

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 604**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2009 PCT/US2009/030079**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09089134**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2009 E 09700489 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2240018**

54 Título: **Composición que comprende un analgésico y un antihistamínico**

30 Prioridad:

04.01.2008 US 19025

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2016

73 Titular/es:

**SCHABAR RESEARCH ASSOCIATES LLC
(100.0%)
4300 South US Highway One, Suite 203
Jupiter, FL 33477, US**

72 Inventor/es:

SCHACHTEL, BERNARD P.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 590 604 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 que comprende un analgésico y un antihistamínico

5 Antecedentes

10 Cuando se administra a un paciente un fármaco, el paciente por lo general produce una respuesta que es perceptible para el paciente. Por ejemplo, cuando un sujeto sufre dolor, el sujeto puede tomar una medicación para aliviar los síntomas del dolor. Mediante la detección y medición eficaz de la respuesta del paciente, se puede obtener y evaluar información referente a la eficacia del fármaco. Un ejemplo de esto incluye la potenciación analgésica. La "potenciación analgésica" es un tipo de actividad farmacológica que ocurre cuando se mide una eficacia analgésica en pacientes tratados con un fármaco analgésico combinado con un ingrediente no analgésico mayor que en pacientes tratados solamente con un fármaco analgésico solo. Hay muchas razones para la potenciación de un analgésico. Por ejemplo, sería deseable potenciar el resultado clínico para el paciente (es decir, la eficacia analgésica). También sería deseable reducir la dosificación del analgésico (es decir, la "dosis óptima") que se administra en vista de los posibles efectos secundarios exhibidos por una dosis igual o mayor del analgésico (es decir, "analgesia óptima", una reducción de la relación riesgo-beneficio). También sería deseable proporcionar un mayor alivio del dolor o un inicio del alivio del dolor más rápido. Igualmente sería deseable proporcionar una duración mayor, que dé como resultado una menor frecuencia de dosificación y un mejor cumplimiento del tratamiento. Por último, si el analgésico puede mejorar una o más calidades del dolor en una o más funciones corporales del paciente, o puede proporcionar una mejoría definitiva del paciente, lo que se discutirá con mucho más detalle más adelante, estos serían beneficios adicionales.

25 Los instrumentos de medición para estos efectos globales son procedimientos convencionales para determinar una respuesta general del paciente tal como la actividad analgésica. En la evaluación de la potenciación analgésica, por ejemplo, los investigadores clínicos por convención usan estos procedimientos para demostrar, hasta un grado significativamente estadístico, que una combinación de fármacos proporciona una "mayor reducción de la intensidad del dolor" y un "mayor alivio del dolor" que el ingrediente analgésico solo. Sin embargo, los procedimientos convencionales pueden no ser capaces de demostrar que una combinación de un analgésico con otro fármaco proporciona eficacia analgésica en un mayor grado que el analgésico solo. La medición de estos criterios de valoración globales convencionales, es decir, "dolor" y "alivio") puede ocultar beneficios clínicos específicos que son significativos para el paciente y la potenciación analgésica debidos a la presencia de un fármaco o ingrediente adicional usado en combinación con el analgésico.

35 Por tanto, existe la necesidad de procedimientos para aumentar o potenciar la medición de las respuestas de los pacientes. Estos procedimientos se podrían usar para demostrar lo que de otro modo no se puede demostrar mediante procedimientos convencionales.

40 Sumario de realizaciones

45 En el presente documento se describen composiciones que comprenden un analgésico y un antihistamínico, en las que el analgésico es ibuprofeno o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el antihistamínico es nizatidina o una sal de la misma, en la que el analgésico es una dosificación individual de 0,1 mg a 800 mg, y el antihistamínico es una dosificación individual de 0,1 a 200 mg. Las composiciones descritas en el presente documento son útiles para mejorar la calidad del dolor en un sujeto o una función corporal de un sujeto aquejado de dolor o una mejoría definitiva de un sujeto aquejado de dolor.

50 Las ventajas de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas descritas más adelante se harán efectivas y se conseguirán mediante los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se ha de entender que tanto la descripción general previa como la descripción detallada que sigue son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas.

55 Breve descripción de las figuras

Las figuras adjuntas, que se incorporan a esta memoria descriptiva y constituyen una parte de la misma, ilustran diversos aspectos descritos a continuación.

60 La Figura 1 muestra la reducción del dolor de garganta a lo largo de 6 horas con diversos analgésicos (acetaminofeno (APAP) 500 mg, ibuprofeno 200 mg, celecoxib 200 mg, naproxeno sódico 220 mg) y placebo.

65 La Figura 2 muestra la reducción del dolor de garganta a lo largo de 6 horas del ibuprofeno (Ibu) 200 mg, y de diversas combinaciones de ibuprofeno (ibuprofeno 200 mg + loratadina 20 mg (Ibu + Loratadina), ibuprofeno 200 mg + hidroxizina 50 mg (Ibu + Hidroxizina), ibuprofeno 200 mg + nizatidina 150 mg (Ibu + Nizatidina).

La Figura 3 muestra la reducción del dolor de garganta en puntos temporales a lo largo de 6 horas de ibuprofeno

200 mg y placebo.

La Figura 4 muestra el porcentaje de pacientes que han conseguido su propio nivel de mejoría definitiva en la Escala del dolor de garganta de diversos analgésicos y placebo.

La Figura 5 muestra la reducción de la dificultad para tragar a lo largo de 6 horas de combinaciones de ibuprofeno e ibuprofeno 200 mg.

La Figura 6 muestra la reducción de la dificultad para hablar a lo largo de 6 horas de diversos analgésicos y placebo.

La Figura 7 muestra la reducción de la dificultad para hablar a lo largo de 6 horas de combinaciones de ibuprofeno e ibuprofeno 200 mg.

La Figura 8 muestra la reducción de la inflamación de garganta a lo largo de 6 horas de combinaciones de ibuprofeno e ibuprofeno 200 mg.

La Figura 9 muestra la reducción de la inflamación de garganta en puntos temporales a lo largo de 6 horas de ibuprofeno 200 mg y placebo.

La Figura 10 muestra la reducción del Índice de calidad del dolor a lo largo de 6 horas de combinaciones de ibuprofeno e ibuprofeno 200 mg.

La Figura 11 muestra la reducción en la Escala de calidad del dolor molesto a lo largo de 6 horas de diversos analgésicos y placebo.

Descripción detallada

Antes de divulgar y describir los presentes compuestos, composiciones y/o procedimientos, se ha de entender que los aspectos descritos a continuación no se limitan a compuestos, procedimientos de síntesis o usos específicos ya que estos, por supuesto, pueden variar. Se ha de entender también que la terminología usada en el presente documento es para los fines de descripción de aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se deben definir para tener los significados siguientes:

Cabe señalar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

"Opcional" y "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia que se describe a continuación de los mismos puede ocurrir o no, y la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, la expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido" significa que el grupo alquilo inferior puede estar sustituido o no sustituido y que la descripción incluye tanto el alquilo inferior no sustituido como el alquilo inferior en el que hay alguna sustitución.

La expresión "agente comparativo", tal como se usa en el presente documento, es cualquier agente que se usa para comparar o evaluar la capacidad de un antihistamínico para potenciar las propiedades analgésicas de un analgésico. Por ejemplo, el agente comparativo puede ser un placebo, otro fármaco, o una combinación de fármacos. Así, los efectos de un analgésico conocido se pueden evaluar y comparar con respecto al agente comparativo, confirmando la actividad farmacológica del analgésico y, por tanto, validando el procedimiento en sí mismo. Por ejemplo, cuando se administra a un paciente un analgésico y un antihistamínico, el agente comparativo es la administración al paciente del analgésico solo. En este ejemplo, los efectos del antihistamínico sobre el analgésico se pueden evaluar y comparar con respecto al analgésico solo, identificando de este modo cualquier actividad farmacológica adicional proporcionada por el antihistamínico ("potenciación analgésica").

En un aspecto, las composiciones descritas en el presente documento mejoran una o más calidades del dolor en un sujeto. La expresión "mejorar la calidad del dolor" se define en el presente documento como la capacidad de la composición para reducir la sensación del sujeto de una particular calidad o calidades del dolor. Por ejemplo, cuando un sujeto sufre dolor de garganta, el sujeto puede sufrir una sensación de calor, picor, en carne viva, aspereza, sequedad, tirantez, inflamación o quemazón o puede considerar la sensación molesta o irritante. Estos son ejemplos de calidades del dolor asociadas al dolor de garganta (causado, por ejemplo, por una faringitis, una rinitis alérgica estacional ("fiebre del heno"), una rinitis alérgica perenne). Otros ejemplos de calidades del dolor asociado a otras afecciones dolorosas incluyen, si bien no se limitan a las mismas, dolor de cabeza, dolor de espalda, sinusitis, dolor de oídos, dolor de muelas, esguince de tobillo, dolor articular, artritis, bursitis, insuficiencia vascular, dolor

relacionado con el cáncer, dolor postoperatorio.

El tipo de dolor puede ser agudo o crónico. El origen del dolor puede variar e incluye, si bien no se limita a los mismos, cólico renal, cólico, dolor por cálculos biliares, dolor ulceroso, dolor sinusal, cefalea migrañosa, cefalea en racimos ("histamina"), cefalea por contractura muscular, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, otras artritis, esguince de ligamentos, bursitis, heridas en los tejidos blandos (por ejemplo, rotura de ligamento o menisco subpatelar), músculo esquelético (por ejemplo, dolor lumbar, dolor muscular, contusión muscular, esguince muscular, espasmo muscular, espasmo/dolor de cuello, etc.). En otros aspectos, el origen del dolor puede ser posoperatorio (por ejemplo, tras una cirugía abdominal, cirugía torácica, neurocirugía, cirugía ortopédica, cirugía podiátrica, cirugía anorrectal, cirugía urológica, cirugía ginecológica, episiotomía, cirugía oral, cirugía de cabeza y cuello, cirugía plástica, etc.). En otros aspectos, el origen del dolor puede ser el resultado de una infección (por ejemplo, un sujeto que sufre dolor como resultado de una sinusitis, laringitis, faringitis, otitis media, celulitis, abscesos, meningitis, conjuntivitis, osteoartritis, osteomielitis, etc.). En otros aspectos, el origen del dolor puede ser el resultado de una insuficiencia vascular (por ejemplo, un sujeto que sufre dolor como resultado de una enfermedad vascular periférica o una enfermedad arterial coronaria). En otros aspectos, el origen del dolor puede ser el resultado de un tratamiento previo (por ejemplo, un sujeto que sufre dolor como resultado de recibir quimioterapia o radioterapia) o como resultado de un cáncer (por ejemplo, dolor óseo por metástasis o carcinoma primario). Cada tipo de dolor presenta efectos clínicos "orientados al paciente" que se pueden medir mediante los procedimientos descritos en el presente documento y/o que pueden ser mejorados mediante las composiciones descritas en el presente documento.

En otros aspectos, las composiciones descritas en el presente documento mejoran una o más funciones corporales de un sujeto aquejado de dolor. La expresión "mejoran una o más funciones corporales" se define en el presente documento como la capacidad de la composición para mejorar una función corporal de un sujeto que está debilitada o disminuida como resultado del dolor sufrido por el sujeto. Por ejemplo, cuando un sujeto sufre dolor de garganta, el sujeto puede tener problemas para tragar o dificultad para hablar, siendo tragar y hablar las funciones corporales. Estos son ejemplos de funciones corporales asociadas al dolor de garganta (causado, por ejemplo, por una faringoamigdalitis, o una mucositis oral). Otros ejemplos de funciones corporales asociadas a otras afecciones dolorosas incluyen, si bien no se limitan a las mismas, dolor de cabeza, dolor de espalda, sinusitis, dolor de oídos, dolor de muelas, esguince de tobillo, dolor articular, artritis, bursitis, insuficiencia vascular, dolor relacionado con el cáncer, dolor postoperatorio.

En otro aspecto, se puede demostrar directamente que las composiciones descritas en el presente documento proporcionan una mejoría definitiva. La expresión "mejoría definitiva" se define en el presente documento como la capacidad de la composición para reducir la sensación del sujeto de una particular calidad o calidades del dolor o de una función o funciones corporales al menos para su propio nivel de definición de un tratamiento satisfactorio. Clasificar una reducción de la intensidad del dolor puede no ser adecuado para detectar una mejoría del estado físico. Más que inferir un cambio de estado restando una clasificación de "dolor" de otra, tal y como se efectúa normalmente en ensayos clínicos, los sujetos pueden definir su propio criterio de un tratamiento satisfactorio como un indicador directo de la eficacia terapéutica. Por ejemplo, un sujeto con una garganta "inflamada" puede clasificarla con "un 10" en una escala de 0-10: para él, reducir esta sensación a "un 6" o inferior puede ser la medida clara de si una medicación está "funcionando" o no. Para otro sujeto, con una clasificación de la inflamación de garganta de "un 7", reducir esta sensación a "un 3" no es adecuada, solamente una clasificación de "un 2" o inferior significa una "mejoría definitiva". Otros ejemplos se aplican a otras calidades del dolor o funciones corporales. El "nivel de mejoría definitiva" de cada paciente en una escala de clasificación se puede usar para identificar o no una respuesta al tratamiento satisfactoria. Por tanto, las clasificaciones de las respuestas de los pacientes tratados con un fármaco se pueden comparar con las de los pacientes tratados con placebo, identificando la eficacia terapéutica.

Las composiciones de la invención comprenden un analgésico, en las que el analgésico es ibuprofeno o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables del analgésico. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de ibuprofeno incluyen lisinato de ibuprofeno, lisinato de dexibuprofeno, y sales de sodio y potasio de ibuprofeno. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno incluyen sales con metales alcalino-térreos, tales como magnesio, aluminio, hierro, zinc, cobre, níquel o cobalto, y sales de aminoácidos, particularmente sales de aminoácidos básicos tales como lisina o arginina. Ejemplos de formas adecuadas de ibuprofeno incluyen, si bien no se limitan a las mismas, formas purificadas racémicas e individuales de isómeros de (S)-ibuprofeno y (R)-ibuprofeno, incluyendo (S)-ibuprofeno-(S)-lisina, (S)-ibuprofeno-(R)-lisina, (R)-ibuprofeno-(S)-lisina y (R)-ibuprofeno-(R)-lisina y combinaciones de los mismos.

Las composiciones de la invención comprenden también un antihistamínico, en las que el antihistamínico es nizatidina o una sal de la misma.

El analgésico es una dosificación individual de 0,1 mg a 800 mg, y el antihistamínico es una dosificación individual de 0,1 mg a 200 mg. En otro aspecto, la cantidad de analgésico es 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, o

800 mg, pudiendo formar cualquier valor un extremo superior o inferior de un intervalo. En un aspecto adicional, la cantidad de antihistamínico es 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg o 150 mg, pudiendo formar cualquier valor un extremo superior o inferior de un intervalo. En otro aspecto, la proporción en peso del analgésico con respecto al antihistamínico es 20:1, 18:1, 16:1, 14:1, 12:1, 10:1, 8:1, 6:1, 4:1, 2:1, o 1:1.

5 El analgésico y el antihistamínico se pueden formular en una variedad de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto, la composición se prepara mezclando el analgésico y el antihistamínico con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De modo alternativo, el analgésico y el antihistamínico se formulan de modo que el analgésico y el antihistamínico se encuentren en dispositivos de administración separados. En este aspecto, el analgésico y el antihistamínico se pueden administrar al sujeto de forma separada e independiente (por ejemplo, para conseguir respuestas de liberación inmediata o liberación retardada por y para uno o ambos fármacos componentes). En un aspecto, el antihistamínico se puede administrar en primer lugar seguido de la administración del analgésico. Por ejemplo, cuando el antihistamínico es nizatidina y el analgésico es ibuprofeno, la nizatidina se puede administrar en primer lugar seguido de la administración del ibuprofeno. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, cuando la nizatidina es una preparación de liberación inmediata (por ejemplo, un polvo) la disolución y biodisponibilidad de la nizatidina aumentan cuando se comparan con la menor disolución y biodisponibilidad del ibuprofeno en un comprimido prensado.

20 El analgésico y el antihistamínico se pueden formular en cualquier excipiente que el sujeto pueda tolerar. Ejemplos de tales excipientes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank y otras soluciones acuosas de sales fisiológicamente equilibradas. También se pueden usar vehículos no acuosos, tales como aceites no volátiles, aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de sésamo, triglicéridos, propilenglicol, polietilenglicol, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Otras formulaciones útiles incluyen suspensiones que contienen agentes potenciadores de la viscosidad tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros componentes que no son analgésicos ni antihistamínicos. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden contener cantidades menores de aditivos, tales como sustancias que potencian la isotonicidad y la estabilidad química. Ejemplos de tampones incluyen tampón de fosfato, tampón de bicarbonato y tampón Tris, mientras que ejemplos de conservantes incluyen timerosal, cresoles, formalina y alcohol bencílico. En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se mezclan con un dispositivo de liberación no aprobado por la FDA tal como, por ejemplo, un filtro solar o un nutracéutico. En otros aspectos, las composiciones farmacéuticas pueden incluir también uno o más ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, anestésicos, descongestionantes, antitusivos, expectorantes, antipiréticos y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de diversas formas. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral en forma de comprimido o píldora. El analgésico y el antihistamínico se pueden formular con una diversidad de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados conocidos en la técnica. Ejemplos de tales materiales incluyen, si bien no se limitan a los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metil celulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

50 Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, una liberación sostenida, o una liberación retardada del analgésico y/o el antihistamínico tras su administración al sujeto. Se pueden emplear diferentes formulaciones farmacéuticas y diferentes técnicas de procesamiento para modificar las características farmacocinéticas de las composiciones que incluyen, sin limitación, el tiempo hasta la concentración máxima, la concentración máxima, el área bajo la curva, etc. En un aspecto, el analgésico y el antihistamínico se pueden formular con polímeros biodegradables tales como, por ejemplo, polilactida, poliglicolida o poli(lactida-co-glicolida), en los que el analgésico y el antihistamínico se incorporan en una matriz polimérica. Variando la cantidad y el peso molecular del polímero biodegradable, es posible controlar la velocidad de liberación del analgésico y el antihistamínico. En otro aspecto, el comprimido o la píldora se pueden formular de modo que el comprimido o la píldora contengan dos o más capas con velocidades de desintegración y disolución diferentes. En otros aspectos, las composiciones se pueden encapsular a fin de controlar la velocidad de liberación del analgésico y el antihistamínico. Con respecto a cualquiera de las formulaciones orales descritas anteriormente, el analgésico y el antihistamínico se pueden formular en un comprimido o una píldora o, como alternativa, el analgésico y el antihistamínico se pueden formular en comprimidos o cápsulas separadas.

65 Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por vía tópica (que incluye la vía oftálmica, vaginal, rectal, bucal, intranasal). Formulaciones para administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, parches, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. De modo alternativo, las composiciones descritas en el presente documento se pueden preparar como emulsiones, suspensiones y

soluciones estériles acuosas o no acuosas. Ejemplos de vehículos no acuosos incluyen agua, emulsiones, suspensiones y soluciones alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medios tamponados. Vehículos parenterales, si se necesitaran para un uso colateral de las composiciones y procedimientos divulgados, incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, cloruro de sodio y dextrosa, Ringer lactato, o aceites no volátiles.

5 Vehículos intravenosos, si se necesitaran para un uso colateral de las composiciones y procedimientos divulgados, incluyen suministradores de líquidos y nutrientes, suministradores de electrolitos (tal como aquellos basados en dextrosa de Ringer), y similares. Conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, y gases inertes y similares.

10 A continuación se proporciona un estudio representativo para evaluar las calidades del dolor y las funciones corporales que se reducen y la mejoría definitiva cuando un sujeto sufre dolor usando las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento. Las técnicas y metodología específicas se proporcionan en los Ejemplos.

15 Pauta de Tratamiento

De acuerdo con un código de aleatorización generado por ordenador, se asignarán los siguientes tratamientos en condiciones de ocultación doble:

- 20 1. Acetaminofeno 500 mg
- 2. Acetaminofeno 500 mg + cetirizina 20 mg
- 25 3. Celecoxib 200 mg
- 4. Celecoxib 200 mg + cetirizina 20 mg
- 5. Naproxeno sódico 220 mg
- 30 6. Naproxeno sódico 220 mg + loratadina 20 mg
- 7. Ibuprofeno 200 mg
- 35 8. Ibuprofeno 200 mg + loratadina 20 mg
- 9. Ibuprofeno 200 mg + hidroxizina 50 mg
- 40 10. Ibuprofeno 200 mg + nizatidina 150 mg
- 11. Placebo

Características basales

- 45 1. Inicio del dolor de garganta en los últimos 5 días
- 2. Evaluación de la faringoamigdalitis (TPA) ≥ 5
- 3. Escala del dolor de garganta ≥ 7
- 50 4. No respiración por la boca o molestias de garganta cuando se tose
- 5. Puede haber síntomas de rinitis alérgica, pero no se usan antihistamínicos de forma regular.
- 55 6. Sin contraindicaciones médicas (por ejemplo, enfermedades o alergias a fármacos relevantes)

Instrumentos de medición

- 60 1. Escala del dolor de garganta* [escala evaluativa de la calidad del dolor]
- 2. Escala de la inflamación de garganta* [escala sensorial de la calidad del dolor]
- 3. Escala de la dificultad para tragar** [escala funcional]
- 4. Escala de la dificultad para hablar** [escala funcional]
- 65 5. Escalas de calidad del dolor* [que miden otras calidades sensoriales del dolor (calor, picor, en carne viva,

aspereza, tirantez, sequedad, quemazón), calidades del dolor afectivas (molesta, irritante) y otras calidades evaluativas del dolor (duele)]

6. Evaluación de la Mejoría Definitiva [Escala transicional]

7. Nivel de la Mejoría Definitiva [Escala nominal]

Procedimientos de estudio

1. Proceso de selección, consentimiento

2. Breve historia médica, Síntomas IRVA e Historia del dolor de garganta (duración, tratamientos)

3. Temperatura (oral), pulso, frecuencia respiratoria

4. Examen respiratorio (pulmones y nariz) y TPA

5. Prueba de embarazo en orina en todas las pacientes femeninas elegibles

6. Evaluaciones basales (dolor de garganta, inflamación de garganta, dificultad para tragar, dificultad para hablar, calidades del dolor) bajo la supervisión de la Enfermera del estudio.

7. A los pacientes que cumplen los requisitos se les administra las medicaciones de estudio aparentemente idénticas asignadas aleatoriamente (preparadas, envasadas y codificadas por un farmacéutico independiente) con un vaso de agua completo.

8. Evaluaciones post-tratamiento del dolor de garganta, inflamación de garganta, dificultad para tragar, y mejoría bajo la supervisión de la Enfermera del estudio a intervalos de 15 minutos durante 2 horas.

9. Evaluaciones post-tratamiento de la dificultad para hablar y calidades del dolor bajo la supervisión de la Enfermera del estudio a la hora y a las 2 horas.

10. Después de estas evaluaciones de 2 horas: procedimientos clínicos habituales (por ejemplo, Prueba de estreptococos, Cultivo de garganta, Prueba de mononucleosis). Tratamiento (por ejemplo, antibiótico, analgésicos tópicos/sistémicos) iniciado a criterio del médico (por ejemplo, tras los resultados del Cultivo de garganta). Tras estos procedimientos: Alta de la consulta con instrucciones de cómo usar el Diario de casa

11. Evaluaciones post-tratamiento del dolor de garganta, inflamación de garganta, dificultad para tragar, dificultad para hablar y mejoría a las 3, 4, 5 y 6 horas.

12. Evaluaciones post-tratamiento de las calidades del dolor a las 6 horas.

13. Visita de seguimiento en 5 días para determinar los niveles de mejoría definitiva para cada escala, revisar el Diario y evaluar cualquier efecto secundario. Alta del estudio, cuidados habituales y seguimiento mediante protocolo clínico habitual.

Criterios de valoración

1. Criterio de valoración primario: Diferencia de la dificultad para tragar a lo largo de 6 horas

2. Criterios de valoración secundarios:

a. Diferencia del Índice de calidad del dolor* a lo largo de 6 horas

b. Diferencia del Índice de las funciones de la garganta** a lo largo de 6 horas

c. Diferencia del dolor de garganta a lo largo de 6 horas

d. Diferencia de la inflamación de garganta a lo largo de 6 horas

e. Diferencia de las calidades del dolor relativamente graves (valor basal > 7)

f. Diferencia de las calidades sensoriales del dolor relativamente graves

g. Diferencia de la calidad o calidades del dolor de máxima molestia***

h. Diferencias en la dificultad para tragar en puntos temporales individuales

i. Diferencias en la dificultad para hablar relativamente grave

j. Diferencias en el dolor de garganta en puntos temporales individuales

k. Diferencias en la inflamación de garganta en puntos temporales individuales

l. Porcentaje de pacientes con mejoría definitiva

m. Mejoría total a lo largo de 6 horas

n. Mejoría en puntos temporales individuales

En determinados aspectos, para cada grupo de tratamiento, se pueden comunicar las diferencias y la mejoría con respecto al valor basal como medianas y diferencias en porcentaje.

*Dolor de garganta (una calidad evaluativa del dolor), la inflamación de garganta (una calidad sensorial del dolor) y las otras 10 calidades del dolor de garganta comprenden de 0 a 120 puntos

5

Índice de calidad del dolor

**La dificultad para tragar y la dificultad para hablar comprenden de 0 a 20 puntos

10

Índice de las funciones de la garganta

*** La calidad del dolor de máxima molestia tiene la puntuación basal máxima. Se pueden examinar también las calidades que tienen la misma puntuación basal máxima (es decir, empates). La "calidad o calidades del dolor de máxima molestia" se analizarán por separado y como grupo, ya que estas son las calidades del dolor de máxima molestia desde el punto de vista del paciente (de acuerdo con el principio guía y centro de esta investigación, los efectos clínicos "orientados al paciente").

15

Composiciones adicionales y ensayos

20

1. Ibuprofeno 200 mg frente a placebo

2. Ibuprofeno 200 mg + loratadina 20 mg frente a ibuprofeno 200 mg

25

3. Ibuprofeno 200 mg + hidroxizina 50 mg frente a ibuprofeno 200 mg

4. Ibuprofeno 200 mg + nizatidina 150 mg frente a ibuprofeno 200 mg

5. Acetaminofeno 500 mg frente a placebo

30

6. Acetaminofeno 500 mg + cetirizina 20 mg frente a acetaminofeno 500 mg

7. Celecoxib 200 mg frente a placebo

35

8. Celecoxib 200 mg + cetirizina 20 mg frente a celecoxib 200 mg

9. Naproxeno sódico 220 mg frente a placebo

10. Naproxeno sódico 220 mg + loratadina 20 mg frente a naproxeno sódico 220 mg

40

11. Cada combinación frente a placebo en puntos temporales individuales

12. Evaluaciones de la sensibilidad y validación interna de las mediciones en el Índice de calidad del dolor, el Índice de las funciones de la garganta, y la Evaluación de la mejoría definitiva examinando la comparación del ibuprofeno 200 mg (el control positivo) con el placebo. Validación externa de las mediciones examinando la comparación del ibuprofeno 200 mg (el control positivo) con el placebo y correlacionando estas mediciones con las de la Escala del dolor de garganta, una escala validada.

45

Ejemplos

50

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completa de cómo se preparan y se evalúan los compuestos, composiciones y procedimientos descritos y reivindicados en el presente documento, y solo pretenden ser puramente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de lo que el inventor considera su invención. Se han hecho esfuerzos por asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) si bien se podrían justificar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es temperatura ambiente, y la presión es igual o próxima a la presión atmosférica. Hay numerosas variaciones y combinaciones de las condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, disolventes deseados, mezclas de disolventes, temperaturas, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido del procedimiento descrito. Solo será necesaria una experimentación sistemática y razonable para optimizar tales condiciones del procedimiento.

55

60

Diseño del estudio

Se efectuó un estudio aleatorizado de dosis única, de ocultación doble, controlado por placebo. A fin de ser elegibles para el estudio, a los pacientes se les requirió tener una historia de dolor de garganta agudo y evidencia física de faringitis. Se admitió en el estudio un total de 99 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión

65

preespecificados, incluyendo una intensidad del dolor de garganta de moderado a grave, medido mediante una puntuación ≥ 7 en la Escala del dolor de garganta (TSS).

5 En condiciones de ocultación doble, a cada paciente se asignó aleatoriamente una dosis de ibuprofeno 200 mg (ibuprofeno); ibuprofeno 200 mg con hidroxizina 50 mg (ibuprofeno/hidroxizina); ibuprofeno 200 mg con loratadina 20 mg (ibuprofeno/loratadina); ibuprofeno 200 mg con nizatidina 150 mg (ibuprofeno/nizatidina); acetaminofeno 500 mg (acetaminofeno); acetaminofeno 500 mg con ceterizina 20 mg (acetaminofeno/ceterizina); celecoxib 200 mg (celecoxib); celecoxib 200 mg con ceterizina 20 mg (celecoxib/ceterizina); naproxeno sódico 220 mg (naproxeno); naproxeno sódico 220 mg con loratadina 20 mg (naproxeno/loratadina); o placebo. Se asignaron aleatoriamente 9
10 pacientes a cada grupo de tratamiento.

15 Los pacientes permanecieron en el centro de estudio durante un periodo de tratamiento con observación de dos horas para evaluar sus respuestas a fin de estudiar la medicación durante el periodo de post-dosificación inicial de 2 horas. Se les dio el alta y se les envió a casa para evaluaciones cada hora hasta 6 horas después de la post-dosificación. A los pacientes se les permitió una medicación analgésica alternativa en cualquier momento durante el estudio.

20 Se completaron la Escala del dolor de garganta (TSS), la Escala de la inflamación de garganta (SwoTS), la Escala de la dificultad para tragar (DSS), la Escala de la dificultad para hablar (DTS), y otras Escalas de calidad del dolor en el momento basal (inmediatamente antes del tratamiento). Cada uno de estos instrumentos de medición es una escala ordinal de 0-10 (véase el Protocolo de ensayo más adelante).

25 Tras la administración de la medicación de estudio asignada, los pacientes completaron (1) la Escala del dolor de garganta, (2) la Escala de la inflamación de garganta, (3) la Escala de la dificultad para tragar, y (4) la Evaluación de la mejoría (IA) cada 15 minutos hasta 2 horas. Las mediciones de la Escala de la dificultad para hablar y las Escalas de calidad del dolor se obtuvieron después de estas cuatro evaluaciones a los 60 minutos y a las 2 horas después del tratamiento.

30 Después de estas evaluaciones de la 2ª hora, a los pacientes se les dio el alta de la consulta con un Diario para registrar las respuestas en la Escala del dolor de garganta, la Escala de la inflamación de garganta, la Escala de la dificultad para tragar, la Escala de la dificultad para hablar, y la Evaluación de la mejoría a las 3, 4, 5 y 6 horas. Después de las evaluaciones de las 6 horas, los pacientes completaron las Escalas de calidad del dolor.

35 A los pacientes se les atendió en una Visita de seguimiento (normalmente el día siguiente). En esta visita se les mostró cada escala de clasificación basal y se les pidió que indicaran qué nivel representaba para ellos la "mejoría definitiva" (Nivel de mejoría definitiva), el Diario fue revisado por la Enfermera del estudio para su finalización, y se les proporcionaron el tratamiento y la evaluación en curso, si fue necesario, mediante procedimientos clínicos habituales.

40 Una vez verificados todos los datos codificados de los pacientes por partida doble, un estadístico rompió el código de aleatorización y efectuó los análisis estadísticos y las tabulaciones.

Protocolo de ensayo

45 1. Procedimientos de estudio

Visita 1: Selección (periodo de pre-aleatorización)

50 Antes de la entrada en el estudio se han de realizar los siguientes procedimientos de selección:

- Consentimiento informado
- Historia médica
- 55 • Examen físico que incluye la Evaluación de la faringoamigdalitis, peso, altura
- Signos vitales (temperatura oral, pulso, frecuencia respiratoria), presión sanguínea
- Medicaciones previas/concomitantes

60 Consentimiento informado

Se debe obtener el consentimiento informado por escrito de cada paciente antes de efectuar cualquier procedimiento de estudio específico. Se dará a cada paciente una copia de su formulario de consentimiento firmado.

65

Historia médica

5 Cada paciente proporcionará una historia médica que incluya la fecha de nacimiento, la duración y evaluación de la faringitis, incluyendo otros síntomas de enfermedades respiratorias de las vías altas, procedimientos/enfermedades pasados significativos y condiciones actuales. Se registrarán todos los resultados en los CRD (Cuadernos de registro de datos) apropiados.

Examen físico

10 Cada paciente se someterá a un examen físico limitado que incluye la altura en pulgadas, el peso en libras, la evaluación del aspecto general, oídos, ojos, nariz y pulmones, y la Evaluación de la faringoamigdalitis. Se registrarán todos los resultados.

Signos vitales

15 Se tomarán los signos vitales en posición sentada, que incluyen la temperatura oral, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión sanguínea. La valoración de los signos vitales se debe tomar en los 60 minutos previos a la administración de la dosis de la medicación de estudio. Se registrará esta información.

Ensayos de laboratorio

20 No hay otros ensayos de laboratorio aparte de la prueba de embarazo en orina para las pacientes femeninas elegibles. Si el paciente es una mujer en edad fértil, se efectuará una prueba de embarazo en orina, se revisará y se confirmará que es negativa antes de inscribir a la paciente en el estudio. Los resultados de la prueba de embarazo se registrarán en un registro de prueba de embarazo y en el CRD.

25 Tras completar las primeras 2 horas de estudio o después, a criterio médico del investigador, se efectuarán ensayos de laboratorio para pacientes con faringitis (por ejemplo, la prueba rápida para estreptococos en 1 etapa de Abbott, un cultivo de garganta, la prueba de mononucleosis MonoSpot, CBC, etc.) de acuerdo con procedimientos médicos habituales.

Medicaciones previas/concomitantes

35 El uso de medicaciones previas en los 7 días previos, incluyendo las medicaciones actuales (concomitantes), se registrará durante la selección en el CRD apropiado.

Visita 1: Valor basal

40 Durante la sección basal de la visita, se efectuarán los siguientes procedimientos:

Evaluaciones del paciente

- Escala del dolor de garganta
- 45 • Escala de la dificultad para tragar
- Escala de la inflamación de garganta
- Escala de la dificultad para hablar
- 50 • Escalas de calidad del dolor (10)

Administración de la medicación de estudio

55 Observación del paciente

Monitorización de los acontecimientos adversos

Medicación concomitante

60 Evaluaciones del paciente

65 En la sección basal de la Visita 1, la Enfermera del estudio distribuirá a los pacientes las páginas de evaluación del CRD (es decir, las páginas que contienen las escalas de clasificación para el dolor de garganta, la dificultad para tragar, la garganta inflamada, la dificultad para hablar, etc.) para su uso durante su estancia en la unidad y les dará instrucciones sobre su uso a fin de recopilar todas las evaluaciones del paciente directamente del paciente.

La Enfermera del estudio revisará todos los datos registrados por el paciente. Los datos procedentes de las evaluaciones del paciente se transcribirán en las páginas apropiadas del CRD de Resumen de datos.

5 Administración de la medicación de estudio

La Enfermera del estudio administrará por separado las dos (2) cápsulas de medicación del estudio asignadas al paciente. Se observará como cada paciente traga cada cápsula con unos sorbos de agua, de modo que consuma aproximadamente 240 ml de agua. El tiempo de administración de la medicación de estudio y el número de la medicación de estudio del paciente se registrarán en el documento fuente y en el CRD apropiado.

10 No se permitirá "nada por la boca" excepto el tratamiento durante dos horas mientras está en el sitio tras la administración del fármaco de estudio (por ejemplo, no fumar, o nada de comida, bebida, caramelos, pastillas para chupar, etc.).

15 Observación del paciente

Los pacientes permanecerán en la unidad de investigación en observación durante el periodo de tratamiento con observación de dos horas tras la administración de la dosis de la medicación de estudio.

20 Acontecimientos adversos

Se deben registrar los detalles de los acontecimientos adversos que se producen en el momento basal y en las 2 horas siguientes a la administración de la primera dosis de la medicación de estudio en el documento fuente y en los CRD apropiados.

25 Medicaciones concomitantes

No se permiten otras medicaciones durante el estudio (a menos que el paciente requiera medicación de rescate).

30 Visita 1: 15 minutos hasta 2 horas tras la dosis (periodo de tratamiento)

Durante el periodo de 15 minutos hasta 2 horas tras la administración de la dosis de la medicación de estudio (o justo antes de recibir la medicación de rescate), se efectuarán los siguientes procedimientos a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, y 120 minutos:

- 35
- Observación del paciente
 - Escala del dolor de garganta
 - Escala de la dificultad para tragar
 - Escala de la inflamación de garganta
 - Evaluación de la mejoría

- 45
- Medicación de rescate
 - Acontecimientos adversos

50 Observación del paciente

Los pacientes permanecerán en la unidad de investigación en observación durante el periodo de tratamiento con observación de dos horas tras la administración de la dosis de la medicación de estudio.

55 Medicación de rescate

El sitio de estudio suministrará una dosis de medicación analgésica de rescate, acetaminofeno 650 mg, para cada paciente.

60 El uso de la medicación analgésica de rescate se debe retrasar al menos dos horas tras el consumo de la primera dosis de la medicación de estudio, si es posible. Se permitirá la medicación analgésica de rescate en cualquier momento, según dicten las necesidades del paciente.

65 Se recogerán los siguientes detalles relativos a la analgesia de rescate: fecha y tiempo de la toma, nombre del fármaco y posología. Justo antes de tomar la medicación de rescate, los pacientes proporcionarán las respuestas a las evaluaciones del dolor.

A los pacientes que tomen la medicación de rescate se les pedirá que completen todas las evaluaciones de eficacia a lo largo de 24 horas pero esas clasificaciones no se transcribirán en los CRD ni se analizarán.

5 Tras dispensar o administrar la medicación de rescate, acetaminofeno 650 mg, el Investigador proporcionará consejo para una medicación de alivio adicional de acuerdo con la atención médica habitual. Cualquier medicación de alivio adicional se registrará en el documento fuente y se transcribirá correspondientemente en el CRD de medicación concomitante.

10 Acontecimientos adversos

Se deben registrar los detalles de los acontecimientos adversos que se producen hasta 2 horas después de la administración de la dosis de la medicación de estudio en el documento fuente y en los CRD apropiados.

15 Visita 1: 1 y 2 horas después de la dosis (periodo de tratamiento)

Tras las evaluaciones del paciente a la hora y las 2 horas (o justo antes de recibir la medicación de rescate), se efectuarán los siguientes procedimientos:

- 20 • Escala de la dificultad para hablar
- Escalas de calidad del dolor (10)

Visita 1: 2 horas después de la dosis (periodo de tratamiento)

25 Al final del periodo de tratamiento en la consulta (es decir, a las 2 horas), o justo antes de recibir la medicación de rescate o de la retirada por razones distintas a la medicación de rescate, se efectuarán los siguientes procedimientos:

- 30 • Signos vitales (temperatura oral)
- Escala del dolor de garganta
- Escala de la dificultad para tragar
- 35 • Escala de la inflamación de garganta
- Evaluación de la mejoría

- 40 • Escala de la dificultad para hablar
- Escalas de calidad del dolor (10)

• Medicación de rescate

- 45 • Acontecimientos adversos
- Medicación o medicaciones concomitantes
- Recogida de las páginas de evaluación del paciente
- 50 • Distribución del diario

Signos vitales

55 Se registrará la temperatura oral en el CRD apropiado dos horas después de la administración de la medicación de estudio o a los +/-5 minutos de recibir la medicación de rescate o la retirada debido a razones distintas a la medicación de rescate.

60 Medicación de rescate

El sitio de estudio suministrará una dosis de medicación analgésica de rescate, acetaminofeno 650 mg, para cada paciente.

65 El uso de la medicación analgésica de rescate se debe retrasar al menos dos horas tras el consumo de la primera dosis de la medicación de estudio, si es posible. Se permitirá la medicación analgésica de rescate en cualquier momento, según dicten las necesidades del paciente.

Se recogerán los siguientes detalles relativos a la analgesia de rescate: fecha y tiempo de la toma, nombre del fármaco y posología. Justo antes de tomar la medicación de rescate, los pacientes proporcionarán las respuestas a las evaluaciones del dolor.

- 5 A los pacientes que tomen la medicación de rescate se les pedirá que completen todas las evaluaciones de eficacia a lo largo de 24 horas pero esas clasificaciones no se transcribirán en los CRD ni se analizarán.

Tras dispensar o administrar la medicación de rescate, acetaminofeno 650 mg por vía oral, el Investigador proporcionará consejo sobre una medicación de alivio adicional de acuerdo con la atención médica habitual.
10 Cualquier medicación de alivio adicional se registrará en el documento fuente y se transcribirá correspondientemente en el CRD de la medicación concomitante.

Acontecimientos adversos

15 Los detalles de los acontecimientos adversos que se producen al final del periodo de tratamiento con observación de dos horas o justo antes de recibir la medicación de rescate o la retirada debido a razones distintas a la medicación de rescate se registrarán en los documentos fuente y en los CRD apropiados.

Medicaciones concomitantes

20 El uso de medicaciones concomitantes durante o al final del periodo de tratamiento con observación de dos horas (si el paciente ha recibido medicación de rescate o si el paciente se ha retirado por razones distintas a la medicación de rescate) se registrará en los CRD apropiados.

Recogida de las páginas de evaluación del paciente

La Enfermera del estudio recogerá y revisará las páginas de evaluación del paciente del CRD usadas durante la evaluación de 2 horas del paciente en la unidad mientras el paciente sigue aún en el sitio. Los datos procedentes de las evaluaciones del paciente se transcribirán en las páginas apropiadas del CRD de Resumen de datos.
30

Distribución del diario

Al paciente se le dará de alta de la unidad con un Diario. La Enfermera del estudio dará instrucciones al paciente de cómo usar el Diario cada hora, rellenando los siguientes procedimientos a las 3, 4, 5 y 6 horas:
35

- Escala del dolor de garganta
- Escala de la inflamación de garganta
- 40 • Escala de la dificultad para tragar
- Escala de la dificultad para hablar
- Evaluación de la mejoría.

45 La Enfermera del estudio dará instrucciones al paciente de cómo usar el Diario rellenando las 10 Escalas de calidad del dolor una vez que ha completado las otras evaluaciones del paciente a las 6 horas.

Al paciente se le darán también instrucciones para documentar cualquier uso de la medicación de rescate y cualquier acontecimiento adverso que pueda ocurrir.
50

La Enfermera del estudio también dará instrucciones al paciente sobre las condiciones del estudio a lo largo de las 6 horas:

- 55 • No se pueden consumir alcohol ni bebidas que contienen cafeína hasta después de las evaluaciones del paciente a las 6 horas.
- Los pacientes que usan β -agonistas o esteroides inhalados de forma intermitente según sea necesario y pacientes que usan un antibiótico a largo plazo (por ejemplo, para el acné) pueden usarlos después del
60 periodo de estudio de 6 horas.
- A los pacientes se les permitirá comida y bebida entre las 2 h y las 6 h solo durante la ½ hora siguiente a la evaluación horaria.

65 En otras palabras: Los pacientes no pueden tomar nada por la boca durante el periodo de ½ hora anterior a cada evaluación horaria.

Visita 2: Visita de seguimiento

El paciente volverá al sitio del estudio para la Visita de seguimiento ≤ 5 días después de la administración de la medicación de estudio con su diario de evaluación del paciente. Se efectuarán los siguientes procedimientos:

- Nivel de mejoría definitiva
- Recogida del Diario
- Acontecimientos adversos
- Medicaciones concomitantes

Nivel de mejoría definitiva

La Enfermera del estudio distribuirá a los pacientes las páginas de evaluación del CRD (es decir, las páginas que contienen las escalas de clasificación basales para el dolor de garganta, la dificultad para tragar, la inflamación de garganta, la dificultad para hablar, etc.) y les dará instrucciones sobre su uso a fin de recopilar todas las evaluaciones del paciente directamente del paciente.

La Enfermera del estudio revisará todos los datos registrados por el paciente. Los datos procedentes de las evaluaciones del paciente se transcribirán en la página apropiada del CRD de Resumen de datos.

Recogida del Diario

Se recogerá el diario de evaluación del paciente en la Visita final. La Enfermera del estudio revisará el diario de evaluación del paciente mientras el paciente sigue aún en el sitio. Los datos procedentes de las evaluaciones del paciente se transcribirán en las páginas apropiadas del CRD de Resumen de datos.

Acontecimientos adversos

Se recogerá y revisará el diario de evaluación del paciente y se le preguntará al paciente sobre los acontecimientos adversos sufridos durante el periodo entre el alta de la unidad y la Visita de seguimiento. Se registrarán todos los acontecimientos adversos en los documentos fuente y en los CRD apropiados.

Medicaciones concomitantes

Se le preguntará al paciente sobre toda la medicación tomada durante el periodo entre el alta de la unidad y la Visita de seguimiento. La información sobre cualquier medicación concomitante se transcribirá en los CRD apropiados.

Retirada del paciente

Un paciente completo es un paciente que completa todas las evaluaciones del paciente a las 2 horas. Si por alguna razón se retira un paciente antes de completar el estudio o antes de la Visita 2, se debe reseñar la razón de la retirada en el formulario de Fin del estudio y se deben completar todos los CRD apropiados. Se deben efectuar todas las evaluaciones finales tal y como se describe para la Visita 2 (Visita de seguimiento). Los pacientes que terminan su participación en el estudio antes de la Visita 2 debido a un acontecimiento adverso, se notificará que se retiran debido a un "acontecimiento adverso".

2. Evaluaciones

Evaluación de la faringoamigdalitis (TPA)

La Enfermera del estudio clasificará a cada paciente en función de los hallazgos objetivos que confirman el diagnóstico de faringoamigdalitis en la selección. Las siete variables siguientes se clasificarán en escalas semicuantitativas con valores de 0, 1, 2, 3. Los valores se sumarán conjuntamente para obtener la Evaluación de la faringoamigdalitis (TPA) que puede variar de 0 a 21 puntos. El paciente debe tener un mínimo de 5 puntos de los 21 puntos de la TPA del examen físico para cumplir los requisitos de inclusión en el estudio.

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Temperatura oral	$\leq 98,6$ °F (37,00 °C)	98,7 - 98,9 °F (37,06-37,17 °C)	99,0 - 99,9 °F (37,22-37,72 °C)	$\geq 100,0$ °F ($\geq 37,78$ °C)
Color de la orofaringe	Normal / Rosa	Ligeramente rojo	Rojo	Rojo oscuro
Tamaño de las amígdalas	Normal / Ausentes	Ligeramente hipertróficas	Moderadamente hipertróficas	Muy hipertróficas

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de exantemas orofaríngeos (vesículas, petequias, o exudados)	Ninguno	Unos pocos	Varios	Muchos
Tamaño máximo de los nódulos linfáticos cervicales anteriores	Normal	Ligeramente hipertróficos	Moderadamente hipertróficos	Muy hipertróficos
Número de nódulos linfáticos cervicales anteriores	Normal	Ligeramente mayor	Moderadamente mayor	Mucho mayor
Máximo dolor de algunos nódulos linfáticos cervicales anteriores	No dolorosos	Ligeramente dolorosos	Moderadamente dolorosos	Muy dolorosos

Los resultados de la Evaluación de la faringoamigdalitis se registrarán en los CRD apropiados.

Escala del dolor de garganta (TSS)

- 5 Al paciente se le pedirá que evalúe su dolor de garganta usando una escala ordinal de 0-10 en el momento basal al igual que a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 min y, después, cada hora a lo largo de 6 horas. Al paciente se le pedirá que trague y se le dará esta instrucción:
"Rodee con un círculo el número que muestra lo que le duele la garganta ahora cuando traga"

Mucho dolor
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Sin dolor

- 10 Los datos de esta escala se transcribirán en el apropiado CRD de Resumen de datos.

Escala de la dificultad para tragar, Escala de la inflamación de garganta, Escala de la dificultad para hablar

- 15 Al paciente se le pedirá que evalúe su dificultad para tragar (disfagia), lo inflamada que siente la garganta, y su dificultad para hablar usando escalas ordinales de 1 a 10 separadas en el momento basal y a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 min y a las 3, 4, 5 y 6 horas después de la dosis. Al paciente se le pedirá que trague y se le dará esta instrucción:
"Rodee con un círculo el número que describe cómo siente la garganta ahora"

NADA												MUCHO
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

- 20 Los datos de estas escalas se transcribirán en el apropiado CRD de Resumen de datos.

Escalas de calidad del dolor para la garganta

- 25 Al paciente se le pedirá que evalúe otras 7 calidades sensoriales del dolor (calor, picor, en carne viva, aspereza, tirantez, sequedad, quemazón), 2 calidades del dolor afectivas (molesta, irritante) y otra calidad evaluativa del dolor (duele) usando escalas ordinales de 0-10 en el momento basal y a la hora, a las 2 horas, y 6 horas después de la dosis. Al paciente se le pedirá que trague y se le dará esta instrucción:

Adicionalmente, pueden incluir los signos o síntomas que resultan de:

- Sobredosis de fármacos;
- 5 • Abstinencia de fármacos;
- Abuso de fármacos;
- 10 • Mal uso de fármacos;
- Interacciones entre fármacos;
- Dependencia de fármacos;
- 15 • Extravasación;
- Exposición en el útero

Hallazgos anómalos en el estudio

Los criterios para determinar si se debe comunicar un hallazgo del estudio objetivo anómalo como acontecimiento adverso son los siguientes:

- El resultado del estudio está asociado a síntomas que lo acompañan, y/o
- 25 • El resultado del estudio requiere un estudio diagnóstico adicional o una intervención médica/quirúrgica, y/o
- El resultado del estudio lleva a un cambio de la dosificación de estudio o a una interrupción del estudio, un tratamiento con un fármaco concomitante adicional significativo, u otra terapia, y/o
- 30 • El resultado del estudio es considerado un acontecimiento adverso por el Investigador o el promotor.

La simple repetición de un estudio anómalo, en ausencia de cualquiera de las condiciones anteriores, no constituye un acontecimiento adverso. Cualquier resultado del estudio anómalo que se determine erróneo no requiere su comunicación como acontecimiento adverso.

Acontecimientos adversos graves

Un acontecimiento adverso grave o una reacción adversa a un fármaco grave es cualquier suceso médico desafortunado a cualquier dosis que:

- Tiene como resultado la muerte;
- 45 • Es potencialmente mortal (riesgo inmediato de muerte);
- Requiere la hospitalización del paciente;
- Tiene como resultado una incapacidad/invalidez persistente o significativa;
- 50 • Tiene como resultado una malformación/anomalía congénita.

4. Exposición de los datos y análisis/procedimientos estadísticos

4.1. Poblaciones de análisis

Población de seguridad:

Un paciente se incluirá en la población de seguridad si el paciente se asignó aleatoriamente y tomó la dosis total de la medicación de estudio. La población de seguridad se usará para los análisis de seguridad. Los pacientes de esta población se asignarán al grupo de tratamiento correspondiente al tratamiento que recibieron durante el estudio.

Población de eficacia:

Los pacientes que se han asignado aleatoriamente al tratamiento, que han recibido la dosis total de la medicación de estudio y que han completado todas las evaluaciones post-tratamiento para una variable de eficacia particular,

formarán la población de eficacia para esa variable. La población de eficacia se usará para el análisis de los criterios de valoración primarios y secundarios.

Características demográficas y basales:

5 Las características demográficas y basales se resumirán usando la estadística descriptiva, que incluye el número de pacientes en cada grupo de tratamiento, la media, la desviación típica, la mediana y el rango para las variables continuas; la frecuencia y el porcentaje para las variables categóricas, etc.

10 Determinación del tamaño de muestra

El tamaño de muestra (9 pacientes por grupo de tratamiento) se considera suficiente para una investigación de prueba del concepto. Los análisis estadísticos se realizarán cuando sean factibles, pero no se espera que haya diferencias de tratamiento considerables para comparaciones estadísticas entre grupos de tratamiento.

15 4.3. Aleatorización

Los pacientes que cumplen los requisitos serán asignados en el sitio en el orden en el que se han inscrito en el estudio. Recibirán su tratamiento asignado de acuerdo con un programa de aleatorización generado por ordenador preparado previamente al inicio del estudio.

Análisis de eficacia

25 Los datos de eficacia que se pueden analizar se analizarán usando la población de eficacia. Todas las comparaciones serán unilaterales a un nivel alfa de 0,05 y todos los puntos estimados irán acompañados de intervalos de confianza del 95 %.

Análisis/Exposición de los Criterios de valoración primarios

30 Variable del Criterio de valoración primario: Diferencia del dolor de garganta a lo largo de 6 horas

La variable del criterio de valoración primario es la Suma de las diferencias del dolor de garganta a lo largo de 6 horas, que se basa en la Escala del dolor de garganta. Al paciente se le pedirá que evalúe su dolor de garganta usando una escala ordinal de 0 a 10 en el momento basal y a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 minutos y a las 2, 3, 4, 5 y 6 horas. En cada punto temporal tras la dosis, se calcula la diferencia entre el dolor de garganta en ese momento y el dolor de garganta basal del paciente. La Suma de las diferencias del dolor de garganta ponderada en el tiempo en cada punto temporal se calcula como la suma de las diferencias desde el momento basal hasta ese punto temporal.

40 La Suma de las diferencias del dolor de garganta a las 6 horas se expondrá y se analizará comparando los grupos de tratamiento (por ejemplo, ibuprofeno 200 mg con hidroxizina 50 mg hasta ibuprofeno 200 mg) usando un modelo lineal general con dolor de garganta basal y tras tratamiento como efectos fijos. La diferencia y el intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de los efectos de tratamiento se calcularán usando procedimientos de mínimos cuadrados. Se pueden usar procedimientos alternativos para exponer y analizar los datos cuando sea apropiado (incluyendo sub-análisis basados en características clínicas contundentes tales como dolor de garganta, dificultad para tragar, e inflamación de garganta basales relativamente elevados).

Análisis/Exposición de los Criterios de valoración secundarios

VARIABLES DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS:

- 50
- a. Diferencia del Índice de calidad del dolor* a lo largo de 6 horas
 - b. Diferencia del Índice de las funciones de la garganta** a lo largo de 6 horas
 - 55 c. Diferencia de la dificultad para tragar a lo largo de 6 horas
 - d. Diferencia de la inflamación de garganta a lo largo de 6 horas
 - e. Diferencia de calidades del dolor graves (valor basal > 7) a lo largo de 6 horas
 - 60 f. Diferencia de calidades sensoriales del dolor relativamente graves a lo largo de 6 horas
 - g. Diferencia de las calidades del dolor más graves*** a lo largo de 6 horas
 - 65 h. Diferencia de la dificultad para tragar relativamente grave a lo largo de 6 horas

- i. Diferencia de la dificultad para hablar relativamente grave a lo largo de 6 horas
 - j. Diferencias en la dificultad para tragar en puntos temporales individuales
 - 5 k. Diferencias en el dolor de garganta en puntos temporales individuales
 - l. Diferencias en la inflamación de garganta en puntos temporales individuales
 - 10 m. Porcentaje de pacientes con mejoría definitiva a lo largo de 6 horas
 - n. Mejoría total a lo largo de 6 horas
 - o. Mejoría en puntos temporales individuales
- 15 Para cada grupo de tratamiento, los resultados para la mejoría y las diferencias desde el valor basal se comunicarán y se expondrán para pacientes individuales y como medianas, diferencias de porcentajes, etc. Se examinarán procedimientos alternativos de exposición y análisis, incluyendo sub-análisis basados en características clínicas contundentes (tales como dificultad para tragar, dolor de garganta, inflamación de garganta basales relativamente elevados) y basados en las curvas tiempo-efecto farmacológico de los fármacos que se están ensayando (es decir, el tiempo de inicio en las 2 primeras horas tras la administración del fármaco)
- 20 * El dolor de garganta (una calidad evaluativa del dolor), la inflamación de garganta (una calidad sensorial del dolor) y las otras 10 calidades del dolor de garganta comprenden el Índice de calidad del dolor de 120 puntos.
- 25 *** La dificultad para tragar y la dificultad para hablar comprenden el Índice de las funciones de la garganta de 20 puntos.
- 30 La calidad del dolor más grave tiene la puntuación basal máxima. Las calidades que tienen la misma puntuación basal máxima (empates) también se examinarán. Las "calidades más graves" se analizarán por separado y como grupo ya que estos tipos de molestias representan la máxima molestia desde el punto de vista de los pacientes, de acuerdo con el principio guía y centro de esta investigación, los efectos clínicos "orientados al paciente".
- 4.4.3. Comparaciones de interés
- 35 1. Ibuprofeno 200 mg + hidroxizina 50 mg frente a ibuprofeno 200 mg (potenciación analgésica por la hidroxizina)
 - 2. Ibuprofeno 200 mg + loratadina 20 mg frente a ibuprofeno 200 mg (potenciación analgésica por la loratadina)
 - 40 3. Acetaminofeno 500 mg + ceterizina 20 mg frente a acetaminofeno 500 mg (potenciación analgésica por la ceterizina)
 - 4. Celecoxib 200 mg + ceterizina 20 mg frente a celecoxib 200 mg (potenciación analgésica por la ceterizina)
 - 45 5. Naproxeno sódico 220 mg + loratadina 20 mg frente a naproxeno sódico 220 mg (potenciación analgésica por la loratadina)
 - 50 6. Ibuprofeno 200 mg + nizatidina 150 mg frente a ibuprofeno 200 mg (potenciación analgésica por la nizatidina)
 - 7. Ibuprofeno 200 mg frente a placebo (eficacia del ibuprofeno 200 mg, sensibilidad del ensayo, validación de las escalas de clasificación)
 - 55 8. Naproxeno sódico 220 mg frente a placebo (eficacia del naproxeno sódico 220 mg, sensibilidad del ensayo, validación de las escalas de clasificación)
 - 9. Acetaminofeno 500 mg frente a placebo (eficacia del acetaminofeno 500 mg, sensibilidad del ensayo, validación de las escalas de clasificación)
 - 60 10. Celecoxib 200 mg frente a placebo (eficacia del celecoxib 200 mg, sensibilidad del ensayo, validación de las escalas de clasificación)
 - 11. Cada combinación frente a placebo en puntos temporales individuales (inicio de la acción, efecto máximo, duración de la acción)
 - 65 12. El mismo antihistamínico cuando se combina con diferentes analgésicos (efectos diferenciales de la misma dosis de antihistamínico con diferentes analgésicos)

13. Comparaciones de ingredientes analgésicos individuales (inicio relativo, máximo, duración y analgesia total)

14. Comparaciones de la combinación agrupada de los grupos de tratamiento con respecto a cada analgésico individual.

5

4.4.4. Otros criterios de valoración

10 Evaluaciones de la sensibilidad y validación interna en las 12 escalas de clasificación de la calidad del dolor, las 2 escalas de las funciones de la garganta, y la evaluación de la mejoría examinando la comparación del ibuprofeno 200 mg, el control positivo, con el placebo (y confirmando la sensibilidad del ensayo examinando las comparaciones de cada fármaco activo --- naproxeno sódico 220 mg, acetaminofeno 500 mg, celecoxib 200 mg --- con el placebo).

15 Validación externa de las mediciones en las escalas de clasificación de la calidad del dolor, las escalas de las funciones de la garganta, y la evaluación de la mejoría examinando la comparación del ibuprofeno 200 mg con el placebo en esas escalas y correlacionando estas mediciones con las de la escala del dolor de garganta, una escala validada (la "Escala del dolor de Lasagna"). Se efectuaron también evaluaciones confirmatorias examinando las comparaciones de cada fármaco activo diferente --- naproxeno sódico 220 mg, acetaminofeno 500 mg, celecoxib 200 mg --- con el placebo y correlacionando estas mediciones con las de la escala del dolor de garganta.

20 Resultados del estudio

25 Se inscribieron en el estudio un total de 99 pacientes. Nueve pacientes se asignaron aleatoriamente a cada uno de los 11 grupos de tratamiento. Todos los pacientes tenían evidencia física de faringoamigdalitis y dolor de garganta moderadamente grave en el momento basal (mediana de la TSS = 7). Las características demográficas y basales eran similares a lo largo de todos los grupos de tratamiento.

30 Entre los 99 pacientes estudiados, 8 (el 8 %) tenían infección por estreptococos beta hemolíticos, grupo A, documentada ("Garganta estrep.") y 4 (el 4 %) tenían mononucleosis infecciosa documentada ("Mono") y recibieron el tratamiento antibiótico apropiado al final del estudio.

35 Los análisis se realizaron sobre el total de los 99 pacientes ("análisis por intención de tratar"). Había 14 pacientes que usaron un tratamiento analgésico adicional durante el periodo de observación de 6 horas; para cada evaluación posterior para estos pacientes, "la última observación se llevó adelante". Las comparaciones estadísticas (entre cada fármaco activo y el placebo, entre cada antihistamínico/analgésico y el placebo, entre cada antihistamínico/analgésico y el correspondiente analgésico individual) se efectuaron usando la Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Se efectuaron comparaciones del Nivel de mejoría definitiva usando la Prueba exacta de Fisher. Se realizaron comparaciones entre cada nueva escala de clasificación y la TSS usando la Correlación de rangos de Spearman.

40 Variables de eficacia

45 Para identificar la eficacia de cada combinación antihistamínico/analgésico en comparación con un ingrediente analgésico individual y para validar y determinar la sensibilidad de cada nuevo instrumento de medición, se presentan por separado los resultados del periodo de observación de 6 horas para el instrumento de medición convencional, la Escala del dolor de garganta, y para cada nuevo procedimiento.

A. Escala del dolor de garganta (TSS)

50 Como se puede observar en la Figura 1, todos los "fármacos de control positivo" (es decir, los fármacos convencionales ibuprofeno, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno) se diferenciaban del placebo. El acetaminofeno y el celecoxib demostraron una reducción significativamente mayor del dolor de garganta en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas (ambos con $p < 0,05$), con una tendencia ($p = 0,10$) para el ibuprofeno en comparación con el placebo. Todas las combinaciones antihistamínico/analgésico se diferenciaban también del placebo.

55 Como se puede observar en la Figura 2, la comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 11 % en la reducción total de la mediana de la TSS a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 22 % en la reducción total de la TSS a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 73 % en la reducción total de la TSS a lo largo de 6 horas ($p = 0,05$).

60 No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en la TSS para la comparación de acetaminofeno/ceterizina con el acetaminofeno solo, para la comparación de celecoxib/ceterizina con el celecoxib solo, o para la comparación de naproxeno/loratadina con el naproxeno solo.

65 Todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mayor eficacia analgésica en comparación con el placebo en términos de diferencia de dolor de garganta en puntos

temporales individuales, mostrando curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos. El acetaminofeno se separaba del placebo desde los 15 minutos hasta las 6 horas; el ibuprofeno se separaba del placebo desde los 30 minutos hasta las 6 horas (Figura 3), al igual que el naproxeno y el celecoxib. No había diferencias aparentes entre cualquiera de los ingredientes analgésicos individuales.

5 Las puntuaciones de la TSS mostraban diferencias con respecto al placebo para ibuprofeno/loratadina comenzando a los 15 minutos; para ibuprofeno/nizatidina y para celecoxib/ceterizina comenzando a los 30 minutos; y para ibuprofeno/hidroxizina comenzando a los 45 minutos.

10 En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en la TSS en tres comparaciones:

1. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina;
- 15 2. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combina con ibuprofeno; y
3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

20 Los efectos más pronunciados se observaron cuando el ibuprofeno se combinó con el antagonista de H₂, la nizatidina, mayores que para el ibuprofeno solo (quizás debido a la biodisponibilidad más rápida del polvo de nizatidina suministrado en una cápsula, en comparación con la biodisponibilidad del ibuprofeno suministrado en un comprimido prensado recubierto).

25 La ceterizina mostró cierta mejora del inicio de la acción analgésica por el celecoxib, sugiriendo que un estudio del inicio de acción de tamaño adecuado podría discernir esta contribución a la actividad farmacológica. En general, no obstante, no hubo evidencia de la potenciación analgésica de la TSS por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib. Y, aunque la loratadina aumenta la analgesia del ibuprofeno según se mide en la TSS, en este estadio de la investigación de los presentes autores parece que la loratadina proporciona una potenciación analgésica no detectable cuando se combina con naproxeno sódico (sugiriendo que la sal sódica del naproxeno, a diferencia del ibuprofeno, puede interferir con la actividad de la loratadina).

B. Evaluación de la mejoría (IA)

35 Las mediciones de la Evaluación de la mejoría (IA) revelaron diferencias entre los fármacos activos de control (ibuprofeno, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno) y el placebo a lo largo de 6 horas al igual que entre cada antihistamínico/analgésico y el placebo.

40 De hecho, 9 de 9 pacientes que recibieron acetaminofeno o ibuprofeno consiguieron al menos cierta mejoría en 1 hora, al igual que 7 de 9 pacientes que recibieron celecoxib o naproxeno, en comparación con 4 de 9 pacientes que recibieron el placebo. Análogamente, 9 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/nizatidina, 8 de 9 pacientes que recibieron acetaminofeno/ceterizina o ibuprofeno/hidroxizina, 7 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/loratadina, y 6 de 9 pacientes que recibieron naproxeno/loratadina consiguieron al menos cierta mejoría en 1 hora.

45 En términos de inicio de la acción, 8 de 9 pacientes que recibieron acetaminofeno consiguieron al menos cierta mejoría en 30 minutos, al igual que 6 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno, 4 de 9 pacientes que recibieron naproxeno, y 3 de 9 pacientes que recibieron celecoxib, en comparación con 1 de 9 pacientes que recibieron el placebo.

50 Hubo una evidencia directa similar del inicio por las combinaciones antihistamínico/analgésico detectadas en la IA: 6 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/nizatidina, 5 de 9 pacientes que recibieron acetaminofeno/ceterizina, 4 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/loratadina o celecoxib/ceterizina, y 3 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/hidroxizina o naproxeno/loratadina consiguieron al menos cierta mejoría a lo largo de los primeros 30 minutos, en comparación con 1 de 9 pacientes que recibieron el placebo.

55 Si bien no se detectaron diferencias entre ingredientes analgésicos individuales o combinaciones, este procedimiento de examen de la IA a lo largo de los primeros 30 minutos después de la administración del fármaco era muy sensible a la identificación del inicio de la acción del fármaco.

60 Durante el periodo de tratamiento de 6 horas, 7 de 9 pacientes que recibieron acetaminofeno y 8 de 9 pacientes que recibieron celecoxib consiguieron al menos un 50 % de mejoría, al igual que 4 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno o naproxeno, en comparación con 2 de 9 pacientes que recibieron el placebo.

65 Análogamente, 8 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/nizatidina, 7 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/hidroxizina, 5 de 9 pacientes que recibieron ibuprofeno/loratadina o celecoxib/ceterizina, y 4 de 9 pacientes que recibieron naproxeno/loratadina consiguieron al menos un 50 % de mejoría a lo largo de las 6 horas, en comparación con 2 de 9 pacientes que recibieron el placebo.

El análisis de la mejoría total a lo largo de 6 horas identificó un 27 % de diferencia entre ibuprofeno/loratadina e ibuprofeno, un 18 % diferencia entre ibuprofeno/hidroxizina e ibuprofeno, y un 36 % de diferencia entre ibuprofeno/nizatidina e ibuprofeno.

5 No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en la IA para las comparaciones de acetaminofeno/ceterizina con respecto al acetaminofeno solo, de celecoxib/ceterizina con respecto al celecoxib solo, o de naproxeno/loratadina con respecto al naproxeno solo.

10 Todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mejoría mayor que el placebo en puntos temporales individuales, mostrando curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos. Las curvas de la IA para acetaminofeno e ibuprofeno se separaban del placebo desde los 30 minutos hasta las 6 horas; para celecoxib y naproxeno desde los 45 minutos hasta las 6 horas. No había diferencias aparentes entre cualquiera de los ingredientes analgésicos individuales.

15 Las puntuaciones de la IA mostraban diferencias con respecto al placebo para acetaminofeno/ceterizina e ibuprofeno/nizatidina comenzando a los 30 minutos; para ibuprofeno/loratadina, ibuprofeno/ hidroxizina, y celecoxib/ceterizina comenzando a los 45 minutos; y para naproxeno/loratadina comenzando a los 60 minutos.

20 En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en la IA en las comparaciones de ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, de ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno y, en particular, de ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno.

C. Nivel de mejoría definitiva (DIL)

25 De acuerdo con el criterio de conseguir el Nivel de mejoría definitiva particular para cada escala de clasificación, el uso del DIL reveló diferencias entre los fármacos activos de control (ibuprofeno, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno) y el placebo.

30 Como se muestra en un uso representativo del DIL, para las puntuaciones de la TSS (Figura 4), un 11,1 % (1/9) de los pacientes que recibieron placebo consiguieron su propio Nivel de mejoría definitiva en la TSS, en comparación con un 44,4 % de los pacientes que recibieron acetaminofeno o ibuprofeno, un 77,7 % de los pacientes que recibieron celecoxib ($p < 0,01$), un 22,2 % de los pacientes que recibieron naproxeno.

35 Se detectó una diferenciación similar de los fármacos activos con respecto al placebo en el DIL para otras escalas de clasificación: Por ejemplo:

40 (1) un 11,1 % (1/9) de los pacientes que recibieron placebo consiguieron su propio Nivel de mejoría definitiva en la Escala de la dificultad para tragar, en comparación con un 55,6 % de los pacientes que recibieron acetaminofeno, un 44,4 % de los pacientes que recibieron ibuprofeno, un 66,7 % de los pacientes que recibieron celecoxib ($p = 0,05$), un 33,3 % de los pacientes que recibieron naproxeno;

45 (2) un 22,2 % (2/9) de los pacientes que recibieron placebo consiguieron su propio Nivel de mejoría definitiva en la Escala de la inflamación de garganta, en comparación con un 66,7 % de los pacientes que recibieron acetaminofeno, un 44,4 % de los pacientes que recibieron ibuprofeno, un 77,8 % de los pacientes que recibieron celecoxib ($p = 0,06$), un 44,4 % de los pacientes que recibieron naproxeno;

50 (3) un 11,1 % (1/9) de los pacientes que recibieron placebo consiguieron su propio Nivel de mejoría definitiva en la Escala de calidad del dolor "duele", en comparación con un 55,6 % de los pacientes que recibieron acetaminofeno o celecoxib, un 33,3 % de los pacientes que recibieron ibuprofeno o naproxeno;

55 (4) un 22,2 % (2/9) de los pacientes que recibieron placebo consiguieron su propio Nivel de mejoría definitiva en la Escala de calidad del dolor "molesto", en comparación con un 66,7 % de los pacientes que recibieron acetaminofeno, un 33,3 % de los pacientes que recibieron ibuprofeno o naproxeno, un 55,6 % de los pacientes que recibieron celecoxib.

60 Con distintas diferenciaciones de fármacos activos y combinaciones antihistamínico/analgésico con respecto al placebo el sistema del Nivel de mejoría definitiva se validó de este modo como instrumento de medición. Usando la medida del DIL, se observaron claramente las diferencias entre las combinaciones antihistamínico/analgésico y el placebo en las diferentes escalas de clasificación. No obstante, el DIL no diferenciaba las combinaciones antihistamínico/analgésico del analgésico individual quizás porque, como escala nominal (es decir, mejoría definitiva, no mejoría definitiva) el DIL identifica la presencia (o ausencia) de actividad del fármaco, no diferencias entre grados de respuesta.

D. Escala de la dificultad para tragar (DSS)

El acetaminofeno, el ibuprofeno, el celecoxib demostraron una mayor reducción de la dificultad para tragar en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas. Hubo una diferencia significativa entre el acetaminofeno y el placebo en la DSS ($p = 0,01$). Esta diferenciación de fármacos analgésicos activos conocidos con respecto al placebo sirve como fuente de validación interna de la DSS. De hecho, las clasificaciones en la DSS se correlacionaban con las clasificaciones en la TSS ($r = 0,80$, $p < 0,0001$).

Ibuprofeno/loratadina, ibuprofeno/hidroxizina, ibuprofeno/nizatidina, y celecoxib/ceterizina se diferencian también del placebo en esta medición.

Como se puede observar en la Figura 5, la comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 18 % en la reducción total de la DSS a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 55 % en la reducción total de la DSS a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 78 % en la reducción total de la DSS a lo largo de 6 horas.

No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en la DSS para las comparaciones de acetaminofeno/ceterizina con respecto al acetaminofeno, de celecoxib/ceterizina con respecto al celecoxib, o de naproxeno/loratadina con respecto al naproxeno.

Todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mayor eficacia analgésica en comparación con el placebo en términos de diferencia de la dificultad para tragar en puntos temporales individuales, mostrando curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos.

Cabe señalar que, debido a que los pacientes fueron admitidos en el estudio independientemente de la gravedad de su dificultad para tragar previa al tratamiento, la cual variaba de 0 a 10 (es decir, las puntuaciones de DSS basales de todos los pacientes no eran ≥ 7), tal y como se requiere para la TSS, estos hallazgos representan subestimaciones de los efectos del tratamiento detectados en la Escala de la dificultad para tragar.

En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en la DSS funcional en tres comparaciones:

1. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina;
2. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combina con ibuprofeno; y
3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

Los efectos más pronunciados se observaron cuando el ibuprofeno se combinó con nizatidina, mayores que para el ibuprofeno solo. No hubo evidencia de una potenciación analgésica por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib. Por último, aunque la loratadina aumenta la analgesia del ibuprofeno según se mide en la DSS, parece que la loratadina proporciona una potenciación analgésica no detectable cuando se combina con naproxeno sódico (debido quizás a que la sal sódica del naproxeno interfiere con la actividad de la loratadina).

E. Escala de la dificultad para hablar (DTS)

Los cuatro fármacos activos de control demostraron una mayor reducción de la dificultad para hablar en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas (Figura 6). Las diferencias entre el acetaminofeno en comparación con el placebo y entre el celecoxib en comparación con el placebo eran significativas en la DTS (ambos $p < 0,05$). Esta diferenciación de fármacos analgésicos activos conocidos con respecto al placebo sirve como fuente de validación interna de la DTS, que se correlaciona con las clasificaciones en la TSS ($r = 0,54$, $p < 0,0001$).

Todas las combinaciones antihistamínico/analgésico se diferenciaban también del placebo en la DTS.

La comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 80 % en la reducción total de la DTS a lo largo de 6 horas (Figura 7). La comparación de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 40 % en la reducción total de la DTS a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 120 % en la reducción total de la DTS a lo largo de 6 horas.

No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en la DTS para la comparación de acetaminofeno/ceterizina con el acetaminofeno, para la comparación de celecoxib/ceterizina con el celecoxib, o para la comparación de naproxeno/loratadina con el naproxeno.

Todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mayor eficacia analgésica en comparación con el placebo en términos de diferencia de la dificultad para hablar en

puntos temporales individuales, mostrando curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos.

Debido a que los pacientes fueron admitidos en el estudio independientemente de la gravedad de su DTS previa al tratamiento (que variaba de 0 a 10, es decir, no ≥ 7 , tal y como se requiere para la TSS), estos hallazgos representan subestimaciones de los efectos del tratamiento medidos en la DTS. No obstante, es digna de mención la respuesta extremadamente baja al placebo cuando los pacientes usaron la DTS.

En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en la DTS funcional en cuatro comparaciones:

1. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina;
2. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combina con ibuprofeno; y
3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

No hubo evidencia de una potenciación analgésica por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib. Como en las otras escalas, aunque la loratadina aumenta la analgesia del ibuprofeno según se mide en la DTS, parece que la loratadina proporciona una potenciación analgésica no detectable cuando se combina con naproxeno sódico.

F. Índice de las funciones de la garganta (TFI)

El acetaminofeno y el celecoxib demostraron una reducción significativamente mayor en el TFI (un índice resumen de las dos funciones de la garganta, tragar y hablar) en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas (ambos $p \leq 0,01$). Esta clara diferenciación de fármacos analgésicos activos conocidos con respecto al placebo sirve como fuente de validación interna del TFI. De hecho, las clasificaciones en la TFI se correlacionaban con las clasificaciones en la TSS ($r = 0,76$, $p < 0,0001$).

Con la excepción de la comparación de acetaminofeno/ceterizina respecto al placebo, todas las combinaciones antihistamínico/analgésico se diferenciaban también del placebo en el TFI.

La comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno y de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno reveló unas diferencias del 100 % en la reducción total del TFI a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 142 % en la reducción total del TFI a lo largo de 6 horas. No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en el TFI para las comparaciones de acetaminofeno/ceterizina o celecoxib/ceterizina con el analgésico individual o para la comparación de naproxeno/loratadina con el naproxeno.

Todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mayor eficacia analgésica en comparación con el placebo en términos de diferencia de las funciones de la garganta en puntos temporales individuales, mostrando curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos.

Sin embargo, debido a que los pacientes fueron admitidos en el estudio independientemente de la gravedad de su TFI previo al tratamiento (que variaba de 4 a 20), estos hallazgos representan subestimaciones de los efectos del tratamiento medidos en el TFI.

En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en el TFI en tres comparaciones:

1. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina;
2. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combina con ibuprofeno; y
3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

No hubo evidencia de una potenciación analgésica por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib o cuando la loratadina se combinó con naproxeno sódico.

G. Escala de la inflamación de garganta (SwoTS)

Los cuatro fármacos activos de control demostraron una mayor reducción de la inflamación de garganta en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas. El acetaminofeno y el celecoxib demostraron que se diferenciaban significativamente del placebo en esta escala (ambos $p \leq 0,05$). Esta diferenciación de fármacos analgésicos activos conocidos con respecto al placebo sirve como fuente de validación interna de la SwoTS. Las clasificaciones en la SwoTS se correlacionaban con las clasificaciones en la TSS ($r = 0,74$, $p < 0,0001$).

Con la excepción de la comparación de naproxeno/loratadina respecto al placebo, todas las combinaciones antihistamínico/analgésico se diferenciaban también del placebo. Como se puede observar en la Figura 8, la comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 56 % en la reducción total de la inflamación de garganta a lo largo de 6 horas, la comparación de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno una diferencia del 36 %, y la comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno una diferencia del 90 % en la reducción de la inflamación de garganta a lo largo de 6 horas.

No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en la Swots para las comparaciones de acetaminofeno/ceterizina, celecoxib/ceterizina, o naproxeno/loratadina con respecto a cada analgésico individual. Con la excepción de naproxeno/loratadina, todos los fármacos activos, ingredientes individuales y combinación de ingredientes, demostraron también una mayor eficacia en la reducción de la inflamación de garganta en comparación con el placebo en puntos temporales individuales, con curvas farmacodinámicas características de los fármacos analgésicos, tal y como se muestra para el ibuprofeno en comparación con el placebo en la Figura 9.

Debido a que los pacientes fueron admitidos en el estudio independientemente de la gravedad de su Swots previa al tratamiento (que variaba de 0 a 10, es decir, ≥ 7 , tal y como se requiere para la TSS en el momento basal), estos hallazgos representan subestimaciones de los efectos del tratamiento medidos en la Swots. Dado este intervalo de bajos valores basales, es digno de mención que se detectara actividad analgésica en la Swots incluso en puntos temporales iniciales.

En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en el Swots en tres comparaciones:

1. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina;
2. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combina con ibuprofeno; y
3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

No hubo evidencia de una potenciación analgésica por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib o por la loratadina cuando se combinó con naproxeno sódico.

G. Índice de calidad del dolor (QPI)

Hubo una reducción mayor en el QPI (un índice resumen de las 12 calidades sensoriales, afectivas y evaluativas del dolor de garganta) por los analgésicos individuales en comparación con el placebo a lo largo de 6 horas. El acetaminofeno y el celecoxib se diferenciaban significativamente del placebo en el QPI (ambos $p \leq 0,05$). Esta diferenciación de fármacos analgésicos activos conocidos con respecto al placebo sirve como fuente de validación interna del QPI. Todas las combinaciones antihistamínico/analgésico se diferenciaban también del placebo, validando adicionalmente el QPI. Las clasificaciones en el QPI se correlacionaban con las clasificaciones en la TSS ($r = 0,82$, $p < 0,0001$).

La comparación de ibuprofeno/loratadina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 250 % en la reducción total de las calidades del dolor de garganta a lo largo de 6 horas (Figura 10). La comparación de ibuprofeno/hidroxizina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 130 % en la reducción total de las calidades del dolor de garganta a lo largo de 6 horas. La comparación de ibuprofeno/nizatidina con el ibuprofeno reveló una diferencia del 310 % en la reducción total de las calidades del dolor de garganta a lo largo de 6 horas ($p = 0,10$). No hubo evidencia de un efecto analgésico total potenciado en el QPI para las comparaciones de acetaminofeno/ceterizina, celecoxib/ceterizina, o naproxeno/loratadina con respecto a cada analgésico individual.

Debido a que los pacientes fueron admitidos en el estudio independientemente de la gravedad previa al tratamiento de las 12 calidades del dolor de garganta (que variaba de 0 a 10, es decir, ≥ 7 , tal y como se requiere para la TSS en el momento basal), estos hallazgos representan subestimaciones de los efectos del tratamiento medidos en el QPI.

Aunque los presentes autores no examinaron las respuestas en cada escala de calidad del dolor, sí advirtieron respuestas en una escala que resaltan el objetivo de esta solicitud (es decir, la sensibilidad y utilidad de las escalas orientadas al paciente): las clasificaciones del paciente en la Escala de calidad del dolor molesto (Figura 11) identificaban claramente las diferencias entre los fármacos activos y el placebo, validando de este modo la escala por sí misma.

En resumen, se detectó evidencia de potenciación analgésica en el QPI en tres comparaciones:

1. ibuprofeno/loratadina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la loratadina cuando se combinaba con ibuprofeno;

- 2. ibuprofeno/hidroxizina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la hidroxizina; y
- 3. ibuprofeno/nizatidina frente a ibuprofeno, identificando potenciación analgésica por la nizatidina.

5 Como en las otras escalas, no hubo evidencia de una potenciación analgésica por la ceterizina cuando se combinó con acetaminofeno o celecoxib o por la loratadina cuando se combinó con naproxeno sódico.

H. Calidades del dolor de máxima molestia (MBQ)

10 No se ha realizado el análisis basado en las calidades del dolor que son de máxima molestia para el paciente (es decir, la calidad sensorial, afectiva o evaluativa de máxima puntuación del dolor de garganta para cada paciente en el momento basal).

J. Tipos de dolor de garganta (calor, sequedad, dolor, emocional, función, tamaño)

15 El examen de las clasificaciones de los pacientes en cada escala delineó seis tipos específicos del dolor de garganta:

Calor:	caliente, quemazón	["Ardor de garganta "]
Sequedad:	seca, en carne viva, con picor, tirante, áspera	["Garganta seca"]
Dolor:	irritada, duele	["Garganta dolorida"]
Emocional:	molesta, irritante	["Molestias de garganta"]
Función:	dificultad para tragar, dificultad para hablar	["No puedo tragar/hablar"]
Tamaño:	inflamada	["Garganta inflamada"]

20 Se observó que los pacientes comunicaban algunas agrupaciones de síntomas como más graves que otros: para algunos pacientes "calor" era un complejo de síntomas predominantes, para otros "dolor", etc. No se han efectuado análisis que comparen respuestas de tratamiento entre los pacientes dentro de una agrupación específica (por ejemplo, pacientes con una "garganta seca" o "una garganta inflamada").

25 K. Seguridad y tolerabilidad

No hubo acontecimientos adversos graves o interrupciones debidas a un acontecimiento adverso.

Conclusiones

30 Según lo medido en la escala de clasificación primaria (TSS), los fármacos activos de control acetaminofeno, ibuprofeno, celecoxib, y naproxeno sódico se distinguían claramente del placebo. También se distinguía del placebo cada combinación antihistamínico/analgésico en la TSS. Estos hallazgos proporcionan una validación interna del estudio y da como resultado: Si no se pueden distinguir del placebo analgésicos conocidos en un instrumento de medición validado, el modelo de estudio es deficiente en sí mismo.

35 Usando esta escala convencional, se detectaron diferencias entre ibuprofeno/loratadina e ibuprofeno, entre ibuprofeno/hidroxizina e ibuprofeno, y entre ibuprofeno/nizatidina e ibuprofeno.

40 La sensibilidad de los nuevos procedimientos, además, era notable. A diferencia del requisito convencional para un nivel de entrada de mínimos (en este caso ≥ 7 en la TSS), no hubo un criterio de admisión para las nuevas escalas usadas en el presente documento, las cuales variaban de 0 a 10 en el momento basal. A pesar de esta muestra de estudio de "todos los que acudieron", las nuevas escalas usadas en el presente documento fueron usadas por los pacientes en cada grupo de tratamiento para medir efectos de tratamiento impactantes entre los fármacos activos y el placebo. Si bien se ensayaron en un tamaño de muestra pequeño (cuando las diferencias estadísticamente significativas son menos probables), algunas diferencias entre los analgésicos individuales y el placebo fueron, de hecho, estadísticamente significativas. Este experimento clínico confirmó repetidamente la capacidad de estos nuevos procedimientos para medir el estado del dolor y detectar cambios después del tratamiento y validarlos como ensayos de actividad analgésica.

50 Las nuevas escalas usadas en el presente documento identificaron también diferencias entre combinaciones antihistamínico/analgésico y los respectivos analgésicos individuales. Varios instrumentos de medición (por ejemplo, la Escala de la dificultad para tragar, la Escala de la dificultad para hablar, el Índice de las funciones de la garganta, La Escala de la inflamación de garganta, el Índice de Calidad del dolor) descritos en el presente documento indican que la hidroxizina, la loratadina, y la nizatidina potencian las propiedades analgésicas del ibuprofeno. Se detectaron amplias diferencias (que variaban desde el 20 % hasta por encima del 100 %) entre ibuprofeno/loratadina e ibuprofeno, entre ibuprofeno/hidroxizina e ibuprofeno, y entre ibuprofeno/nizatidina e ibuprofeno, evidencia que se repitió consistentemente.

Cabe señalar también que los efectos del antagonista de H₁ (hidroxizina) y del antagonista de H₂ (nizatidina) parecen proporcionar no solo una mayor analgesia sino también indicaciones de una duración más prolongada del efecto.

5 El efecto más chocante (y sorprendente) se observó en la comparación del ibuprofeno con nizatidina respecto al
 10 ibuprofeno solo, una gran diferencia que es quizás atribuible a la biodisponibilidad más rápida del polvo de nizatidina
 en una cápsula, en comparación con la biodisponibilidad más lenta del ibuprofeno en un comprimido prensado y
 recubierto. (Así, una posible pauta de administración implica la administración previa de un antihistamínico para
 asegurar la potenciación analgésica.) La amplia diferenciación de ibuprofeno 200 mg/nizatidina 150 mg del
 10 ibuprofeno 200 mg sugiere también que esta combinación puede conferir el mismo grado de analgesia o mayor que
 una dosis de 400 mg de ibuprofeno (evitando, de este modo, potenciales efectos secundarios asociados a altas
 dosificaciones de los AINE), un ejemplo de "óptima anestesia" en la combinación antihistamínico/analgésico.

15 Este estudio tuvo también hallazgos negativos. Por ejemplo, no hubo evidencia de que la ceterizina potencie la
 analgesia cuando se combina con acetaminofeno o celecoxib. Se sugirió, sin embargo, que la ceterizina podía
 precipitar el inicio de la acción del celecoxib: un estudio del inicio de la acción del tamaño adecuado podría discernir
 esta característica de potenciación analgésica por la ceterizina y otros antihistamínicos.) Aunque la loratadina
 aumenta la analgesia del ibuprofeno (lo que se detectó repetidamente en diferentes instrumentos de medición),
 20 parece que la loratadina no proporciona una potenciación analgésica cuando se combina con naproxeno sódico,
 sugiriendo una incompatibilidad farmacéutica o interacción farmacológica (es decir, la sal sódica de naproxeno, a
 diferencia del ibuprofeno, puede interferir con la actividad de la loratadina).

Estos hallazgos son informativos. Tanto los procedimientos convencionales como los nuevos fueron capaces de
 25 distinguir los ingredientes analgésicos individuales del placebo, al igual que las combinaciones
 antihistamínico/analgésico del placebo (es decir, son instrumentos de medición sensibles). Sin embargo, estos
 procedimientos no identificaron una potenciación analgésica para cada combinación. Discriminaron la analgesia
 adicional solo cuando existía (es decir, solo algunas combinaciones antihistamínico/analgésico demostraron "trabajar
 mejor" que el analgésico individual). En conjunto, estos hallazgos añaden credibilidad a los hallazgos positivos del
 30 estudio.

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones en
 su totalidad se han incorporado en el presente documento como referencia en esta solicitud a fin de describir más
 completamente los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento.

35 Se pueden efectuar varias modificaciones y variaciones a los compuestos, composiciones y procedimientos
 descritos en el presente documento. Otros aspectos de los compuestos, composiciones y procedimientos descritos
 en el presente documento serán evidentes a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de los
 compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento. Se pretende que la memoria
 descriptiva y los ejemplos sean considerados ilustrativos.
 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un analgésico y un antihistamínico; en la que el analgésico es ibuprofeno o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el antihistamínico es nizatidina o una sal de la misma, en la que el analgésico es una dosificación individual de 0,1 mg a 800 mg, y el antihistamínico es una dosificación individual de 0,1 a 200 mg.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el antihistamínico está en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico está en una cantidad de 0,1 mg a 200 mg y el antihistamínico está en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg.
- 15 4. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico está en una cantidad de 0,1 mg a 400 mg y el antihistamínico está en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso del analgésico con respecto al antihistamínico es de 20:1 a 1:1.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso del analgésico con respecto al antihistamínico es de 12:1 a 1:1.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso del analgésico con respecto al antihistamínico es de 4:1 a 1:1.
- 25 8. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico es ibuprofeno y el antihistamínico es nizatidina, en la que la proporción en peso de ibuprofeno con respecto a la nizatidina es de 2:1 a 1:1.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico está en una cantidad de 50 mg a 800 mg.
- 30 10. La composición de la reivindicación 1, en la que el antihistamínico está en una cantidad de 10 mg a 200 mg.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico está en una cantidad de 200 mg.
- 35 12. La composición de la reivindicación 1, en la que el antihistamínico está en una cantidad de 150 mg.
13. La composición de la reivindicación 1, en la que el analgésico es ibuprofeno en una cantidad de 200 mg y el antihistamínico es nizatidina en una cantidad de 150 mg.
- 40 14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el analgésico es ibuprofeno y el antihistamínico es nizatidina.
15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14, en la que el analgésico es ibuprofeno racémico.
- 45 16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 14 o 15 en la que el analgésico es (S)-ibuprofeno.
17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14 en la que el analgésico es (R)-ibuprofeno.
- 50 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14-17, en la que el analgésico y el antihistamínico se formulan en un comprimido o una píldora.
19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14-17, en la que el analgésico y el antihistamínico se formulan con polímeros biodegradables y se incorporan en una matriz polimérica.
- 55 20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14-17, en la que el analgésico y el antihistamínico se formulan en un comprimido o una píldora, en la que el comprimido o la píldora contiene dos o más capas con velocidades de desintegración y disolución diferentes.
21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14-17, en la que el analgésico y el antihistamínico se encapsulan a fin de controlar la velocidad de liberación del analgésico y el antihistamínico.
- 60 22. Uso de un antihistamínico para potenciar las propiedades analgésicas de un analgésico en una composición tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 14-21.











