

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 364**

21 Número de solicitud: 201590062

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

06.12.2013

30 Prioridad:

19.12.2012 MX MX/a/2012/015129

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.08.2015

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/MX2013/000160

71 Solicitantes:

**CECYPE SERVICES S DE RL DE CV (100.0%)
C. Fray Bernardino de Sahagun No. Exterior 101
Colonia El Mirador del Punhuato
58249 MORELIA MX**

72 Inventor/es:

**HERRERA ABARCA, Jorge Eduardo;
VILLACAMPA RAMOS, José De Jesús Mateo ;
HERRERA RODRIGUEZ, Gisela Larissa ;
FIGUEROA NUÑEZ, Benigno y
CHÁVEZ CARBAJAL, José Fortino**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UNAGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO, UN AGENTE ADYUVANTE Y UN ANALGÉSICO ANTINEURÍTICO, CON EFECTO ANTINOCICEPTIVO**

57 Resumen:

La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: MELOXICAM, un agente adyuvante, tal como el principio activo: MELATONINA y un analgésico antineurítico, tal como: vitaminas del complejo B (B1, B6 y B12), los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, misma que está indicada para el tratamiento del dolor provocado por diversas etiologías, dolor de origen inflamatorio, neuropatía lumbar, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, neuralgia ciática.

La combinación de los agentes mencionados anteriormente producen un mayor efecto cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia de cuando estos se administran de forma independiente, generando beneficios como: menores dosis administradas, mayor rapidez del efecto terapéutico y menores efectos colaterales, que pueden presentarse cuando se administran de manera independiente.

ES 2 543 364 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO, UN AGENTE ADYUVANTE Y UN ANALGÉSICO ANTINEURÍTICO, CON EFECTO ANTINOCICEPTIVO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: MELOXICAM, un agente adyuvante, tal como el principio activo: MELATONINA y un analgésico antineurítico, tal como: VITAMINAS DEL COMPLEJO B (B1, B6 Y B12), los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, misma que está indicada para el tratamiento del dolor provocado por diversas etiologías, dolor de origen inflamatorio, neuropatía lumbar, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, neuralgia ciática.

La combinación de los agentes mencionados anteriormente producen un mayor efecto cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia de cuando estos se administran de forma independiente, generando beneficios como: menores dosis administradas, mayor rapidez del efecto terapéutico y menores efectos colaterales, que pueden presentarse cuando se administran de manera independiente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, como tal, personal e intrasferible, aunque comunicable. Dicha experiencia es única, irrepetible, y trascendente. En ella se conjugan mecanismos neurofisiológicos, psicológicos, de comportamiento y culturales. Definido así, el dolor es un problema multidimensional, psicofísico y sociocultural que trasciende al paciente, a la familia y a toda la sociedad. En 1979 La Organización Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial que puede describirse en términos de la magnitud del daño.

Hasta la fecha esta definición de dolor se considera la más adecuada, ya que presenta un cambio con respecto a las anteriores al introducir dos nuevos conceptos.

- Considera que el dolor no es sólo una respuesta sensorial al daño tisular, sino que está integrada además por componentes emocionales y subjetivos.
- Puede producirse sin causa somática que lo justifique.

5 El dolor se inicia en los receptores especiales o nociceptores, que se encuentran repartidos por todo el cuerpo. Estos receptores transmiten la información en forma de impulsos nerviosos eléctricos que son enviados a la médula espinal a lo largo de las vía nerviosas y luego hacia el cerebro. En ocasiones la señal provoca una respuesta refleja al alcanzar la médula espinal, y es inmediatamente reenviada por los nervios
10 motores hasta el punto original del dolor, provocando la contracción muscular. La señal del dolor llega al cerebro se procesa e interpreta como tal y se lleva la percepción consiente.

El dolor puede ser agudo o crónico, neoplásico o no neoplásico. Esta división tiene
15 implicación en torno a la etiología, fisiopatología y sintomatología. Sin embargo, quizás de mayor importancia son los aspectos de tipo diagnóstico y terapéutico.

Hay diversas clasificaciones del dolor que difieren en función del autor, pero básicamente podemos definir las siguientes modalidades:

- 20 • Dolor agudo: es causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras, el dolor agudo se percibe de 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el sistema nervioso central a través de fibras de alta velocidad de conducción ($A\delta$). Dura segundos,
25 minutos o incluso días; pero generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término.
- Dolor crónico: difiere del anterior en que persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un proceso patológico crónico que provoca dolor continuo; se relaciona con las
30 estructuras profundas del cuerpo; no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable.
- Dolor somático: es el que ocurre cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean
35 nervios o sistema nerviosos central, se usa este término para referirse al dolor

originado por los receptores que se encuentran en la piel, músculos y articulaciones, donde el dolor es bien localizado y específico.

- Dolor neuropático: resulta de lesión o alteración crónica en vías nerviosas periféricas o centrales, pudiendo desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Se caracteriza porque el síntoma se presenta como una sensación basal o quemante (disestesia), con hiperalgesia o alodinia (percepción de cualquier estímulo como doloroso).
- Dolor psicogénico: es el que ocurre cuando el individuo describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a por su comportamiento. Si bien el daño puede o no existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico.

Para el alivio del dolor existen en la actualidad una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto de inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico en animales, como a nivel clínico en el hombre.

Los fármacos que producen analgesia pueden actuar en un nivel periférico y/o central, ya sea modulando o inhibiendo la síntesis de sustancias mediadoras de la inflamación. Dentro de los fármacos analgésicos se encuentran los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que además de ser analgésicos, comparten propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. La génesis de su analgesia se debe principalmente a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas (PG's). Algunos AINEs tales como ketoprofeno, indometacina, aspirina, naproxeno e ibuprofeno son inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 1 (COX-1), mientras que nimesulide, meloxicam, celecoxib y rofecoxib son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2).

Otro mecanismo importante y principal en la generación de analgesia es la realizada por los opioides, específicamente la morfina y sus análogos. Estos analgésicos interactúan con receptores μ (mu) y K (Kapa) principalmente, y en los cuales también actúan ciertos péptidos endógenos, como las encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Estos receptores serían los responsables de todos los efectos producidos por los fármacos opioides, y están ubicados en determinados sitios del sistema nervioso central y también en órganos periféricos.

También se puede obtener analgesia bloqueando la transmisión del impulso nervioso, a través de los anestésicos locales, o bien en forma irreversible al infiltrar alcohol o

fenol en el trayecto neural.

Finalmente se deben considerar otros fármacos que, sin ser analgésicos propiamente dichos, disminuyen el dolor como producto de una acción sintomática sobre éste; es el caso de algunos vasodilatadores coronarios que suprimen el dolor anginoso y algunos anticonvulsivantes que alivian el dolor producido por daño neural. Con esta perspectiva se comenzaron a utilizar los fármacos antidepresivos en pacientes con dolor crónico asociado a depresión. Posteriormente se les utilizó en pacientes con dolor crónico, pero sin una enfermedad depresiva, con resultados terapéuticos excelentes.

Datos clínicos y experimentales soportan el potencial de combinar opioides con otros analgésicos como los AINEs, fármacos esteroideos con AINEs, estos con relajantes musculares (paracetamol-metocarbamol) o la combinación de estos tres: AINEs, esteroide y relajante muscular. Estas combinaciones han demostrado eficacia analgésica y en menor perfil de efectos adversos que cualquiera de los fármacos administrados por separado. Combinar fármacos que actúan a diferentes niveles con distintos mecanismos farmacológicos de acción, puede proporcionar beneficios potenciales como:

- Aumentar la eficacia analgésica, a través de la interacción sinérgica o aditiva.
- Ampliar el espectro analgésico: los opioides reducen la selectividad a estímulos independientes al dolor mientras que los fármacos adyuvantes disminuyen la selectividad a estímulos evocados por dolor.

Por lo que la combinación permite:

- Disminuir la dosis del fármaco (opioide, AINES, relajante muscular, etc.)
- Disminuir los efectos adversos.

Dadas las múltiples vías involucradas en la percepción del dolor, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana del Dolor han recomendado la combinación terapéutica. Así, disminuyendo las dosis de analgésicos se logra una mejor tolerancia por parte del paciente.

Cuando dos fármacos se administran juntos, sus efectos pueden ser:

- a) Aditivos, que corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada fármaco en forma individual.
- b) Subaditivo, también llamado antagónico y que corresponde a un efecto menor que

la simple suma de cada agente por separado.

c) Sinérgico o supraaditivo, que es un efecto mayor, que la suma de los efectos separados de cada fármaco.

5 d) Potenciación. Resulta del uso de un analgésico con otro fármaco no analgésico y cuya combinación resulta en mayor efecto del observado cuando sólo se emplea el analgésico.

10 En los artículos de Dodick D, Capobianco D del 2001 titulado "Treatment and management of cluster headache" y Gagnier J del mismo año denominado "The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types" se puede deducir que la melatonina tiene un potencial de efecto si no analgésico, si para controlar el dolor de cabeza y migraña, debido a su potencial de agente antioxidante.

15 La solicitud internacional de patente WO/1997/012612 con el título "Composiciones de melatonina y agentes analgésicos y los métodos de usos de los mismos" describe una composición que comprenden la melatonina y uno o más agentes analgésicos para aliviar el dolor e inducir el sueño, sin embargo no habla de un efecto sinérgico analgésico con un analgésico antineurítico para mejorar el manejo del dolor.

20 La patente US 7'799,817 "Composiciones y métodos para regular el sueño" habla de composiciones y métodos para la regulación del sueño y los ritmos circadianos, donde las composiciones son suplementos nutricionales que contienen melatonina y una o más vitaminas que mejoran la eficacia de la melatonina. Las composiciones de manera beneficiosa y ventajosa regular el sueño cuando se administra a un individuo y se administran a un sufrimiento humano o animal de un sueño irregular o ritmo circadiano o se administran en anticipación de la evolución de dicha irregularidad.

25 Los inconvenientes que presentan las tecnologías antes descritas radican en que se trata de invenciones no logran un efecto sinérgico o aditivo en un tratamiento específico de dolor, con un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: MELOXICAM, un agente adyuvante, tal como el principio activo:
30 MELATONINA y un analgésico antineurítico, tal como: VITAMINAS DEL COMPLEJO B (B1, B6 Y B12), los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

Los detalles característicos de la presente invención, se muestran claramente en la siguiente descripción, en las figuras y los ejemplos que se acompañan, las cuales se mencionan a manera de ejemplos y no deben considerarse como limitativos.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una gráfica donde se observa el curso temporal después de la inyección formalina al 1%.

La Figura 2 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de meloxicam, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 3 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de melatonina, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 4 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de complejo B, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 5 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de la mezcla meloxicam y melatonina, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 6 muestra una gráfica del análisis isoblográfico de la administración oral de la mezcla meloxicam-melatonina.

La Figura 7 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de la mezcla meloxicam y complejo B, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 8 muestra una gráfica del análisis isoblográfico de la administración oral de la mezcla meloxicam- vitaminas del complejo B.

La Figura 9 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de la mezcla melatonina y complejo B, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 10 muestra una gráfica del análisis isoblográfico de la administración oral de la mezcla melatonina - vitaminas del complejo B.

La Figura 11 muestra una gráfica donde se observa el efecto antinociceptivo de la administración oral de dosis crecientes de la mezcla meloxicam, melatonina y complejo B, evaluado durante la segunda fase de la prueba de la formalina.

La Figura 12 muestra una gráfica del análisis isoblográfico de la administración oral de la mezcla meloxicam-melatonina-vitaminas del complejo B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Las vitaminas del complejo B tienen actividad antinociceptiva y anti-inflamatoria, Este complejo, compuesto por tiamina (vitamina B1), piridoxina (vitamina B6) y cianocobalamina (vitamina B12) son esenciales para la síntesis de neurotransmisores, para la producción de mielina en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

10 **Tiamina (vitamina B1)**

La tiamina es la primera vitamina del complejo B. La deficiencia de esta vitamina causa polineuropatía, acompañada por una degeneración axonal. Altas dosis de tiamina producen bloqueo ganglionar y supresión de la transmisión del estímulo neural. La relación entre la vitamina B1 y el sistema nervioso fue la base para extender
15 el uso de altas dosis de tiamina por diversas rutas con el propósito de aliviar el dolor neuropático, ya que la tiamina prácticamente carece de acciones farmacológicas a bajas dosis en humanos.

Farmacocinética

La tiamina es una coenzima esencial para el metabolismo de los carbohidratos, interviene en la descarboxilación oxidativa del piruvato de acetilcoenzima A y en la
20 síntesis de acetilcolina (mediador químico neuronal). Esta vitamina tiene un alto grado de recambio en el organismo y no se almacena en ningún órgano o tejido por tiempos prolongados, por lo que es indispensable una ingesta continúa. La tiamina y sus derivados que ingresan por vía digestiva natural o por vía parenteral, se depositan
25 rápidamente en el hígado, el músculo, el cerebro y en menor grado en otros tejidos, su absorción es en la porción proximal del intestino delgado, se almacena en pequeños depósitos en el músculo con una breve vida biológica. La tiamina en exceso se almacena y se deposita en sus 3 tipos de ésteres, pasado cierto límite se elimina el resto por orina.

30

Piridoxina (vitamina B6)

La vitamina B6, es una coenzima de lisiloxidasa, esencial para la formación del fibroblasto, ya que éstos ayudan a la síntesis y liberación de colágeno por la influencia del ácido ascórbico. Hay evidencia de que el colágeno es esencial para la formación
35 de articulaciones, que es el sitio donde se originan muchas condiciones de dolor. La

concentración de piridoxina en sangre es baja en artritis reumatoide, aunque no es bien conocido si el decremento de esta vitamina es una causa o una consecuencia de los procesos reumáticos. Estudios recientes muestran que la administración de piridoxina puede suprimir directamente la respuesta de estímulos nociceptivos, lo que sugiere que esta supresión puede originar una respuesta analgésica. Finalmente, la influencia de la piridoxina en el metabolismo de serotonina indica que puede prevenir manifestaciones del dolor.

Farmacocinética

La piridoxina, es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal después de la administración oral; sin embargo, la absorción gastrointestinal puede ser menor en pacientes con síndrome de mala absorción. La concentración sérica normal de piridoxina es de 30-80 µg/mL. Se almacena principalmente en hígado y en menor grado en músculo y cerebro. La vida media biológica de la piridoxina es de 15 a 20 días, en hígado el principal metabolito el piridoxal es oxidado a ácido piridóxico, el cual es excretado por la orina.

Cianocobalamina (vitamina B12)

La vitamina B12 incrementa el RNA en neuronas y es un factor esencial para la formación de propionil-CoA dentro del ciclo de Krebs y proporciona metmalonil-CoA a las neuronas. Metmalonil-CoA, es el último metabolito importante para la síntesis de cerebrosidos neuronales y fosfolípidos para la producción de mielina. Uno de los papeles más importantes de la cianocobalamina es la transformación de poliglutamato a tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de hemoglobina y de glóbulos rojos en la formación de la sangre. La deficiencia de esta vitamina ocasiona el síndrome neuroanémico originando dolor. Estudios recientes en ratas confirman que la administración de vitamina B12 disminuye el dolor provocado por diversas sustancias tales como la carragenina, caolín, calcio, etc., observándose una actividad preventiva y una actividad terapéutica. La actividad preventiva se obtiene al administrar vitamina B12 media hora antes de la provocación del dolor y la actividad terapéutica se observa cuando se administra 2 horas después de la provocación del dolor. La vitamina B12, además de prevenir la anemia, ayuda a disminuir el dolor provocado por sustancias que inducen inflamación.

Farmacocinética

La vitamina B12 es regularmente absorbida por el intestino delgado distal, cuando se suministra por vía oral. En el estómago la vitamina B12 libre se une al factor intrínseco, que es una glucoproteína excretada por la mucosa gástrica que es necesaria para una absorción activa de la vitamina por el tracto gastrointestinal. El complejo es detenido
5 transitoriamente en receptores específicos de la pared del íleon distal, antes de que la vitamina sea absorbida y entre a la circulación sistémica. El mecanismo de transporte del factor intrínseco es saturado por 1.5-3 mg de vitamina B12; sin embargo, cantidades adicionales de vitaminas pueden ser absorbidas independientemente del factor intrínseco, por difusión pasiva a través de la pared intestinal. Este mecanismo
10 de difusión pasiva es importante sólo en presencia de cantidades de vitamina muchos más grandes (mínimos 1 mg). En la administración por vía oral de vitamina B12 en dosis menores de 3 mg, el pico de concentración plasmática no se alcanza hasta después de 8-12 horas, porque la vitamina es transitoriamente retenida en la pared del íleon distal. En las células de la mucosa intestinal la vitamina B12 es liberada del factor
15 intrínseco, y se une rápidamente a las proteínas del plasma en la sangre, principalmente a una proteína de almacenamiento transcobalamina III. Las concentraciones sanguíneas de transcobalamina II se retiran después de que la vitamina B12 es absorbida. En estado de ayuno la mayor parte de la vitamina circulante se une a la transcobalamina I. La vitamina B12 es distribuida en el hígado y
20 médula ósea y otros tejidos, incluyendo la placenta. El almacenamiento corporal total de la vitamina B12 en sujetos sanos está estimado en un rango de 1-11 mg con un promedio de 5 mg del 50-90% está almacenado en el hígado. Cuando la vitamina B12 es administrada en cantidades que exceden la capacidad de unión en plasma, hígado y otros tejidos, está libre en sangre y disponible para excreción urinaria.
25 Aproximadamente del 10-15% es sintetizada diariamente por bacterias en el intestino grueso, pero es excretada por las heces, sin ser absorbida.

Meloxicam

La inhibición selectiva de COX-2 con relación a COX-1 ha sido demostrada
30 consistentemente para meloxicam en diversos sistemas de pruebas in vitro, en modelos experimentales in vivo y en humanos ex vivo. La inhibición del tromboxano en plaquetas humanas es incompleta y dependiente de la dosis; la inhibición selectiva de la agregación plaquetaria no se ha observado con meloxicam a las dosis diarias recomendadas de 7.5 o 15 mg.

Se ha demostrado una actividad antiinflamatoria, analgésica y propiedades antipiréticas en modelos clásicos de inflamación, dolor y fiebre. Con una posología de una dosis única diaria, meloxicam ha mostrado eficacia en la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

- 5 Clínicamente, meloxicam ofrece una eficacia similar a la de los antiinflamatorios no-esteroides existentes a las dosis establecidas, incluidos diclofenaco, piroxicam y naproxeno, y al mismo tiempo está asociado con menos efectos colaterales gastrointestinales, medidos a través de síntomas como dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómito. En estudios clínicos a gran escala, meloxicam está asociado
10 con menores tasas de perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (PUBs) y sus complicaciones que los antiinflamatorios no-esteroides convencionales, aunque los estudios no tuvieron la potencia suficiente para detectar estas diferencias como estadísticamente significativas. Los análisis combinados de estudios clínicos y estudios fármaco epidemiológicos controlados, a gran escala, comparativos, apoyan lo anterior e indican un bajo riesgo de PUBs y complicaciones gastrointestinales serias a
15 las dosis recomendadas.

Propiedades químicas

- Meloxicam, al igual que otros AINEs que incluyen a celecoxib y rofecoxib, está clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir de su estructura
20 química, más que a partir de sus propiedades farmacológicas o clínicas. Meloxicam es una enolcarboxamida descrita a partir de 1994 como un inhibidor selectivo de COX-2 con relación a COX-1. Los cambios mínimos en su estructura química pueden alterar la afinidad y selectividad por su enzima blanco, COX-2. El grupo 5-metil en el anillo tiazolil de meloxicam puede interactuar eficientemente con su enzima blanco.

- 25 La baja hidrosolubilidad de meloxicam a un pH ácido y su comportamiento de protonación anfifílica son responsables de la cinética tisular que evita una elevada concentración de la sustancia en ciertos tejidos del tubo digestivo. Por ende, meloxicam no muestra el típico comportamiento de "atrapamiento iónico" de los AINEs de la clase del ácido carbónico, lo que puede contribuir al favorable perfil de
30 tolerabilidad gastrointestinal que se observa clínicamente.

Farmacocinética

- Meloxicam se absorbe bien por vía oral hasta en un 89% sin que su absorción se modifique con los alimentos. Existe alta unión a proteínas plasmáticas hasta en un 99.5%, tiene una alta penetración en líquido sinovial alcanzando hasta la mitad
35 equivalente a sus concentraciones plasmáticas. El metabolismo es a base de

oxidación del grupo metilo de su molécula tiazolil. Cerca de la mitad del medicamento se elimina por orina y el resto a través de las heces, en orina sólo se encuentran huellas del fármaco sin modificar y en heces sólo se encuentra el 5% de la dosis administrada. La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas. Cuando se presenta alteración hepática o renal leve su metabolismo no se altera; a los 40-50 minutos después de su administración se detectan concentraciones de 1.6 µg/mL.

Farmacodinamia

El meloxicam actúa inhibiendo la ciclooxigenasa 2, lo cual hace en forma selectiva, este hecho ha sido comprobado en grupos celulares in vivo, esta inhibición es la responsable de su acción terapéutica como antiinflamatorio no esteroideo.

Dada su selectividad de inhibición de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y su poca influencia inhibitoria sobre la ciclooxigenasa 1 (COX-1) la que es responsable de la irritación gástrica y disminución del flujo renal, su acción terapéutica es la misma pero con menos efectos secundarios que otros antiinflamatorios, estudios experimentales han demostrado que los efectos antiinflamatorios del meloxicam son mayores que otros antiinflamatorios no esteroideos, sin que la lesión gástrica y renal sea mayor. Esto tiene ventaja no sólo de reacción secundaria sino también de beneficio económico para el paciente.

Teniendo relación COX-2/COX-1 de 0.33 inferior a 33.0 del piroxicam o de 30.0 de la indometacina, el meloxicam ejerce su acción mediante inhibición de prostaglandinas, que son mediadores químicos conocidos en todos los procesos inflamatorios.

Melatonina

La hormona melatonina es sintetizada en los pinealocitos (células de la glándula pineal) a partir de la serotonina (5-HT), a través de dos pasos controlados por otras tantas enzimas. La síntesis y liberación de la melatonina muestra un marcado ritmo circadiano, produciéndose el pico máximo de secreción durante la noche (aunque hay algunos pocos ejemplos de un incremento en la secreción durante el día). Este ritmo circadiano en la producción de melatonina proporciona al organismo una valiosa información sobre el momento del día y la época del año y, como resultado, este ciclo hormonal dirige a otros ritmos circadianos.

Esta ritmicidad en la secreción de melatonina puede ser explicada por su relación con las neuronas del núcleo supraquiasmático. En los mamíferos, la enzima limitante de la síntesis de melatonina (N-acetiltransferasa) está bajo el control de la noradrenalina

liberada por los axones procedentes de las neuronas del ganglio cervical superior (un ganglio del sistema nervioso simpático). La acción de la noradrenalina sobre los pinealocitos resulta en un incremento en el AMPc que conduce a la inducción de la N-acetiltransferasa y síntesis de melatonina.

5 La melatonina es una hormona que tiene numerosas acciones. Además de las funciones relacionadas con la regulación de las variaciones estacionales y circadianas de otras hormonas y con la sincronización de muchos aspectos diferentes de la ritmicidad asociados al ciclo luz/oscuridad. La melatonina es, ante todo, un poderoso antioxidante, y actúa, por tanto, protegiendo a las células y los tejidos frente al daño
 10 causado por radicales reactivos. Además, comparada con otros antioxidantes como la vitamina E, el ácido ascórbico o el glutatión, la melatonina parece tener mayor eficacia protegiendo a las células frente al estrés oxidativo. La melatonina preserva macromoléculas como el DNA, proteínas o lípidos del daño oxidativo en numerosas condiciones experimentales dañinas para la célula. También tiene un efecto inhibiendo
 15 la síntesis de DNA (efecto antiproliferativo) en determinadas células tumorales in vitro, y se ha demostrado que inhibe la muerte celular (apoptosis) en el timo.

En la especie humana existen grandes variaciones en la producción de melatonina a lo largo de la vida (además de las variaciones diarias ya señaladas), siendo los niveles más altos en la infancia, declinando luego en la pubertad. Por ello se ha planteada una
 20 posible relación de melatonina con el envejecimiento.

Los experimentos con animales y con cultivos celulares sugieren que la melatonina puede tener efectos benéficos sobre ciertos aspectos del envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo. De especial interés son los posibles efectos de la melatonina sobre el sistema nervioso central. Dada su alta lipofiliidad (atravesada
 25 fácilmente la barrera hematoencefálica) y su naturaleza no tóxica, la melatonina puede ser una molécula efectiva e importante en el sistema de defensa antioxidante en el cerebro.

Si la disminución natural en la producción de melatonina asociada con la edad es o no responsable de algunos de los síntomas del envejecimiento está aún por demostrarse,
 30 aunque se han notificado mejorías importantes en la calidad de vida de personas de edad avanzada, tras la administración exógena de esta hormona. En cualquier caso, se necesitan más datos experimentales para poder clarificar los posibles lugares y mecanismos de acción, así como estudios clínicos para identificar los posibles efectos secundarios que podría acarrear un tratamiento prolongado con melatonina,
 35 especialmente en ancianos y personas enfermas.

La composición farmacéutica motivo de la presente invención está compuesta por la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: MELOXICAM, un agente adyuvante, tal como el principio activo: MELATONINA y un analgésico antineurítico, tal como: VITAMINAS DEL COMPLEJO B (B1, B6 Y B12), además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, dicha composición potencian por vía oral (p.o.) el efecto analgésico y 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 normalmente son utilizadas cuando los principios activos se administran por separado.

Para evaluar la eficiencia y la tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención; así como el efecto sinérgico de los principios activos Melatonina, Meloxicam y vitaminas del complejo B (B1, B6 Y B12) combinados en una sola unidad de dosificación, se analizó por el método isoblográfico, en el modelo de dolor experimental en la rata inducido por formalina, donde se administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación entre ellos.

20

Materiales y Métodos

Se utilizan ratas Wistar hembra, de 7 a 9 semanas de edad con un peso de 175-199 gramos. Las ratas tuvieron libre acceso al alimento y agua antes de los experimentos. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo a las Guías sobre Aspectos Éticos para la investigación de Dolor Experimental (DE) en animales. Cada rata se utiliza solamente una vez y se sacrifican en una cámara saturada con CO₂.

La prueba consiste en la administración subcutánea de formalina (formaldehído en un intervalo de concentraciones que van del 1 al 5%), en un volumen de 20-25 μ L en ratones, y 30-100 μ L en ratas. La inyección se da generalmente en la superficie dorsal de la pata posterior derecha y los animales son generalmente sacrificados poco después de terminada la prueba. La prueba de formalina describe diferentes comportamientos, entre los que se encuentran el morder (biting), lamer (licking) y sacudir (flinching/shakes) la pata inyectada, siendo este último el parámetro más utilizado para cuantificar el grado de dolor.

35

La prueba de formalina en roedores es bifásica. La primera fase (aguda o neurogénica) inicia después de la inyección y dura entre 3 y 5 minutos y se debe a la estimulación directa de nociceptores, principalmente fibras C. La segunda fase (tónica o inflamatoria) inicia 15-20 minutos después de la inyección y dura entre 20 y 40 minutos.

La inyección subcutánea de formalina al 1% produjo la conducta típica de sacudida, caracterizada por el retiro breve y rápido o la flexión de la pata inyectada. El número de sacudidas se graficará en función del tiempo, se obtendrán gráficas como la que se muestra en la figura 1. En esta figura se observa el curso temporal después de la inyección formalina al 1% y se distingue la conducta bifásica (fase 1 y 2) característica de este modelo.

Doce horas antes de iniciar los experimentos se suspendió el alimento, pero se mantuvo el libre acceso de agua. Se realizaron curvas dosis respuesta a dosis crecientes de vitaminas del complejo B (10.0, 31.6, 56.2 y 100.0 mg/kg p.o.) Relación (100:100:1); Meloxicam (3.1, 5.6, 10.0 y 17.7 mg/kg, p.o.), y melatonina (31.6, 56.2 100.0 y 177.8 mg/kg, p.o.) aplicados 60 minutos antes de la inyección de formalina. Se obtuvieron las dosis efectivas treinta (DE_{30}) de cada curva, para realizar el análisis isobolográfico de la combinación del complejo B y meloxicam. Se estableció la proporción tentativamente de 1:1 entre estos fármacos y se buscó la mejor relación para la combinación con melatonina ya que se desea que la máxima dosis en la combinación de esta sea de 5.0 mg/kg

Los resultados son expresados como el promedio \pm error estándar (e.e.) de al menos 6 ratas por grupo. Se realizaron curvas del número de sacudidas/minuto en función del tiempo. El área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales, es una expresión global de la intensidad y duración del efecto, y se calculó por el método de trapezoides.

El % de antinocicepción se determinó mediante la siguiente fórmula:

30

$$\% \text{ Antinocicepción} = \left(\frac{\text{vehículo-Compuesto}}{\text{Vehículo}} \right) \times 100.$$

El área bajo la curva (ABC) y el % de antinocicepción se evaluó por análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey y los resultados con una $P < 0.05$ se consideraron significativos.

35

La inyección intraplantar de formalina produjo la conducta típica de sacudidas caracterizada por el retiro breve y rápido o la flexión de la pata inyectada. Cuando se graficó el número de sacudidas en función del tiempo se obtuvieron gráficas donde se distingue la conducta bifásica característica de este modelo.

5

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MELOXICAM SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA

La administración de meloxicam por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en las fases 2 de la prueba de formalina, alcanzando una diferencia significativa a una dosis de 3.1 mg/Kg y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis de 17.8 mg/Kg en ambas fases. Se realizó un análisis de regresión lineal para calcular la dosis efectiva 30 (DE_{30}) siendo esta de 4.3 mg/kg. Tal como se aprecia en la figura 2.

15

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MELATONINA SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA

La administración de melatonina por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en las fases 2 de la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 100 mg/Kg. y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis de 177.8 mg/Kg en ambas fases. El efecto antinociceptivo de la administración oral de melatonina se observó en la gráfica de regresión para calcular la DE_{30} que resultó de 69.5 mg/Kg. Tal como se parecía en la figura 3.

25

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DEL COMPLEJO B SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA

La administración de complejo B (B1, B6 y B12) relación 100:100:1. Vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 31.6 mg/Kg. y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis de 100.0 mg/Kg. Se realizó el análisis de regresión para calcular la DE_{30} esta es de 33.6 mg/Kg. Tal como se aprecia en la figura 4.

35

DE_{30} ESTIMADAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MELOXICAM, MELATONINA Y COMPLEJO B.

La DE_{30} y sus respectivos errores estándar que se estimaron a partir de las curvas dosis-efecto (dosis-% de antinocicepción) que se obtuvieron después de la administración oral de dosis crecientes de meloxicam, melatonina y complejo B.

FÁRMACO	DE_{30} (mg/Kg)	e.e. DE_{30}
Meloxicam	4.3	0.38
Melatonina	69.5	8.04
Complejo B	33.6	5.13

5

EFECTO DE LA COADMINISTRACIÓN ORAL DE LA MEZCLA MELOXICAM-MELATONINA SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA PROPORCION (0.92:0.8)

- 10 Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de la mezcla meloxicam-melatonina, es de mencionar que se utilizó esta proporción en la combinación para ajustar la dosis máxima de melatonina a 5.6 mg. A partir del valor de la DE_{30} de meloxicam.

Meloxicam combinación (mg/Kg, p.o.)	Melatonina combinación (mg/Kg, p.o.)	Dosis total en la combinación (mg/Kg, p.o.)
1.0	1.4	2.4
2.0	2.8	4.8
4.0	5.6	9.6

15

La coadministración de la mezcla meloxicam-melatonina, redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis total de 9.6 mg/Kg. en la fase 2, tal como se aprecia en la figura 5.

20

El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración oral de la mezcla meloxicam-melatonina, sugiere el tipo de interacción sinérgica entre ambos fármacos. Ya que el índice de interacción es menor a uno y evaluado por una prueba de t

establece que hay diferencias estadísticamente significativa. Tal como se puede apreciar en la figura 6.

Análisis estadístico

DE₃₀ (mg/Kg) combinación experimental	DE₃₀ (mg/Kg) combinación teórica	Índice de interacción
7.4 ± 0.6	9.51 ± 0.51	0.778 ± 0.06

5

EFECTO DE LA COADMINISTRACIÓN ORAL DE LA MEZCLA MELOXICAM-COMPLEJO B SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA
Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de la mezcla meloxicam-complejo B a partir de los valores de las DE₃₀ de ambos fármacos.

10

Meloxicam combinación (mg/Kg, p.o.)	Complejo B combinación (mg/Kg, p.o.)	Dosis total en la combinación (mg/Kg, p.o.)
0.5	4.2	4.7
1.1	8.4	9.5
2.1	16.8	18.9
4.3	33.6	37.9

15

La coadministración de la mezcla meloxicam-complejo B redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a 9.5 mg/kg p.o. y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis total de 37.9 mg/Kg. en la fase 2, tal como se aprecia en la figura 7.

20

El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración oral de la mezcla meloxicam-complejo B, sugiere la existencia de algún tipo de interacción sinérgica entre ambos fármacos. Ya que el índice de interacción es menor a uno y evaluado por una prueba de t establece que hay diferencias estadísticamente significativas con $P < 0.005$, como lo muestra la figura 8.

Análisis estadístico

DE₃₀ (mg/Kg) en la combinación experimental	DE₃₀ (mg/Kg) combinación teórica	Índice de interacción
7.09 ± 0.06	18.9 ± 2.57	0.374 ± 0.06

5 EFECTO DE LA COADMINISTRACIÓN ORAL DE LA MEZCLA MELATONINA-COMPLEJO B SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA INDUCIDA POR FORMALINA

Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de la mezcla melatonina-complejo B con una proporción de 0.92: 0.08 respectivamente intentando que la dosis máxima de melatonina empleada fue de 5.6 mg. partir de los valores de la DE₃₀ de la combinación de vitaminas.

10

Melatonina en la combinación (mg/Kg, p.o.)	Complejo B en la combinación (mg/Kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/Kg, p.o.)
0.7	3.9	4.6
1.4	7.7	9.1
2.8	15.5	18.2
5.6	30.9	36.5

La coadministración de la mezcla melatonina-complejo B, redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa 18.2 mg/kg, p.o. y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis total de 36.5 mg/Kg, como se aprecia en la figura 9.

15

El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración oral de la mezcla Melatonina:vitaminas del complejo B sugiere la existencia de algún tipo de interacción sinérgica entre ambos fármacos. Ya que el índice de interacción es menor a uno y evaluado por una prueba de t establece que hay diferencias estadísticamente significativas, como se aprecia en la figura 10.

20

Análisis estadístico

Análisis estadístico de la coadministración de la mezcla Melatonina vitaminas del complejo B.

DE₃₀ (mg/Kg) en la combinación experimental	DE₃₀ (mg/Kg) combinación teórica	Índice de interacción
8.9 ± 2.27	36.5 ± 4.8	0.243 ± 0.08

5

INTERACCION MELOXICAM-MELATONINA-COMPLEJO B

Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de la mezcla meloxicam-melatonina en (relación 0.92:0.8) y complejo B a partir de los valores de las DE₃₀ de ambos fármacos. Tal como se puede apreciar en la figura 11.

10

Meloxicam (mg/Kg, p.o.)	Melatonina (mg/Kg, p.o.)	Complejo B (mg/Kg, p.o.)	Dosis total en la combinación (mg/Kg, p.o.)
0.45	0.45	4.2	5.1
0.95	0.95	8.4	10.2
1.85	1.85	16.8	20.5
3.7	3.7	33.6	41.0

El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración oral de la mezcla meloxicam-melatonina con el complejo B sugieren la existencia de algún tipo de interacción sinérgica entre ambos fármacos, pero al aplicar el estadístico al análisis isoblográfico con una prueba de t establece que no hay diferencias significativas en la combinación, por lo que el resultado es una sinergia de tipo aditivo. Tal como se aprecia en la figura 12.

15

Análisis estadístico

DE₃₀ (mg/Kg) experimental	DE₃₀ (mg/Kg) teórica	Índice de interacción

15.7 ± 2.07	20.5 ± 2.6	0.765 ± 0.14
--------------------	-------------------	---------------------

- De acuerdo a los resultados se demuestra las interacciones sinérgicas de la Melatonina, Meloxicam y Vitaminas del complejo B (B1, B6 Y B12), son reflejadas con un incremento en la potencia y eficiencia de la combinación. La principal ventaja de esta combinación es la habilidad para administrar menores dosis de los principios activos contenidos en ésta. Esto tiene una ventaja terapéutica para el manejo del dolor provocado por diversas etiologías, dolor de origen inflamatorio neuropatía lumbar, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, neuralgia ciática.
- 5
- 10 La composición farmacéutica de la presente invención cuenta con los siguientes rangos de concentración:
- MELOXICAM, de 3 mg a 8 mg, preferentemente 5 mg por dosis;
 - MELATONINA, de 3mg a 10 mg, preferentemente 5 mg (dosis sub analgésica)
 - 15 por unidad de dosis;
 - VITAMINAS DEL COMPLEJO B, específicamente:
 - Vitamina B1 (Tiamina) de 50 mg a 150 mg, preferentemente 100 mg por dosis,
 - Vitamina B6 (Piridoxina) de 50 mg a 150 mg, preferentemente 50 mg
 - 20 por dosis; y,
 - Vitamina B12 (Cianocobalamina) de 0.005 mg a 0.015 mg, preferentemente 0.010 mg por dosis; y,

Dicha composición farmacéutica se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación el MELOXICAM, la MELATONINA y las VITAMINAS B1 (Tiamina), B6 (Piridoxina) y B12 (Cianocobalamina), para ser administrada por vía oral en forma de tabletas, cápsulas o soluciones.

25

La composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: MELOXICAM, un agente adyuvante, tal como el principio activo: MELATONINA y un analgésico antineurítico, tal como: VITAMINAS DEL COMPLEJO B (B1, B6 Y B12), se utiliza para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor; neuropatía lumbar; neuropatía diabética; neuralgia del trigémino; y, neuralgia ciática.

30

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito suficiente mi invención, considero como una novedad y por lo tanto reclamo como de mi exclusiva propiedad, lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5
10
15
20
25
30
1. Una composición farmacéutica que comprende: la combinación sinérgica de,
 - a. un agente antiinflamatorio no esteroideo, donde el principio activo es MELOXICAM, el cual se encuentra en un rango de concentración de 3 mg a 8 mg por dosis;
 - b. un agente adyuvante, donde el principio activo es MELATONINA, el cual se encuentra en un rango de concentración de 3mg a 10 mg por dosis;
 - c. un analgésico antineurítico, el cuales es VITAMINAS DEL COMPLEJO B, específicamente VITAMINAS B1 (Tiamina), B6 (Piridoxina) y B12 (Cianocobalamina) y se encuentran en un rango de concentración de Vitamina B1 (Tiamina) de 50 mg a 150 mg por dosis, Vitamina B6 (Piridoxina) de 50 mg a 150 mg por dosis y Vitamina B12 (Cianocobalamina) de 0.005 mg a 0.015 mg por dosis; y,
 - d. Al menos un excipiente farmacéutico aceptable.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación anterior, caracterizado porque: el MELOXICAM, la MELATONINA y las VITAMINAS B1 (Tiamina), B6 (Piridoxina) y B12 (Cianocobalamina), se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: la concentración preferente utilizada de MELOXICAM es de 5 mg por unidad de dosis.
4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: la concentración preferente utilizada de MELATONINA es de 5 mg (dosis sub analgésica) por unidad de dosis.

5. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: la concentración preferente utilizada de Vitamina B1 (Tiamina) es de 100 mg por unidad de dosis.
- 5 6. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: la concentración preferente utilizada de Vitamina B6 (Piridoxina) es de 50 mg por unidad de dosis.
- 10 7. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: la concentración preferente utilizada de Vitamina B12 (Cianocobalamina) es de 0.010 mg por unidad de dosis.
- 15 8. La composición farmacéutica de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: está formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de tabletas, cápsulas o soluciones.
- 20 9. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor; dolor de origen inflamatorio; neuropatía lumbar; neuropatía diabética; neuralgia del trigémino; y, neuralgia ciática.

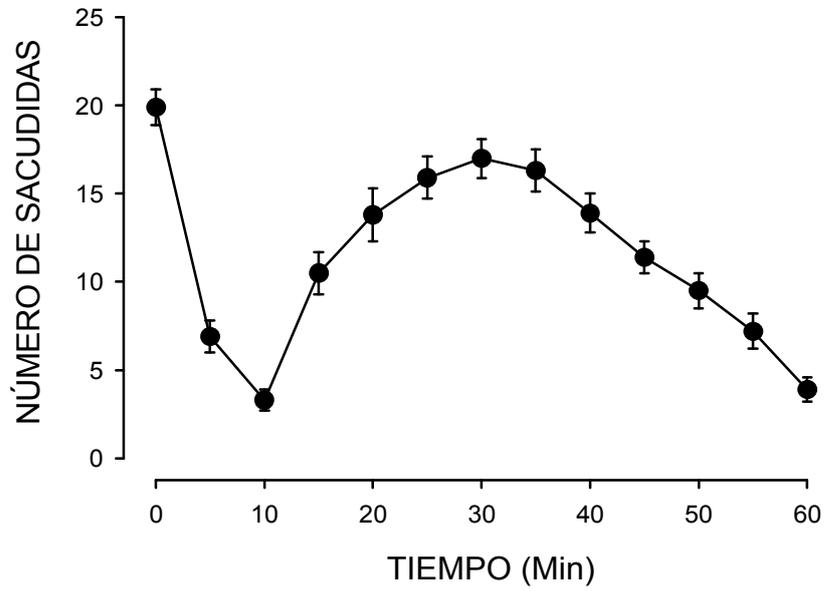


Figura 1

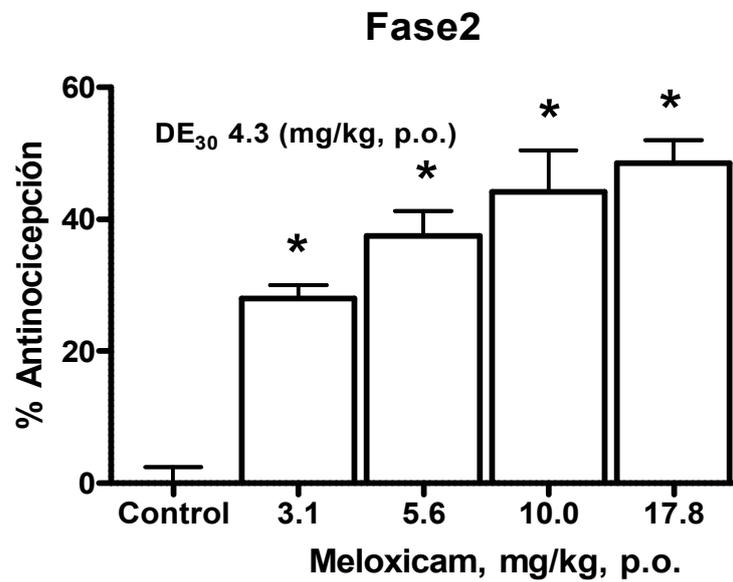


Figura 2

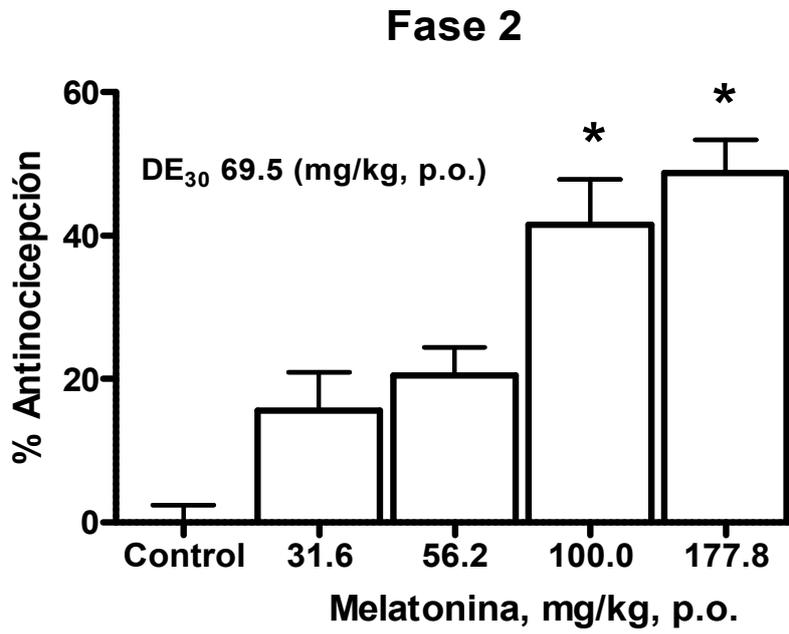


Figura 3

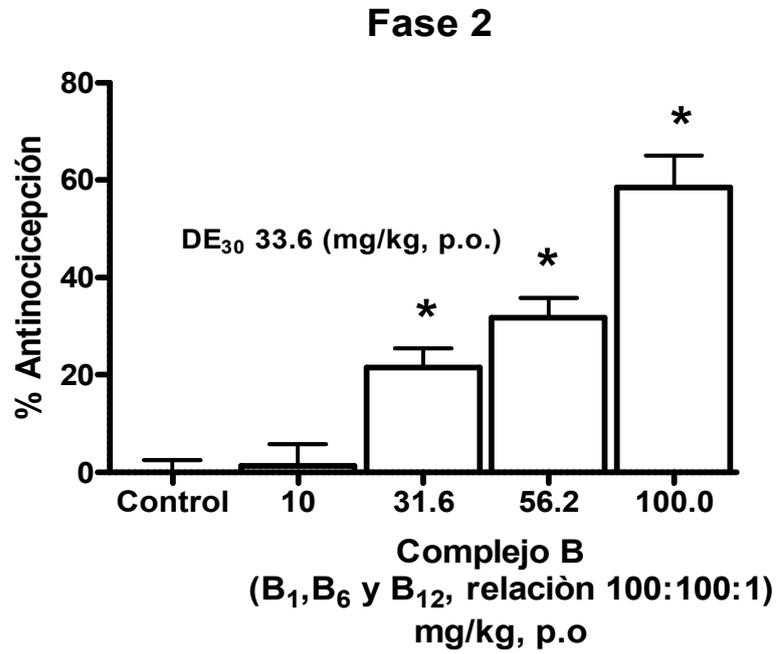


Figura 4

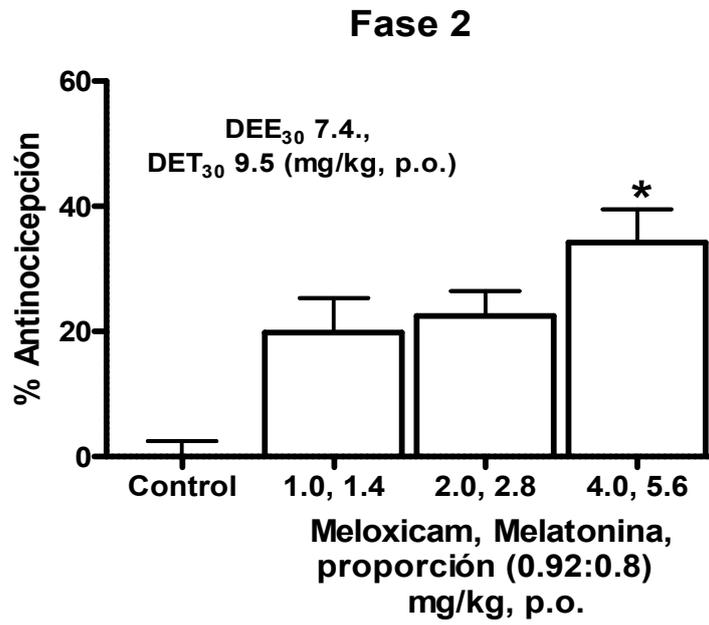


Figura 5

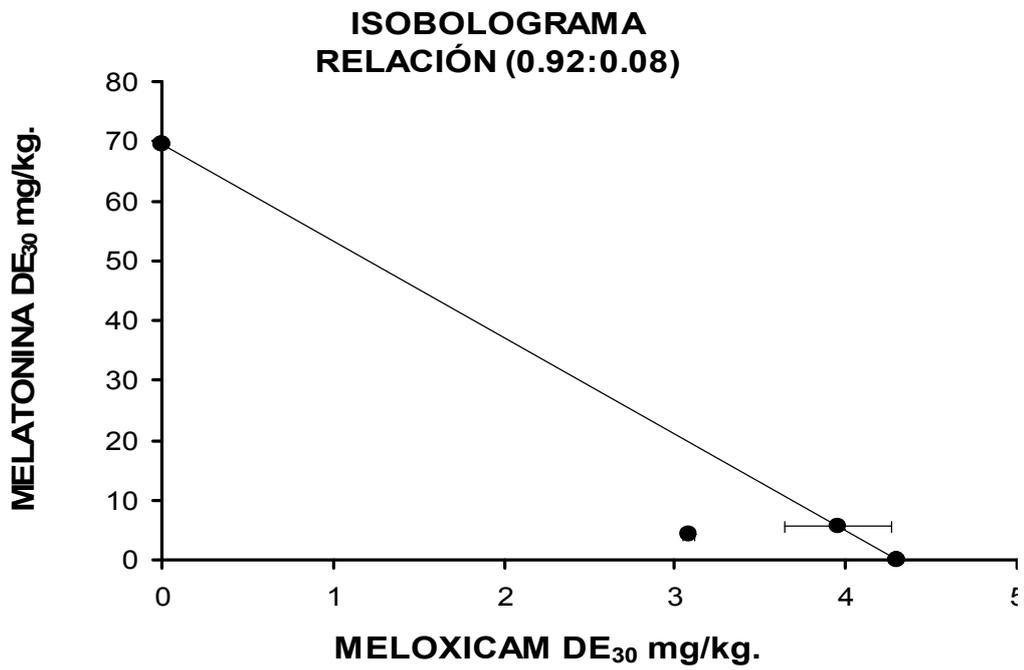


Figura 6

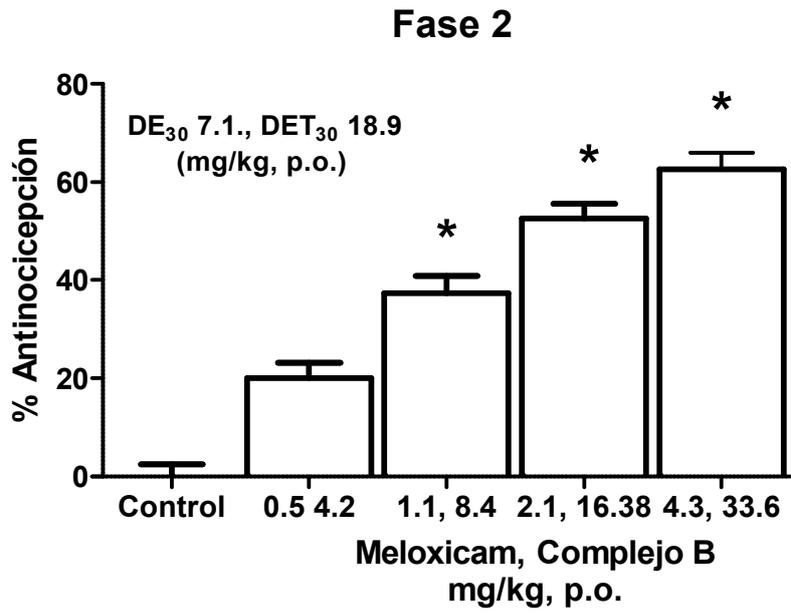


Figura 7

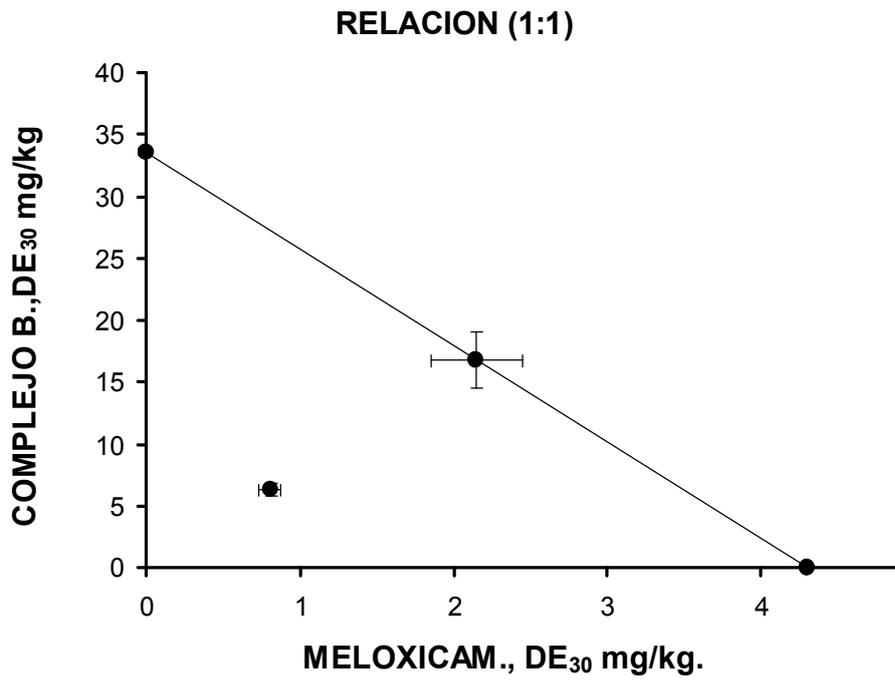


Figura 8

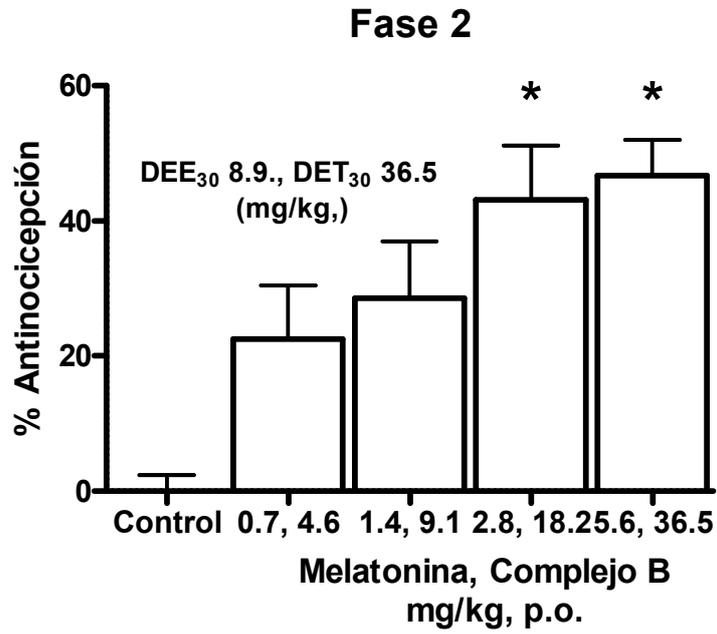


Figura 9

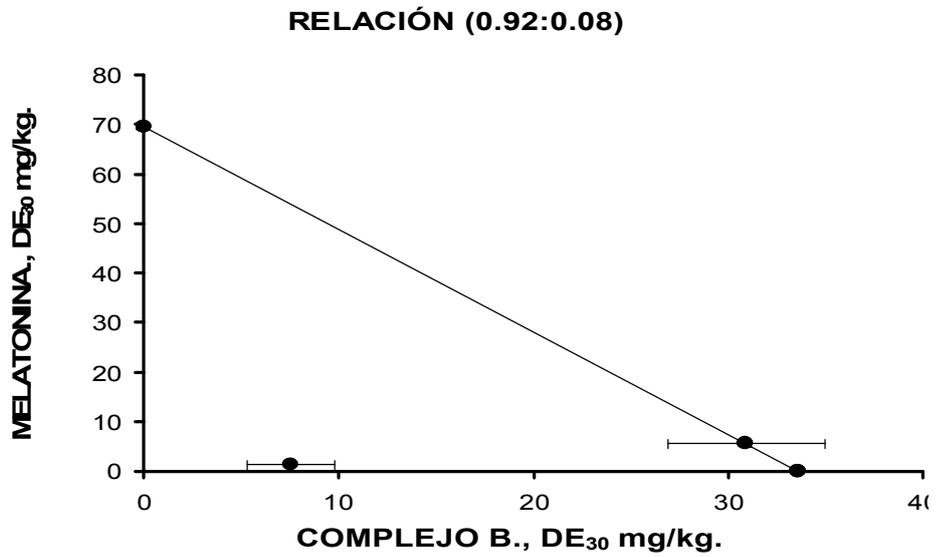


Figura 10

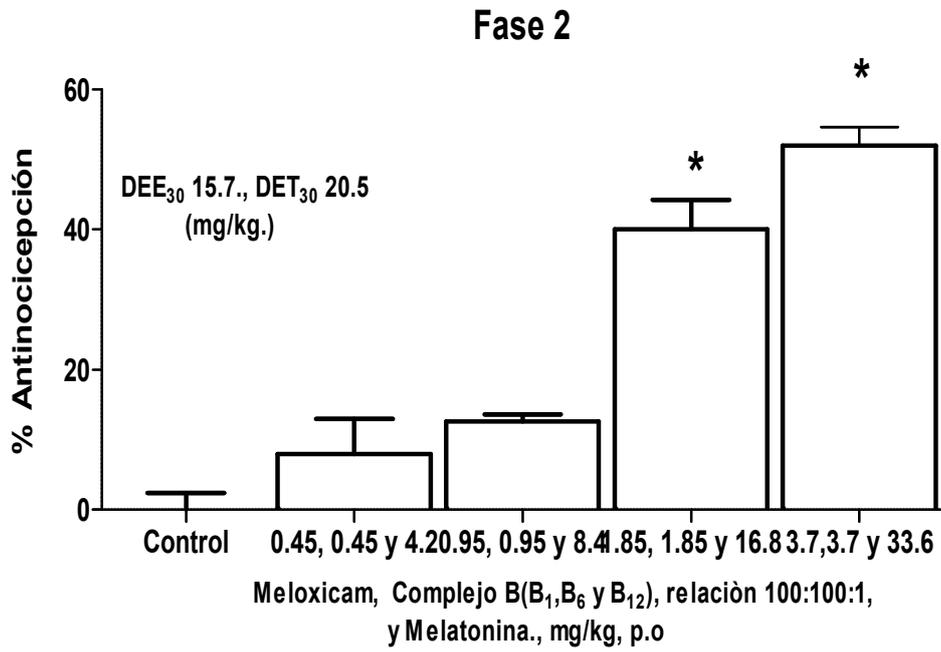


Figura 11

RELACIÓN (1:1)

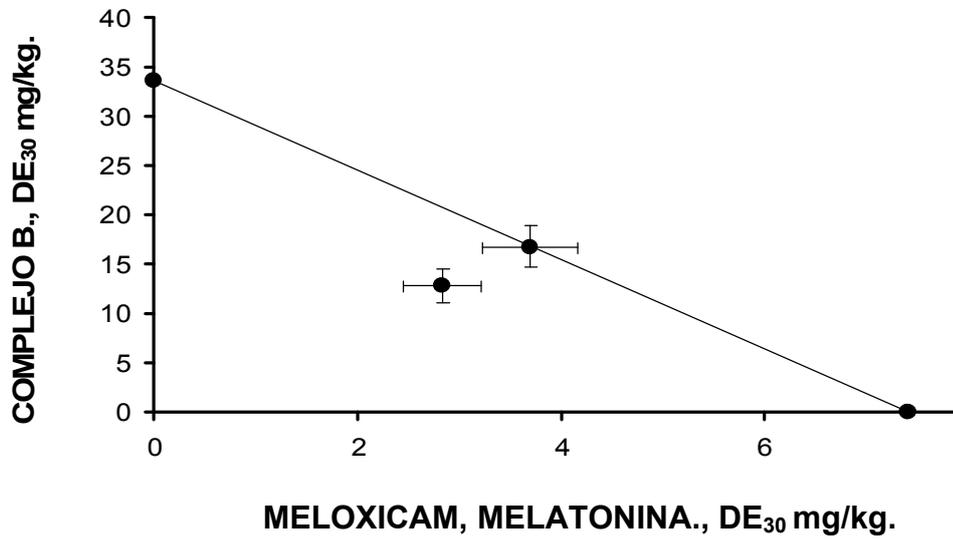


Figura 12