en el dolor neuropático ha sido comprobado. El óxido nítrico puede participar en la generación y perpetuación del dolor crónico asociado con una lesión en el tejido nervioso. Se observó que la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico (ONS) está aumentada en los ganglios de la raíz dorsal pero disminuida en la médula espinal de ratas con dolor neuropático resultado de

una lesión en los nervios periféricos. Se conoce también que la administración de inhibidores de la síntesis del óxido nítrico bloquea el desarrollo de hiperalgesia térmica inducida por una lesión constrictora crónica y la alodinia táctil inducida por ligadura de los nervios espinales L5/L6, en donde este último efecto es revertido por la administración de L-arginina en una forma dependiente de la dosis del sustrato del óxido nítrico. Estos datos sugieren que el óxido nítrico tiene un papel funcional en la génesis y modulación del dolor neuropático. Al igual que en otros estados dolorosos, en el dolor neuropático el papel del óxido nítrico depende de la enzima que esta involucrada en su síntesis lo que va a determinar la cantidad de óxido nítrico generado. En el dolor neuropático parece que la enzima ONSn es la que esta principalmente involucrada, pues datos experimentales demuestran que las enzimas ONSe y la ONSi no son detectables en la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal luego de la ligadura del nervio y en el momento en que se ha manifestado plenamente el dolor neuropático. Sin embargo, recientemente se reportó un aumento en la expresión de las enzimas ONSi y la ONSe en el nervio ciático comprimido, aumento que fue atribuido a la expresión de las enzimas en macrófagos activados en células de Schwann, respectivamente en respuesta a la inflamación secundaria ocasionada por una lesión en el nervio. Pero además, la relación causa – efecto de la expresión de la enzima ONSn en la generación y mantenimiento del dolor también es cuestionada. Así, si bien la ligadura del nervio induce una moderada expresión de la enzima ONSn en los ganglios de la raíz dorsal que precede a la alodinia, la expresión de la enzima ONSn permanece elevada a pesar de la total recuperación de la alodinia y, aún más, se eleva en animales que no desarrollan alodinia. En ratas con diabetes experimental y neuropatía inducida no se observa la sobreexpresión de la enzima ONSn y el tratamiento con L-NAME en estas ratas no es efectivo para inhibir la hiperalgesia mecánica. En su conjunto estos resultados sugieren que el óxido nítrico producido por la sobreexpresión de la enzima ONSn puede ser importante en la neuroplasticidad necesaria luego de la lesión de un nervio periférico, pero no soportan la visión de que el óxido nítrico sea un mediador directo de la alodinia neuropática. Al igual que en el dolor inflamatorio, se ha propuesto que el óxido nítrico podría tener en el dolor neuropático un papel desinhibitorio.

A pesar del descubrimiento de múltiples mecanismos subyacentes que producen el dolor crónico, en la actualidad los tratamientos utilizados para el manejo del dolor neuropático han resultado insuficientes y hace necesario un replanteamiento para el desarrollo de nuevas alternativas farmacéuticas.

La clasificación tradicional del dolor neuropático de acuerdo a la etiología o localización anatómica ha sido de ayuda limitada en la investigación de un tratamiento racional aplicable en pacientes que cursan con dolor neuropático.

Con base en los mecanismos neuronales involucrados en el dolor neuropático, cualquier tratamiento que pueda reducir su hiperexcitabilidad es de gran valor. Los ensayos farmacológicos realizados en la actualidad se han enfocado a determinar si simplemente un tratamiento es efectivo o no por evaluaciones de la intensidad del dolor, alivio del dolor, satisfacción del paciente y preferencia del medicamento.

La industria farmacéutica y el personal médico se enfrentan ahora al reto de desarrollar alternativas farmacológicas para el tratamiento de una serie de mecanismos fisiopatológicos potenciales que pueden contribuir para la manifestación del dolor neuropático. Si estos mecanismos son identificados puede ser encontrado un tratamiento óptimo. Siguiendo la evaluación sistemática de pacientes con dolor neuropático, debe ser posible seleccionar fármacos que sean mas efectivos en pacientes individuales.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

Se tiene conocimiento que el dolor neuropático, intenso e incapacitante, suele ser resistente al tratamiento analgésico habitual, motivo por el cual la presente invención tiene como objetivo principal el desarrollo de una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de un **agente anticonvulsivante**, Gabapentina, que actúa sobre los receptores específicos implicados en la génesis y el mantenimiento de la hiperexcitabilidad neuronal, bloqueando los canales de calcio sensibles al voltaje, además de estabilizar la membrana, y un **agente antiinflamatorio no esteroideo**, Meloxicam, que tiene actividad sobre la cascada de la inflamación con especificidad sobre las isoenzimas COX-1 y COX-2, además de intervenir en el manejo del dolor severo y moderado de todos los orígenes, siendo esta composición farmacéutica una alternativa segura y eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.**

El término anticonvulsivante es un nombre inespecífico para una serie de componentes originalmente introducidos para el tratamiento de convulsiones epilépticas, pero con una variedad aplicable a otros mecanismos de acción. En adición a sus propiedades antiepilépticas, estos fármacos han sido usados para tratar varias condiciones de dolor crónico, en particular, el dolor neuropático.

La carbamazepina y fenitoína, los agentes anticonvulsivantes prototipo, fueron los primeros en ser usados para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, basados en la idea del perfil temporal y la naturaleza abrupta de los

ataques dolorosos que eran similares a los vistos en las convulsiones. Subsecuentemente, la lista se ha extendido para incluir otras condiciones de dolor y el número de anticonvulsivantes se ha extendido considerablemente.

5 La mayoría de estos fármacos han mostrado una reducción de las descargas ectópicas en los nervios terminales lesionados y en las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales por un bloqueo de los canales de calcio. Estos fármacos incluyen los anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, tiagabina, topiramato y felbamato.

10 La **Gabapentina** es un derivado del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) y fue desarrollada como un análogo estructural para el sistema GABA, pero no actúa sobre los receptores GABA-érgicos, ni se convierte o metaboliza en GABA o en un antagonista del GABA, ni es un inhibidor de la recaptación del GABA. La gabapentina no muestra ninguna afinidad hacia otros receptores comunes, como los: benzodiazepínicos, de glutamato, NMDA (N-metil-D-aspartato),  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  o  $\beta$ -adrenérgicos, colinérgicos, muscarínicos, nicotínicos, dopaminérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, opiáceos, cannabinoides, cálcicos voltaje-dependientes o canales de sodio. Tampoco altera la captación de dopamina, norepinefrina o serotonina.

15 Estudios subsecuentes no han dilucidado el mecanismo exacto por el cual la gabapentina ejerce su acción; sin embargo, se sabe que la gabapentina muestra una gran afinidad y se une a una proteína denominada  $\alpha_2\delta$ , la cual es una subunidad auxiliar de los canales de calcio activados por el voltaje presente en las neuronas post-sinápticas del cuerno dorsal, mismas que juegan un papel muy importante en la modulación de la función GABA-érgica, glutaminérgica y monoaminérgica, además de interrumpir a la mayoría de los procesos involucrados en el desarrollo del dolor neuropático.

20 La gabapentina es un aminoácido cíclico que esta estructuralmente relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA), y a diferencia de éste último, la gabapentina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, distribuyéndose en el sistema nervioso central en concentraciones similares a las del plasma.

25 La gabapentina no interfiere con el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos, por tal razón, no hay necesidad de monitorear ni de ajustar las dosis durante su empleo. Aunque se encuentra estructuralmente relacionado con GABA, el mecanismo de acción de la gabapentina es diferente al de otros fármacos que intervienen en las sinapsis neuronales mediadas por GABA. La gabapentina no se acopla a los sitios de los receptores de fármacos antiepilépticos o a los receptores de neurotransmisión comunes. No se ha encontrado que la gabapentina se una metabólicamente al GABA o a un agonista del GABA y tampoco se ha demostrado la recaptación o la degradación del GABA. Los estudios realizados en animales que cursan con dolor han revelado que la gabapentina es particularmente eficaz en la prevención del dolor neuropático (ligadura de los nervios espinales, diabetes inducida por estreptozotocina, infección por Herpes zoster), aunque también previene el dolor asociado con procesos inflamatorios; sin embargo, la gabapentina no actúa sobre el dolor inmediato.

35 Las propiedades farmacocinéticas de la gabapentina predicen un buen perfil de seguridad y buena biodisponibilidad en un amplio espectro de poblaciones. Alrededor del 50 al 60% de la gabapentina es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina son alcanzadas dentro de las 3 primeras horas después de su administración, con variabilidad interindividual y dependiente de la dosis, ya que la biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la dosis: a medida que las dosis aumentan, la biodisponibilidad disminuye. Los alimentos no afectan ni la velocidad, ni la cantidad de gabapentina absorbida. La gabapentina no se une o se une muy poco a las proteínas plasmáticas (3%); es eliminada completamente por vía renal en forma no metabolizada y no induce o inhibe a las enzimas hepáticas. La vida media de eliminación de la gabapentina es de 5 a 7 horas y no se ve afectada por la administración de dosis múltiples. No se han identificado efectos específicos sobre el sistema cardiovascular o respiratorio. Aunque la insuficiencia renal reduce el aclaramiento de la gabapentina en adultos, la edad no tiene un efecto directo sobre la eliminación. No se han encontrado interacciones significativas entre la gabapentina y otros agentes antiepilépticos convencionales o anticonceptivos orales. La gabapentina es ampliamente distribuida en el cuerpo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 3 primeras horas después de su administración.

45 Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) han sido utilizados de forma independiente para el tratamiento del dolor neuropático con resultados menos óptimos; dado que los AINE's tienen actividad específica sobre la ciclooxigenasa (COX), participando activamente en la reducción de los procesos inflamatorios.

50 Los beneficios potenciales de los AINE's son evaluados clínicamente contra los riesgos potenciales ocasionados por su uso, mismos que pueden ser significativos, especialmente en términos de su toxicidad gastrointestinal, su potencial para el desarrollo de insuficiencia renal funcional y la precipitación de insuficiencia cardiaca congestiva en las personas susceptibles.

55 El Meloxicam se ha caracterizado por ser un potente agente antiinflamatorio utilizado en diversos modelos convencionales de inflamación; además, ha demostrado tener una mínima ulcerogenicidad gástrica en el estómago

de ratas, a pesar de su potente actividad antiinflamatoria. Cuando se obtuvieron los resultados de los primeros estudios clínicos realizados con Meloxicam, no existía una explicación de cual era el mejor perfil farmacológico del Meloxicam en comparación con los AINE's convencionales. En ese momento, sólo se conocía una ciclooxigenasa (COX), la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas, y se pensaba que la inhibición de la actividad de COX era responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos colaterales de los AINE's.

La inhibición de COX, y por ende la prevención de la formación de prostaglandinas, proporcionó una explicación unificadora de la acción de los AINE's con respecto a sus acciones terapéuticas, así como su gastrotoxicidad, nefrotoxicidad y sus efectos antitrombóticos. A partir del descubrimiento de una segunda enzima COX, la COX-2, se ha propuesto la hipótesis de que los efectos antiinflamatorios de los AINE's se logran a través de un mecanismo diferente al de los frecuentemente observados efectos colaterales de estos compuestos, incluida la alteración de la citoprotección en el estómago, la función renal y la inhibición de la agregación plaquetaria. La COX-1 es la isoenzima constitutiva que se encuentra bajo condiciones fisiológicas en la mayoría de los tejidos, es una enzima "de mantenimiento"; mientras que la expresión de la isoenzima COX-2 es en su mayor parte inducida, particularmente durante los procesos inflamatorios. No obstante, existen evidencias recientes que indican que la expresión de la isoenzima COX-2 también es constitutiva en algunos tejidos, como el Sistema Nervioso Central y el riñón.

La mayoría de los AINE's utilizados actualmente inhiben ambas enzimas de forma no selectiva, lo que ocasiona la manifestación de los efectos antiinflamatorios (relacionados con la inhibición de COX-2), pero también la aparición de efectos colaterales (relacionados con la inhibición de COX-1), comúnmente de naturaleza gastrointestinal. A partir de entonces se ha demostrado que el Meloxicam inhibe más potentemente a la isoenzima COX-2 que a la isoenzima COX-1, a las dosis antiinflamatorias recomendadas.

El **Meloxicam** (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) es un antiinflamatorio no esteroideo que desempeña funciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es un derivado enolcarboxámico que pertenece al grupo del ácido enólico (relacionado con los oxicanos: piroxicam, tenoxicam, sudoxicam). Desempeña una potente actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con una selectividad 75 veces superior para la COX-2 comparada con la COX-1, interviniendo como inhibidor en la síntesis de prostaglandinas que tienen la función de ser mediadores responsables de los procesos inflamatorios.

El bloqueo selectivo y específico realizado sobre la ciclooxigenasa-2 le brinda al Meloxicam un doble beneficio terapéutico al conseguir, por un lado, una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por otro lado, tiene una excelente tolerancia con mínimos efectos adversos gastrointestinales o ulcerogénicos, a diferencia de aquellos pacientes que son tratados con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, diclofenaco, piroxicam, naproxeno o el ácido acetilsalicílico.

El grupo 5-metil del anillo tiazolil del Meloxicam puede entrar al espacio adicional en el sitio activo de la COX-2, lo que explica parte de su selectividad. El acceso intracelular efectivo del Meloxicam está determinado por sus propiedades lipofílicas y anfifílicas. La baja hidrosolubilidad del Meloxicam a un pH ácido y su comportamiento de protonación anfifílica son los responsables de la cinética tisular que evita que se eleven las concentraciones de este principio activo en ciertos tejidos del tubo digestivo.

En su forma ácida, el Meloxicam tiene una solubilidad de membrana 10 veces mayor a la del Piroxicam y sale de las membranas aproximadamente dos veces más rápido que el Diclofenaco. En general, en Meloxicam se transporta rápidamente a través de las membranas, pero dentro de un rango que le permita interactuar eficientemente con su enzima blanco (COX-2), dando como resultado que éste no muestre el típico comportamiento de "atrapamiento iónico" que caracteriza a la mayoría de los AINE's de la clase del ácido carbónico, lo que puede contribuir al favorable perfil de tolerabilidad gastrointestinal que se observa clínicamente.

El Meloxicam tiene una buena absorción digestiva y una óptima biodisponibilidad (89%), luego de haber sido administrada una dosis única por vía oral. El Meloxicam es prácticamente insoluble en agua. Aproximadamente a los 50 minutos después de su administración se obtiene una concentración de 1.6 µg/mL. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 6 a 9 horas después de su administración por vía oral. Algunas de las principales características farmacocinéticas son: su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación (20 horas), lo que permite que sea administrada una única dosis diaria. El Meloxicam se metaboliza principalmente por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil. Una vez realizada su absorción en el tracto digestivo, el Meloxicam se difunde fácilmente hacia la sangre y los tejidos inflamados, teniendo una alta adherencia con las proteínas plasmáticas (99%). Cerca de la mitad de la dosis administrada es eliminada por la orina, mientras que el resto se excreta a través de las heces fecales.

La composición farmacéutica motivo de la presente invención comprende la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente anticonvulsivante, Gabapentina y de un agente antiinflamatorio no esteroideo, Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual produce un eficaz efecto sinérgico, con mejor tolerancia y

menores manifestaciones de efectos colaterales, utilizando menores concentraciones de los agentes antes mencionados, en comparación con las dosis que comúnmente son utilizadas cuando se administran dichos principios activos por separado.

5 Para evaluar la eficiencia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos Gabapentina y Meloxicam combinados en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio comparativo en el cual se administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación de éstos.

10 Mediante el estudio descrito a continuación se evaluó y fundamentó que al administrar por vía oral el principio activo Gabapentina en combinación con el principio activo Meloxicam se presenta un efecto más eficaz y una actividad terapéutica más potente en el alivio del dolor en un modelo experimental animal en el cual la nocicepción inflamatoria periférica fue inducida por la inyección intraplantar de A-carragenina en la pata trasera de la rata. En este estudio se realizó un análisis isoblográfico para comprobar la interacción de Gabapentina y Meloxicam administrada en tres condiciones distintas.

#### **Materiales y métodos:**

15 Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos con un peso aproximado entre 200 – 300 g. Los animales se mantuvieron en jaulas con ciclos de luz – oscuridad de 12 horas, libres al acceso de agua y alimentos. Las ratas fueron utilizadas una vez y recibieron solo una dosis del fármaco o de la combinación de los fármacos.

Las ratas fueron colocadas en un cilindro rotatorio a 4 rpm y su pata trasera fue conectada a una terminal de la computadora.

20 Después de aclimatar por 1 hora a las ratas se les aplicó en la superficie plantar de la pata trasera 100 µl de una solución al 1% de A-carragenina. Se determinó la línea basal 2.5 horas después para confirmar la presencia de hiperalgesia. El vehículo administrado en un volumen de 2 mg/kg de peso corporal fue Gabapentina (3.0-300.0 mg/kg), Meloxicam (0.1-30.0 mg/kg), o la mezcla de Gabapentina y Meloxicam (0.0001-300.0 mg/kg de la dosis total).

25 Las latencias de respuesta para la pata trasera ipsilateral y contralateral fueron determinadas a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración del medicamento.

30 La Gabapentina y el Meloxicam fueron administrados en ratios de dosis fijas de 50:1, 10:1, 1:1. Estos ratios de dosis fijas fueron elegidas por un rango del valor de la DE50 de cada medicamento y el recíproco de este ratio. El tiempo de administración del medicamento estuvo basado en hallazgos tempranos de hiperalgesia inducida por A-carragenina que fue máxima de 2.5 horas y permaneció estable por al menos 2 horas más.

El volumen de la pata se determinó por pletismometría antes de la inyección de A-carragenina y 2.5 horas después de la inyección de A-carragenina (justo antes de la inyección del fármaco y 2 horas después de la administración de éste).

35 Después de estas evaluaciones, las ratas fueron anestesiadas con halotano y se obtuvieron muestras de sangre para hacer pruebas de cromatografía.

40 Se realizaron dos análisis de varianza para evaluaciones repetidas con el fin de comparar los efectos de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam, así como el control (vehículo). Se determinó la relación dosis – respuesta de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam utilizando la SLP (Suspensión de la Latencia en la Pata) obtenida 120 minutos después de la administración del medicamento al mismo tiempo que el efecto pico.

Para determinar la naturaleza de la interacción, la relación derivada de la dosis – respuesta para la dosis total de Gabapentina y Meloxicam fue comparada con la relación teórica de dosis – aditiva por un método de línea paralela estándar.

#### **Resultados:**

45 Efectos de la Gabapentina y Meloxicam administrados de forma independiente.

La administración de Gabapentina 3.0 – 300.0 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y una dosis – dependiente elevada en la SLP de la pata trasera ipsilateral. El efecto pico de la Gabapentina ocurrió a

los 120 minutos. Las latencias de respuesta de la pata contralateral no inflamada no mostraron afectación. El valor de DE50 para la Gabapentina fue de 19.2 mg/kg (con un rango de 5.4-43.1 mg/kg).

5 La administración de Meloxicam de 0.1 – 30 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y una dosis – dependiente elevada en la SLP de la pata ipsilateral pero no en la contralateral, pata trasera no inflamada. El efecto pico del Meloxicam ocurrió a los 120 minutos. El valor de DE50 para el Meloxicam fue de 0.46 mg/kg (con un rango de 0.04 – 1.37 mg/kg).

La relación dosis – respuesta se determinó 2 horas después de la administración de Gabapentina o Meloxicam para la pata trasera ipsilateral.

Efecto de la Gabapentina y Meloxicam administrados en combinación.

10 Se observó la relación dosis – respuesta para cada dosis fija de la combinación de Gabapentina / Meloxicam determinada 2 horas después de la administración del medicamento y la correspondiente respuesta teórica dosis – aditiva.

15 Cada combinación produjo una mejoría significativa de la hiperalgesia inducida por A-carragenina. El curso de tiempo del efecto antihiperalgésico fue similar para cada radio de dosis fija y su efecto máximo fue dentro de los 120 minutos después de la administración oral. Ninguna combinación de Gabapentina y Meloxicam tuvo un efecto antinociceptivo en la pata no lesionada contralateral.

20 Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 50:1, (aproximadamente el valor del radio que resulta de los valores de DE50 obtenidos al administrar los principios activos de forma independiente), el total de dosis de 10.0 mg/kg incrementó de forma significativa la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis – respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis – aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis – aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

25 Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 10:1, el total de dosis de 1.0 mg/kg incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis – respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis – aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis – aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 1:1, el total de dosis de 0.01 mg/kg o mayores incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis – respuesta para dosis muy bajas de la combinación estuvieron situadas a la izquierda de la línea dosis – aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis – aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

30 La administración de una dosis total de 10 mg/kg del radio de dosis 1:1 no produjo un aumento de la SLP mayor que el de 0.1 mg/kg de la dosis total, la cual fue suficiente para la revertir la hiperalgesia.

Los análisis isoblográficos usando radios de 50:1, 10:1 y 1:1 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron una interacción sinérgica entre los dos principios activos, mientras que el análisis de radio de 1:50 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron solo una interacción aditiva.

35 Los análisis de cromatografía de las muestras sanguíneas indican que la presencia adicional de Meloxicam no altera las concentraciones plasmáticas de Gabapentina.

Los mecanismos responsables para la interacción sinérgica de Gabapentina / Meloxicam son la farmacocinética de cada uno de los principios activos, ya que se demostró que no se alteran los niveles de ninguno de ellos al encontrarse combinados.

40 Mecanismos por los cuales la Gabapentina y el Meloxicam pueden interactuar.

45 Los sitios en donde la Gabapentina produce antihiperalgesia (predominantemente en el cordón espinal) y los sitios en los cuales el Meloxicam actúa (cordón espinal y periferia) parecen ser complementarios. Las vías por las cuales estos principios activos actúan son diferentes. Este perfil puede ser la base para una interacción sinérgica de los componentes. La sensibilización y la correlación del comportamiento inducido por la inflamación periférica esta mediada en parte por la acción del glutamato encontrado en los receptores NMDA, los cuales producen un influjo de calcio, incremento de la excitabilidad neuronal y la eventual upregulación de las prostaglandinas. La Gabapentina reduce el influjo de calcio por muchos mecanismos, el Meloxicam puede sinergizar estos efectos a través de la inhibición de la síntesis de PGE2, la cual pudiera causar en las neuronas presinápticas una menor liberación de glutamato y reducir con esto la excitabilidad de las neuronas del cuerno dorsal.

5 Las interacciones sinérgicas de Gabapentina / Meloxicam son reflejadas con un incremento en la potencia y en la eficacia de la combinación. La principal ventaja de esta combinación es la habilidad para administrar menores dosis de los principios activos contenidos en ésta, mismos que al encontrarse combinados alcanzan reducciones significativas de la hiperalgesia. Esto tiene una ventaja terapéutica para el manejo del dolor neuropático crónico particularmente entre los ancianos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende Gabapentina y Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde los rangos de concentración para Gabapentina son de 3.0 mg a 300.0 mg y de 0.1 mg a 30.0 mg para Meloxicam; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para administración oral.
- 2.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada por que Gabapentina se encuentra presente en la formulación en una concentración de 300.0 mg por unidad de dosis.
- 10 3.- La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que Meloxicam se encuentra presente en la formulación en una concentración de 7.5 mg por unidad de dosis.
- 4.- La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que dicha composición está formulada en una sola unidad de dosificación en forma de cápsulas o tabletas.
- 5.- La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que dicha composición es para uso en el tratamiento del Dolor Neuropático.