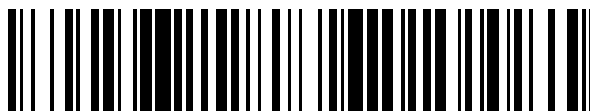


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 689**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485	(2006.01) A61K 33/14	(2006.01)
A61K 33/06	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 25/04	(2006.01)	
A61K 9/16	(2006.01)	
A61K 31/135	(2006.01)	
A61K 31/137	(2006.01)	
A61K 31/19	(2006.01)	
A61K 31/194	(2006.01)	
A61K 31/197	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2012** **PCT/PL2012/050016**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012** **WO12165985**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2012** **E 12735347 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2714042**

54 Título: **Composición farmacéutica analgésica para administración oral**

30 Prioridad:

31.05.2011 PL 39506911

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

10.04.2019

73 Titular/es:

**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
(100.0%)
Ul. Zwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa, PL**

72 Inventor/es:

**BUJALSKA-ZAD-ROZNY, MAGDALENA y
NARUSZEWICZ, MAREK**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 708 689 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica analgésica para administración oral

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica analgésica para administración oral.

El tratamiento de dolor intenso, particularmente dolor en fases terminales de enfermedades de neoplasia, todavía sigue siendo un problema no resuelto satisfactoriamente en la medicina moderna. El algoritmo del tratamiento del dolor se basa en la regla de que cuanto más fuerte sea el dolor, se necesita el analgésico más eficaz y que actúa más fuertemente. Este esquema también se conoce por el nombre común de escalera analgésica, en la que peldaños individuales se ocupan por analgésicos no esteroideos, después opioides débiles y finalmente analgésicos de opioides potentes. Este esquema también abarca el uso de fármacos complementarios (adyuvantes) que pueden potenciar la actividad de los opioides (los denominados coanalgésicos). En ausencia de otros fármacos analgésicos igual de eficaces, los opioides se usan cada vez con mayor frecuencia en tratamiento. En la actualidad, se usan no sólo para mitigar dolor oncológico o posoperatorio, sino que también se usan para aliviar otro dolor, por ejemplo, en artritis reumatoide.

Desafortunadamente, los resultados del tratamiento analgésico han sido insatisfactorios durante años. La barrera insuperable es un límite en la efectividad de los opioides analgésicos relacionada con, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, la resistencia de dolor neuropático a opioides analgésicos, o el denominado "dolor paradójico" tras el uso de opioides. Otro problema consiste en los efectos indeseables de los opioides, que también limitan su utilidad. Estos son, entre otros: estreñimiento crónico, mareo, alteraciones del sistema nervioso central, tales como trastornos de la consciencia, deterioro cognitivo o depresión respiratoria (particularmente en el caso de una sobredosis).

En la práctica clínica, con el fin de reducir las dosis de opioides, y evitar de ese modo el riesgo de efectos secundarios perjudiciales, se han realizado intentos de introducir coanalgésicos, que potencian la actividad analgésica de fármacos de tipo opioides que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), o fármacos que estimulan el sistema gabérgico. Sin embargo, estos compuestos están acompañados a menudo por efectos indeseables, lo que limita su uso.

Se conoce bien que el magnesio (II) es un antagonista fisiológico de receptores de NMDA, cuya activación es responsable del desarrollo de diversos tipos de dolor. Asimismo, se conoce comúnmente la actividad laxante de sales de magnesio administradas por vía oral.

Ahmet Ulugol *et al* (Brain Research, vol. 943, n.º 1, 2002) notificaron que la administración sistémica combinada de morfina y sulfato de magnesio atenúa el comportamiento relacionado con dolor en ratas mononeuropáticas.

Además, Abdel-Azim Assi (Pharmacological Research, vol. 43, n.º 6, 2001) dio a conocer que iones de magnesio potenciaron el efecto antinocisensible de butorfanol.

Además, Sophie Bergon *et al* (Anesthesiology, vol. 96, n.º 3, 2002) dieron a conocer que el magnesio aumenta el efecto analgésico de la morfina en diferentes modelos experimentales de dolor.

El objetivo de esta invención es crear una composición farmacéutica de fármacos analgésicos que contiene un opioide, que hace posible llevar a cabo una terapia analgésica más eficaz. Es particularmente deseable limitar la dosis diaria de opioide y, consecuentemente, limitar el riesgo de efectos indeseables del uso de opioides. Esto debe retrasar particularmente el desarrollo de tolerancia a actividad analgésica de los opioides así como el desarrollo de adicción física. Es particularmente deseable obtener una composición novedosa en forma de un comprimido para administración oral, lo que aumentaría la disponibilidad de un fármaco de este tipo y permitiría su uso en casa.

De manera inesperada, tales objetivos mencionados se han logrado mediante la presente invención. El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento oral del dolor, que comprende un opioide y una sal farmacéuticamente admisible de magnesio (II) seleccionada de un grupo que consiste en: lactato de magnesio, hidroaspartato de magnesio o citrato de magnesio, en la que la sal de magnesio (II) está en forma finamente particulada de $D_{90} < 50 \mu\text{m}$ de tamaño.

Preferiblemente, una composición según la presente invención se caracteriza porque el opioide se selecciona de un grupo que consiste en: morfina, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, tramadol o sus sales farmacéuticamente admisibles.

Los ejemplos de sustancias complementarias necesarias para la fabricación de una forma farmacéutica administrada por vía oral, tal como comprimidos o cápsulas, incluyen cargas (por ejemplo azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, derivados de azúcar de alcohol, tales como manitol, sorbitol o xilitol, almidones tales como trigo, maíz o almidón de patata), lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal o ácido esteárico, o aglutinantes tales como polivinilpirrolidona o derivados de celulosa (carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa) o gelatina. Los comprimidos pueden, para facilitar el uso, recubrirse con un agente de formación de película adecuado, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico) o etilcelulosa, que puede complementarse opcionalmente con sustancias

complementarias, es decir, un laxante tal como glicerol, propilenglicol, dietilftaleno o triacetato de glicerol; una carga tal como sacarosa, sorbitol, xilitol, glucosa o lactosa; y un colorante tal como dióxido de titanio, óxidos de hierro, etc.

Sin entrar en detalle, a la luz de los resultados mostrados a continuación, parece que la tasa de absorción de ion de magnesio (Mg^{2+}) *in vivo* depende no sólo de la solubilidad de los compuestos de magnesio relevantes (por ejemplo, sales farmacéuticamente admisibles), sino también del grado de micronización de estas sustancias. Cuando se usa magnesio en forma de partículas de menores dimensiones, probablemente da como resultado absorción de magnesio más rápida *in vivo* a partir de una composición oral con un opioide, y se manifiesta mediante una sinergia analgésica potenciada entre opioide e iones de magnesio. En cuanto al método de obtención de un compuesto de magnesio (II) micronizado, están disponibles varios métodos que hacen posible obtener partículas $D_{90} < 200 \mu m$ de diámetro. El método más sencillo es micronización. Sin embargo, uno no debe limitarse a este método puesto que un especialista puede proponer una serie de métodos diferentes que hacen posible obtener partículas de un tamaño deseable o sus equivalentes funcionales obvios caracterizados por una superficie activa desarrollada. Tales métodos incluyen: producción de una dispersión molecular, pulverizar una disolución sobre granos portadores neutros, u otros métodos que consisten en gran medida en pulverizar o gotear un compuesto de magnesio y evaporación del disolvente.

Las características preferibles de una preparación producida según la presente invención se han mostrado anteriormente. Particularmente preferible es el uso de un opioide en forma de larga actuación, es decir sulfato de morfina.

Según la presente invención, resultó de manera inesperada que el magnesio administrado por vía oral potencia el efecto analgésico de un opioide administrado de manera concomitante, en particular morfina, codeína, tramadol, oxicodona y dihidrocodeína o sus sales farmacéuticamente admisibles. Inesperadamente, se observó una sinergia particularmente beneficiosa de actividad analgésica cuando las sales de magnesio administradas por vía oral con el opioide estaban en forma micronizada ($D_{90} < 50 \mu m$).

En los estudios en ratas descritos a continuación, se demostró en particular que la forma micronizada de sales de magnesio fue significativamente más eficaz para potenciar la actividad analgésica de opioides administrados por vía oral que la forma tradicional de sales de magnesio.

También se observó analgesia tras la administración concomitante de pequeñas dosis de sales de magnesio micronizadas y pequeñas dosis de los opioides investigados, que mostraron actividad no analgésica cuando se proporcionan por separado. Además, se observó que una composición según la presente invención disminuye las incidencias de estreñimiento inducido por opioides.

La dosis de sal de magnesio (II) usada en los ejemplos descritos a continuación (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal de la rata) es una dosis muy pequeña.

Por ejemplo, la dosis de lactato de magnesio (2x500 mg) usada en ensayos clínicos también es una dosis pequeña, y está indicada como dosis suplementaria. La suplementación hace uso de 5-10 mg/kg/día de iones de magnesio. Por tanto, para un paciente que pesa 70 kg esto es 350-700 mg/día. La dosis de sal de magnesio diaria propuesta (51-102 mg de iones de magnesio/persona; 25,5-51 mg de iones de magnesio en un comprimido) también es una dosis muy pequeña.

Dado que las sales de magnesio tienen un efecto laxante, la administración oral de un compuesto de magnesio (II) con un opioide alivia adicionalmente uno de los efectos indeseables más comunes de los opioides, es decir, estreñimiento problemático. El riesgo de esta complicación se reduce de dos maneras mediante una composición según la presente invención: en primer lugar, disminuyendo el tamaño de la dosis eficaz y en segundo lugar, debido al efecto laxante (deseable en este caso) del compuesto de magnesio (II) contenido en la composición.

En una versión particular de la presente invención, una preparación que se compone de un opioide con un compuesto de magnesio (II) también permite simplificación de la pauta posológica (un paciente toma dos sustancias en un comprimido en lugar de dos comprimidos). La administración de la composición en un único comprimido hace posible usar esta combinación no sólo en la asistencia sanitaria sino también en el hogar.

Según una versión alternativa de la presente invención, una preparación analgésica oral es posible en dos formas separadas, que contienen un opioide y un compuesto de magnesio (II) micronizado.

Con el fin de demostrar mejor el concepto de la presente invención, esta descripción se complementa con las siguientes figuras:

la figura 1 representa la influencia de sales de magnesio (lactato - A, citrato - B e hidroaspartato - C, cloruro - D) en forma micronizada (micro) y una forma normal a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (*per os*; [*p.o.*]) sobre la actividad analgésica de morfina (MRP) a una dosis de 15 mg/kg de masa corporal (*p.o.*);

la figura 2 representa la influencia de sales de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (*p.o.*) sobre la analgesia con morfina (MRP, 15 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). En donde en el gráfico

combinado: control 1 - 0,5% de disolución de metilcelulosa, control 2 - agua destilada;

la figura 3 representa el efecto de la administración de 7 días a largo plazo de lactato de magnesio en forma micronizada (micro) o forma normal (15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal [p.o.], respectivamente) sobre la actividad analgésica de morfina (MRP, 15 mg/kg de masa corporal, p.o.). Día 0 - medición del umbral de dolor inicial y el primer día de administración de los compuestos sometidos a prueba, días 1 - 7 - medición de la actividad prolongada de los fármacos sometidos a prueba, días 8 - 10 - medición tras el cese de la administración;

la figura 4 representa la influencia de sales de magnesio (lactato - A, citrato - B, hidroaspartato - C, cloruro - D) en forma micronizada (micro) y forma normal a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la actividad analgésica de codeína (COD) a una dosis de 175 mg/kg de masa corporal (p.o.);

la figura 5 representa el efecto de sales de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal sobre la analgesia de codeína (COD, 175 mg/kg de masa corporal, p.o.). En donde en el gráfico combinado: control 1 - 0,5% de disolución de metilcelulosa, control 2 - agua destilada;

la figura 6 representa el efecto de la administración de 7 días a largo plazo de lactato de magnesio en forma micronizada (micro) o forma normal (15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal [p.o.], respectivamente) sobre la actividad analgésica de codeína (COD, 175 mg/kg de masa corporal, p.o.). Día 0 - medición del umbral de dolor inicial y el primer día de administración del compuesto sometido a prueba, días 1 - 7 - medición de la actividad prolongada de los fármacos sometidos a prueba, días 8 - 10 - medición tras el cese de la administración;

la figura 7 representa el efecto de sales de magnesio (lactato - A, citrato - B, hidroaspartato - C, cloruro - D) en forma micronizada (micro) y forma normal a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la actividad analgésica de tramadol (TRAM) a una dosis de 125 mg/kg de masa corporal (p.o.);

la figura 8 representa el efecto de sales de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la analgesia con tramadol (TRAM, 125 mg/kg de masa corporal, p.o.). En donde en el gráfico combinado: control 1 - 0,5% de disolución de metilcelulosa, control 2 - agua destilada;

la figura 9 representa el efecto de la administración de 10 días a largo plazo de lactato de magnesio en forma micronizada (micro) o forma normal (15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal [p.o.], respectivamente) sobre la actividad analgésica de tramadol (TRAM, 125 mg/kg de masa corporal, p.o.). Día 0 - medición del umbral de dolor inicial y el primer día de administración del compuesto sometido a prueba, días 1 - 10 - medición de la actividad prolongada de los fármacos sometidos a prueba, días 11 - 12 - medición tras el cese de la administración;

la figura 10 representa el efecto de sales de magnesio (lactato - A, citrato - B, hidroaspartato - C, cloruro - D) en forma micronizada (micro) y forma normal a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la actividad analgésica de oxicodona (OXC) a una dosis de 5 mg/kg de masa corporal (p.o.);

la figura 11 representa el efecto de sales de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la analgesia con oxicodona (OXC) a una dosis de 5 mg/kg de masa corporal (p.o.). En donde en el gráfico combinado: control 1 - 0,5% de disolución de metilcelulosa, control 2 - agua destilada;

la figura 12 representa el efecto de la administración de 7 días a largo plazo de lactato de magnesio en forma micronizada (micro) o forma normal (15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal [p.o.], respectivamente) sobre la actividad analgésica de oxicodona (OXC, 5 mg/kg de masa corporal, p.o.). Día 0 - medición del umbral de dolor inicial y el primer día de administración del compuesto sometido a prueba, días 1 - 7 - medición de la actividad prolongada de los fármacos sometidos a prueba, días 8 - 10 - medición tras el cese de la administración;

la figura 13 representa el efecto de sales de magnesio (lactato - A, citrato - B, hidroaspartato - C y cloruro - D) en forma micronizada (micro) y forma normal a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la actividad analgésica de dihidrocodeína (DIH) a una dosis de 50 mg/kg de masa corporal (p.o.);

la figura 14 representa el efecto de sales de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (p.o.) sobre la analgesia con dihidrocodeína (DIH, 50 mg/kg de masa corporal, p.o.). En donde en el gráfico combinado: control 1 - 0,5% de disolución de metilcelulosa, control 2 - agua destilada;

la figura 15 representa el efecto de la administración de 7 días a largo plazo de lactato de magnesio en forma micronizada (micro) o forma normal (15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal [p.o.], respectivamente) sobre la actividad analgésica de dihidrocodeína (DIH, 50 mg/kg de masa corporal, p.o.). Día 0 - medición del umbral de dolor inicial y el primer día de administración del compuesto sometido a prueba, días 1 - 7 - medición de la actividad prolongada de los fármacos sometidos a prueba, días 8 - 10 - medición tras el cese de la administración.

Además, la descripción se complementa con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1. Preparación de comprimidos que contienen morfina y lactato de magnesio

Se han preparado núcleos de comprimido con la siguiente composición:

- lactato de magnesio en forma micronizada con partículas de $D_{90} < 200 \mu\text{m}$ o $D_{90} < 50 \mu\text{m}$ de tamaño: 250 mg
- sulfato de morfina 30 mg
- lactosa monohidratada 48,17 mg
- almidón de maíz 14,40 mg
- 5 - almidón modificado 9,60 mg
- polivinilpirrolidona 25,000 4,00 mg
- estearato de magnesio 0,80 mg

10 produciendo un granulado por medio de granulación en húmedo. A continuación, se añadieron las sustancias complementarias restantes. Se usó una mezcla producida de este tipo para comprimir los comprimidos en una máquina para la elaboración de comprimidos giratoria. A continuación, los comprimidos se recubrieron con una película de polímero. Los comprimidos resultantes demuestran excelentes parámetros mecánicos.

Ejemplo 2. Intensificación del efecto analgésico de opioides administrados por vía oral mediante la administración oral de iones de magnesio.

Parte experimental

15 Materiales

Animales

El estudio se llevó a cabo según las directrices del Comité Ético para Experimentación con Animales Pequeños, Universidad médica de Varsovia. El Comité mencionado anteriormente aprobó los protocolos de experimento.

20 Se alojaron ratas Wistar macho (250 - 300 g) en una sala mantenida a una temperatura de $20 \pm 2^\circ\text{C}$ con ciclos de luz-oscuridad de 12 h-12 h. Los animales tuvieron libre acceso a alimentos y agua. Los grupos experimentales consistieron en seis ratas.

Fármacos

- Se disolvieron morfina a una dosis de 15 mg/kg, codeína a una dosis de 175 mg/kg, tramadol a una dosis de 125 mg/kg y oxicodona a una dosis de 5 mg/kg en agua destilada;
- 25 • Se suspendió dihidrocodeína a una dosis de 50 mg/kg en disolución de metilcelulosa al 1%;
- Se suspendió lactato de magnesio (en forma micronizada) a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg (150 mg de lactato de magnesio/kg) en disolución de metilcelulosa al 0,5%;
- Se suspendió lactato de magnesio en forma normal (no micronizada) a dosis de 15 ó 30 mg de iones de magnesio/kg (150 ó 300 mg de lactato de magnesio/kg, respectivamente) en disolución de metilcelulosa al 0,5%;
- 30 • Se disolvió citrato de magnesio (en forma micronizada y normal) a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg (112 mg de citrato de magnesio/kg) en agua destilada;
- Se suspendió hidroaspartato de magnesio (en forma micronizada y normal) a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg (216 mg de hidroaspartato de magnesio/kg) en disolución de metilcelulosa al 0,5%;
- 35 • Se disolvió cloruro de magnesio (en forma micronizada y normal) a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg (59,5 mg de cloruro de magnesio/kg) en agua destilada;
- Los animales de control recibieron una disolución de metilcelulosa al 0,5%, una disolución de metilcelulosa al 1% y agua destilada, respectivamente, según el mismo plan cronológico.

40 En los estudios mencionados, se seleccionaron experimentalmente dosis de opioides y sales de magnesio, de modo que los fármacos investigados administrados por separado no revelaron acción analgésica significativa. Las sales de magnesio y opioides investigados se administraron de manera concomitante. La forma micronizada de sales de magnesio usada en los experimentos contiene partículas de compuestos de magnesio de tamaño $D_{90} < 50 \mu\text{m}$. La forma normal de sales de magnesio usada en los experimentos contiene partículas de tamaños comúnmente disponibles en el mercado.

Métodos

45 Se midió la actividad aguda de los fármacos investigados en cortos periodos de tiempo (desde 5 hasta 300 min)

después de la administración individual.

La actividad prolongada de los fármacos investigados se midió el día siguiente tras la administración inicial, pero antes de la siguiente administración así como tras el cese de la administración. Los fármacos se administraron durante siete días consecutivos (administración de morfina, codeína, dihidrocodeína, oxicodona) o durante diez días (administración de tramadol).

Todos los fármacos se administraron *per os* (*p.o.*); literalmente, por vía oral. Sin embargo, en la práctica, los fármacos se administraron por vía intragástrica por medio de un tubo gástrico.

Medición del umbral nocisensible.

Se determinaron cambios en los umbrales de dolor usando un estímulo mecánico, la modificación de la clásica prueba de retirada de la pata descrita por Randall y Selitto. Con el fin de producir estimulación mecánica, se aplicó presión progresivamente creciente a la superficie dorsal de la pata de la rata usando un analgesímetro. El instrumento usado aumentó la fuerza sobre la pata a una velocidad de 32 gramos por segundo. El umbral nocisensible se definió como fuerza en gramos, a la que la rata intentó retirar la pata derecha y se registraron valores de presión en este preciso instante. Al menos dos observadores controlaron la respuesta.

Los umbrales nocisensibles (promedio de dos ensayos) medidos para cada animal antes de la administración individual de los fármacos investigados (medición de actividad aguda) o el día 0 antes de la primera administración (medición de actividad prolongada) constituyeron el umbral de dolor inicial, A. A continuación, se realizaron mediciones del umbral de retirada frente a estímulos mecánicos a los 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 min después de la administración del fármaco (mediciones de actividad aguda) o cada día antes de la administración del fármaco (mediciones de actividad prolongada), B.

En todas las sesiones experimentales (es decir, cada día se investigó cada fármaco), los valores de los umbrales obtenidos (B) se compararon con el nivel inicial (A).

Se calcularon cambios en el umbral de dolor como porcentaje del valor inicial según la siguiente fórmula:

$$C = \left(\frac{B}{A} \cdot 100\% \right) - 100\%$$

C - % de analgesia; A - presión (en g), umbral de dolor inicial; B - presión (en g) en mediciones consecutivas.

Los porcentajes de los valores de analgesia calculados como antes para animales individuales se usaron posteriormente para calcular valores promedio en grupos experimentales particulares y para análisis estadístico.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como valores medios $\pm$ desviación estándar de la media ($\pm$ EEM). La significación estadística de las diferencias entre grupos se evaluó mediante la prueba de la t de Student. $p \leq 0,05$ se aceptó como estadísticamente significativo. Se realizaron todos los cálculos estadísticos usando el software informático descrito por Tallarida y Murray.

Resultados

Morfina

El estudio muestra que una administración individual de una forma micronizada o normal de lactato de magnesio o cloruro de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (*p.o.*) con morfina a una dosis de 15 mg/kg de masa corporal (*p.o.*) potenció significativamente la analgesia con morfina. La actividad de lactato de magnesio micronizado no sólo fue pronunciada sino que también apareció antes (ya a los 30 minutos del estudio) y duró hasta 240 min en comparación con magnesio normal (desde 60 hasta 180 min). La actividad de cloruro de magnesio tanto en forma micronizada como en forma normal sobre la analgesia con morfina fue similar a la actividad de la forma micronizada de lactato de magnesio.

Ni la morfina ni el lactato y cloruro de magnesio en forma micronizada o normal administrados solos mostraron actividad analgésica.

La administración de dosis equivalentes de hidroaspartato y citrato de magnesio micronizado (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) de manera concomitante con morfina (15 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la analgesia con morfina. Esta actividad fue más débil, aunque significativa, y duró durante un periodo de tiempo más corto (citrato de magnesio hasta 120 min; hidroaspartato de magnesio hasta 180 min) que en el caso de la forma micronizada de lactato de magnesio. La actividad de estas mismas sales de magnesio sobre la analgesia con morfina fue mucho más débil sólo en la forma normal, en comparación con la forma micronizada. Tanto el citrato como el hidroaspartato de magnesio administrados solos en forma micronizada o normal no alteraron

el umbral de dolor (figura 1A, B, C, D; figura 2).

Una medicación previa de 7 días con lactato de magnesio micronizado (15 mg de iones de magnesio/kg *p.o.*) también potenció la actividad analgésica de morfina (15 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). Esta actividad empezó el día 3 de la medición, creció gradualmente hasta el día 7. El cese de la administración del fármaco dio como resultado el retorno gradual a valores iniciales. La actividad de lactato de magnesio normal sobre la analgesia con morfina (a una dosis 2 veces mayor de 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) fue mucho más débil y sólo apareció los días 6 y 7 de las mediciones (figura 3). La administración separada de morfina aumentó ligeramente el umbral para estímulos nocisensibles mecánicos, mientras que la administración separada de lactato de magnesio en forma micronizada o forma normal no alteró el umbral de dolor (figura 3).

Codeína

Una administración individual de una forma micronizada o normal de lactato de magnesio o cloruro de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (*p.o.*) con codeína a una dosis de 175 mg/kg de masa corporal (*p.o.*) potenció significativamente la actividad analgésica de codeína. La actividad de sales de magnesio micronizadas fue particularmente fuerte en el minuto 45 del estudio.

La administración de dosis equivalentes de hidroaspartato o citrato de magnesio micronizado (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) con codeína (175 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la analgesia con codeína. La actividad de los mismos compuestos de magnesio en forma normal sobre la analgesia con codeína fue significativamente más débil (figura 4 A, B, C, D; figura 5). La administración separada de codeína y la forma micronizada, así como la normal, de lactato, cloruro, hidroaspartato y citrato de magnesio no presentó actividad analgésica (figura 4).

Una administración de lactato de magnesio micronizado de 7 días (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la actividad analgésica de codeína administrada crónicamente (175 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). La actividad empezó el cuarto día de medición, alcanzó un máximo los días 6 y 7, y entonces tras el cese de la administración del fármaco disminuyó rápidamente. La actividad de lactato de magnesio normal (a una dosis de 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) fue significativamente más débil y sólo apareció los días 6 y 7 de las mediciones (figura 6).

La codeína administrada por separado así como la forma micronizada o normal de lactato de magnesio no presentaron actividad analgésica (figura 6).

Tramadol

Una administración individual de la forma micronizada o normal de lactato de magnesio y cloruro de magnesio (en ambas formas) a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg *p.o.* aumentó la actividad antinocisensible de tramadol (125 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). La potenciación de la analgesia con opioides mediante magnesio apareció en el minuto 5, con actividad máxima en el minuto 15 y duró hasta el minuto 45 (para lactato de magnesio) o el minuto 90 (para cloruro de magnesio) tras la administración del opioide. La actividad de la forma normal de lactato de magnesio en oposición a la forma normal de cloruro de magnesio sobre la analgesia con tramadol fue más débil que la forma micronizada.

La administración de dosis equivalentes de hidroaspartato y citrato de magnesio en formas micronizadas (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) de manera concomitante con tramadol (125 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la analgesia con tramadol. La actividad de citrato de magnesio micronizado fue similar a la actividad del cloruro de magnesio, mientras que la actividad de hidroaspartato de magnesio micronizado fue más débil en todo el estudio.

Las mismas sales de magnesio dadas en forma normal potenciaron la analgesia con tramadol menos en comparación con la forma micronizada (figura 7A, B, C, D; figura 8).

La administración separada de tramadol así como la forma micronizada y normal de lactato, cloruro, aspartato y citrato de magnesio no presentó actividad analgésica (figura 7).

El lactato de magnesio micronizado (15 mg de iones de magnesio /kg de masa corporal, *p.o.*) administrado durante 10 días consecutivos con tramadol (125 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) potenció la actividad analgésica a largo plazo del opioide examinado. La actividad empezó el tercer día, aumentó gradualmente (hasta el día 7), y después se mantuvo hasta el día 10 de las mediciones. Tras la retirada de las sustancias sometidas a prueba, el umbral de dolor regresó a los valores de control el día 11 de las mediciones. La actividad de lactato de magnesio normal (a una dosis de 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) fue similar a la forma micronizada hasta el día 6 de las mediciones y después significativamente más débil (figura 9).

La administración separada de tramadol intensificó de manera insignificante el umbral para estímulos nocisensibles mecánicos desde los días 6 hasta 10 de las mediciones, mientras que la administración separada de lactato de magnesio en forma micronizada o forma normal no alteró el umbral de dolor (figura 9).

Oxycodona

Una administración individual de la forma micronizada o normal de lactato de magnesio o cloruro de magnesio a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal (*p.o.*) potenció significativamente la analgesia con oxycodona (5 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). La actividad ya aparecía en el minuto 5, y en el caso de la forma micronizada se mantuvo a un nivel constante hasta el minuto 30 del estudio, entonces se volvió más débil en el minuto 45 y desapareció en el minuto 60. La actividad de la forma normal de lactato de magnesio sobre la analgesia con oxycodona se debilitó en los minutos 15 y 30 y se mantuvo hasta el minuto 45 tras la administración del opioide. La actividad de la forma normal de cloruro de magnesio fue similar a la actividad de la forma micronizada de esta sal.

La administración de dosis equivalentes de hidroaspartato o citrato de magnesio (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) con oxycodona (5 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la analgesia con oxycodona. Las mismas sales de magnesio administradas en forma normal potenciaron la analgesia con oxycodona significativamente menos en comparación con la forma micronizada (figura 10A, B, C, D; figura 11).

La administración separada de oxycodona o las formas micronizadas, así como las normales, de lactato, cloruro, hidroaspartato y citrato de magnesio no mostró actividad analgésica (figura 10).

La forma de lactato de magnesio (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) administrada durante 7 días consecutivos junto con oxycodona (5 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) potenció la actividad analgésica a largo plazo del opioide examinado. La actividad empezó el tercer día de medición y alcanzó su máximo los días 6 y 7 del estudio. Un día después de la retirada de las sustancias sometidas a prueba, se observó un retorno rápido del umbral de dolor a valores de control. La actividad de lactato de magnesio normal (a una dosis 2 veces mayor, 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) fue similar en la fase inicial del tratamiento (hasta el día 5) después de que se debilitara en comparación con la forma micronizada (figura 12).

La administración separada de oxycodona así como lactato de magnesio en forma micronizada o forma normal no presentó actividad analgésica (figura 12).

25 *Dihidrocodeína*

Una administración individual de la forma micronizada o normal de lactato de magnesio y también cloruro de magnesio en ambas formas a una dosis de 15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, (*p.o.*) junto con dihidrocodeína a una dosis de 50 mg/kg de masa corporal (*p.o.*) potenció significativamente la analgesia con dihidrocodeína. La actividad aumentó gradualmente y alcanzó un máximo entre los minutos 45 y 90 de las mediciones y entonces se debilitó en el minuto 210 de las mediciones.

La actividad de la forma normal de magnesio (cloruro o lactato) también potenció la analgesia con dihidrocodeína, pero en comparación con magnesio micronizado fue algo menor.

La administración de dosis equivalentes de hidroaspartato o citrato de magnesio micronizado (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) con dihidrocodeína (50 mg/kg de masa corporal, *p.o.*) también potenció la analgesia con dihidrocodeína, aunque la actividad comparada con lactato de magnesio duró un periodo de tiempo más corto. La actividad del mismo compuesto de magnesio en forma normal fue significativamente más débil (figura 13 A, B, C, D; figura 14).

La administración separada de dihidrocodeína sólo elevó de manera insignificante el umbral de percepción de dolor (90 - 120 min) mientras que la administración separada de formas micronizadas o normales de lactato, cloruro, hidroaspartato y citrato de magnesio no presentó actividad analgésica (figura 13).

Una administración de lactato de magnesio micronizado de 7 días (15 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) potenció gradualmente la actividad analgésica de dihidrocodeína administrada crónicamente (50 mg/kg de masa corporal, *p.o.*). La actividad empezó el cuarto día de la medición, alcanzó un máximo los días 6 y 7 del estudio y después, tras el cese de la administración del fármaco, el umbral de dolor se redujo rápidamente a valores de control. La actividad de lactato de magnesio ordinario (a una dosis 2 veces superior de 30 mg de iones de magnesio/kg de masa corporal, *p.o.*) fue significativamente más débil en comparación con la forma micronizada.

La administración separada de dihidrocodeína elevó de manera insignificante el umbral de estímulos nocisensibles los días 6 y 7 de las mediciones, mientras que la administración separada de lactato de magnesio en forma micronizada o forma normal no alteró el umbral de dolor (figura 15).

50 *Efecto de sales de magnesio sobre estreñimientos inducidos por opioides*

Se observó que la administración oral de sales de magnesio, tanto en forma micronizada como normal, parecía disminuir la obstrucción intestinal relacionada con opioides. Los excrementos tras la administración de los mismos opioides fueron muy secos, mientras que la coadministración del opioide con sales de magnesio dio como resultado un contenido en humedad aumentado de los excrementos. Los excrementos fueron más similares a unos normales.

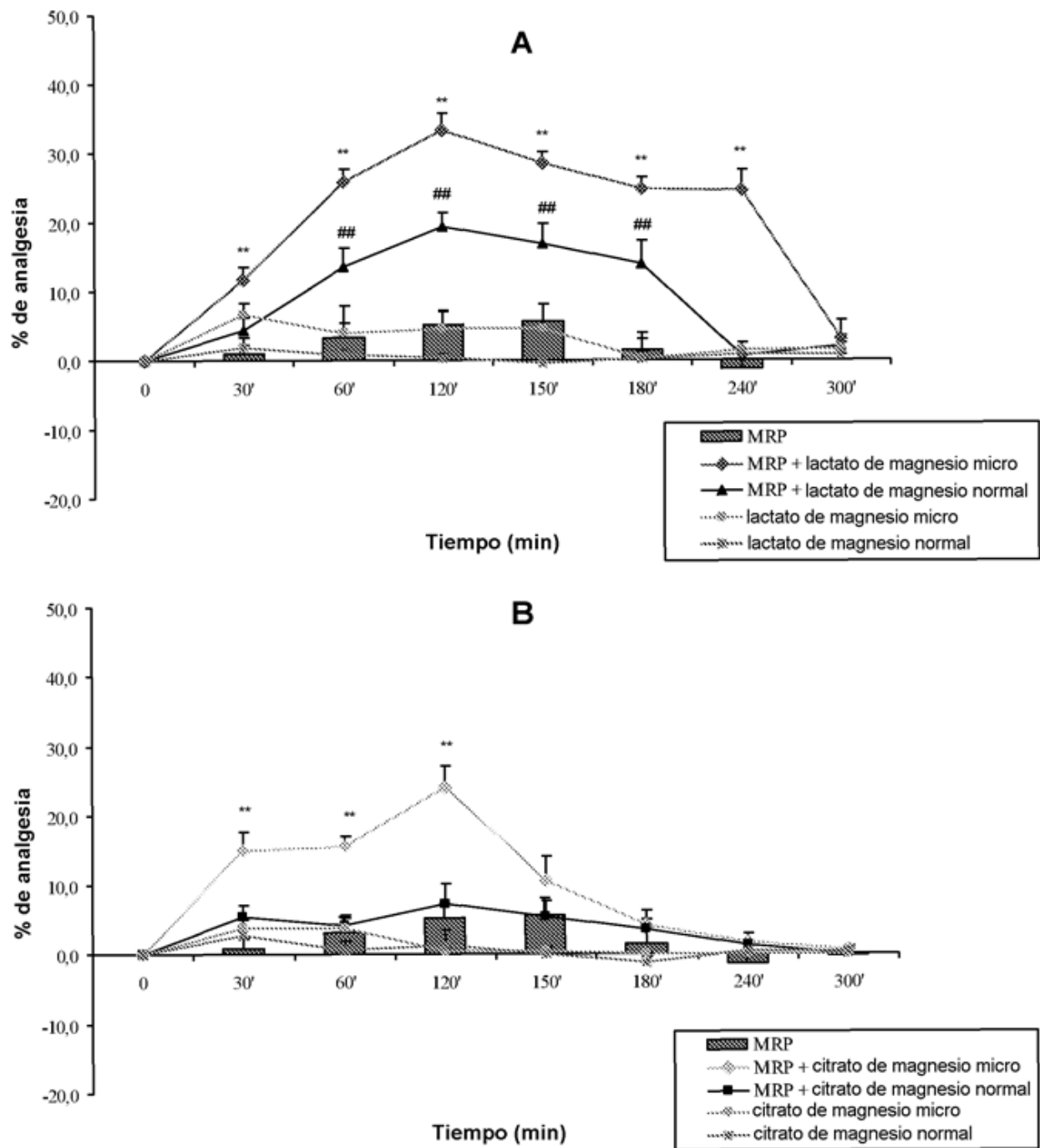
Sumario

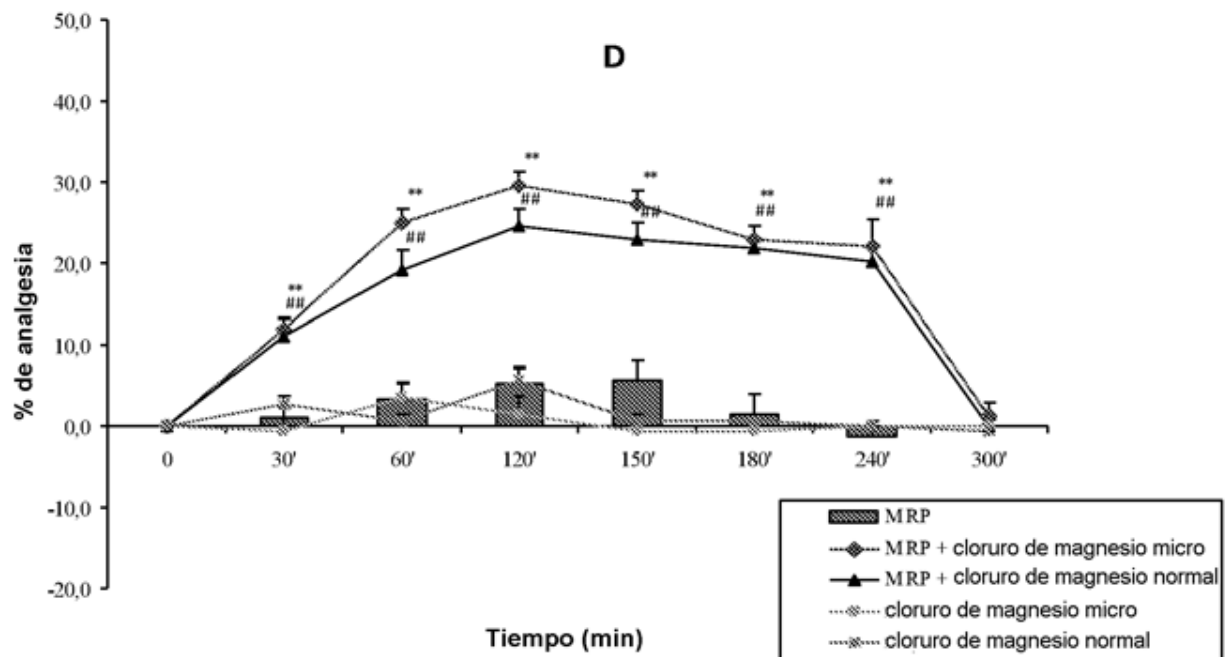
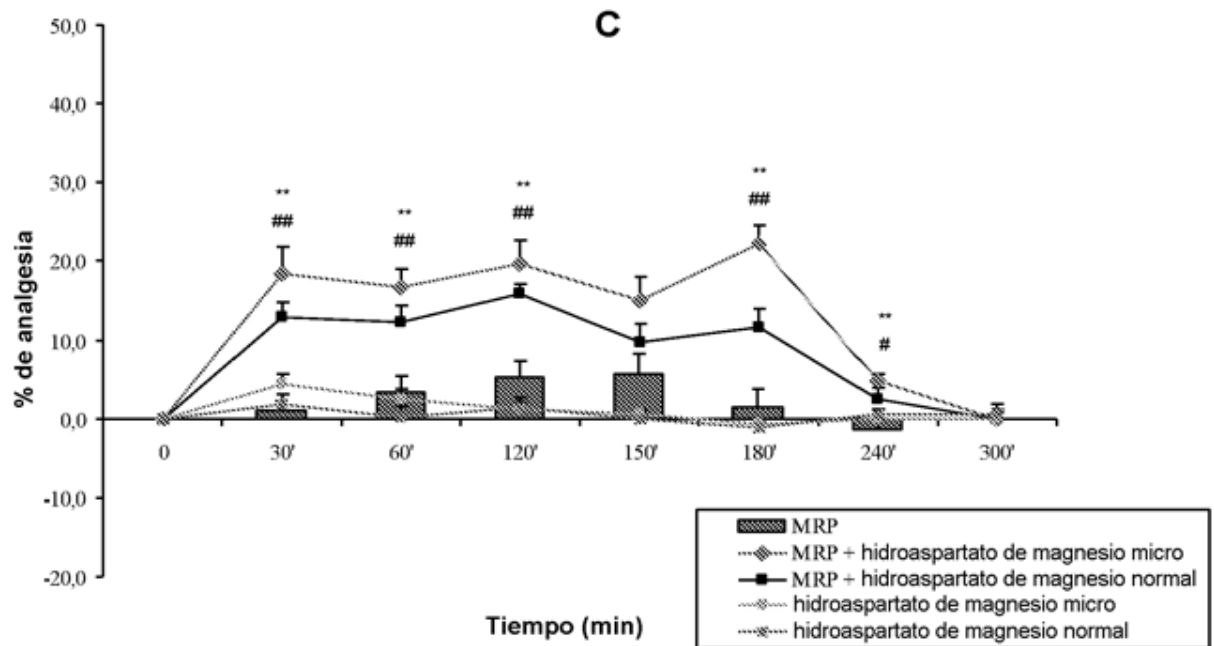
5 Los compuestos de magnesio, particularmente sales, independientemente de la forma (micronizada o normal) aumentan la actividad analgésica de opioides administrados por vía oral. Sin embargo, en el caso de sales de magnesio micronizadas, se produjo una intensificación adicional de la analgesia con opioides. El efecto parece estar provocado por la absorción acelerada de captación de sal de magnesio micronizada en el tubo gastrointestinal.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento oral del dolor, que comprende un opioide y una sal farmacéuticamente admisible de magnesio (II) seleccionada de un grupo que consiste en: lactato de magnesio, hidroaspartato de magnesio o citrato de magnesio, en la que la sal de magnesio (II) está en forma finamente particulada de D90 < 50 µm de tamaño.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque el opioide se selecciona de un grupo que consiste en: morfina, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, tramadol o sus sales farmacéuticamente admisibles.

Figura 1:





Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ morfina frente a morfina + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ morfina frente a morfina + compuesto de magnesio normal

Figura 2:

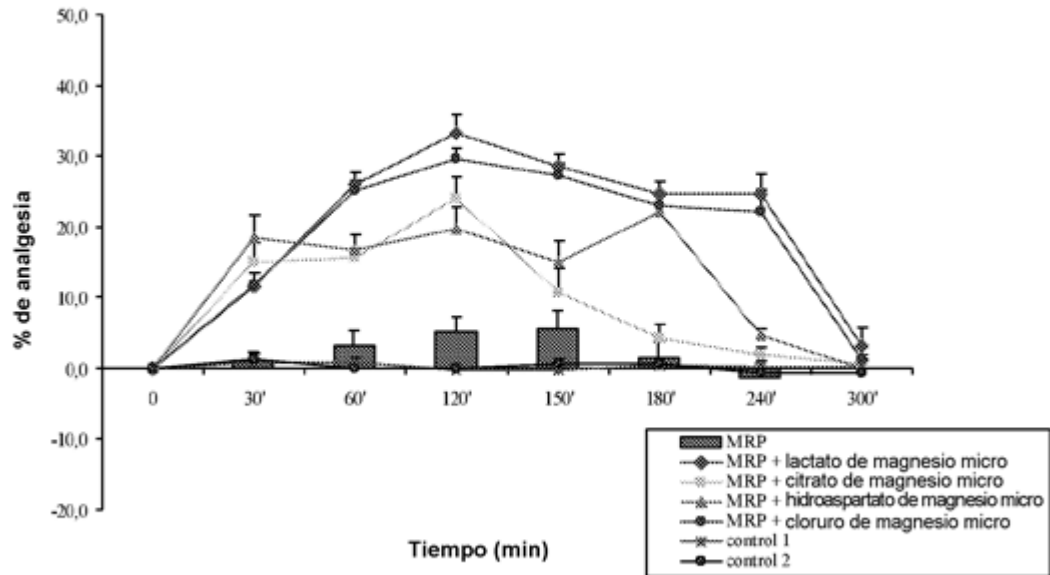
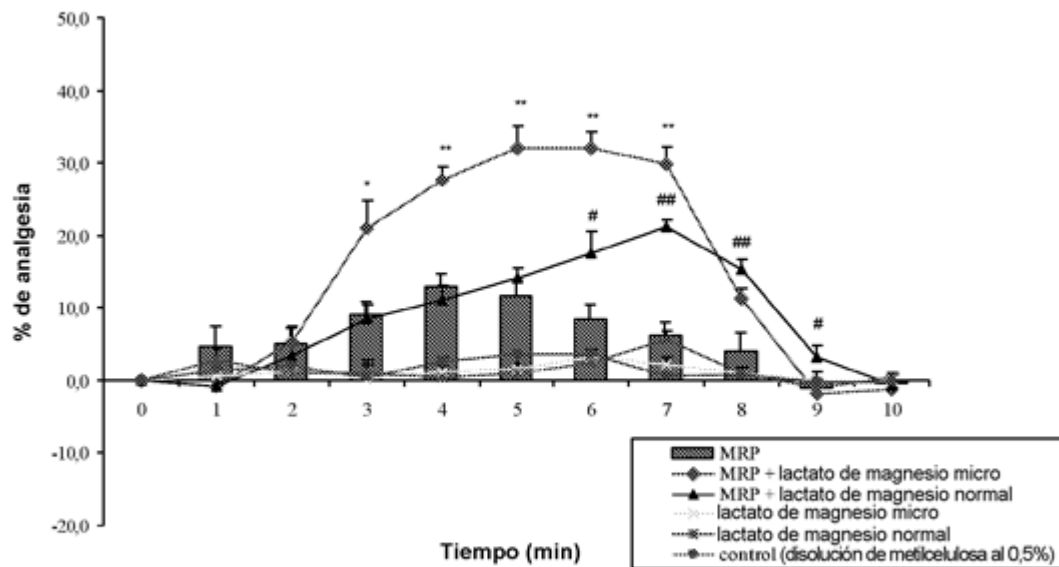


Figura 3:

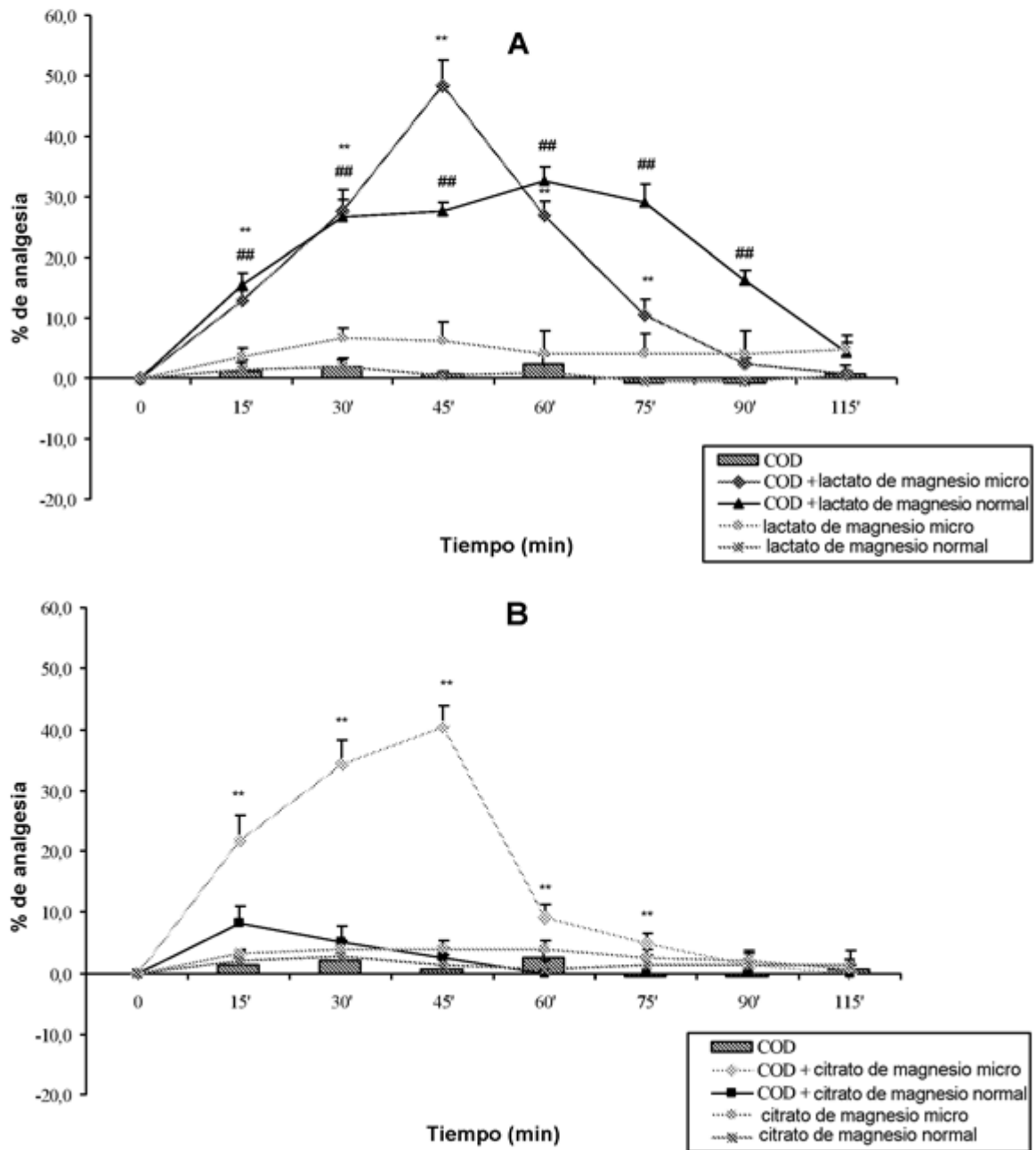


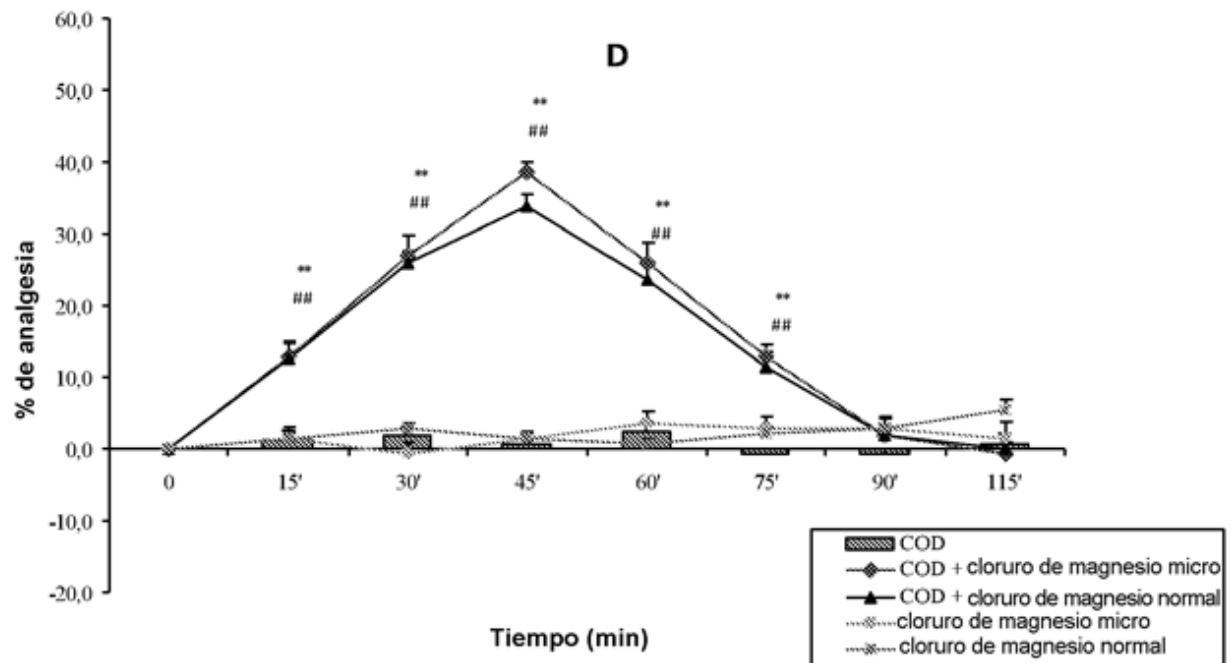
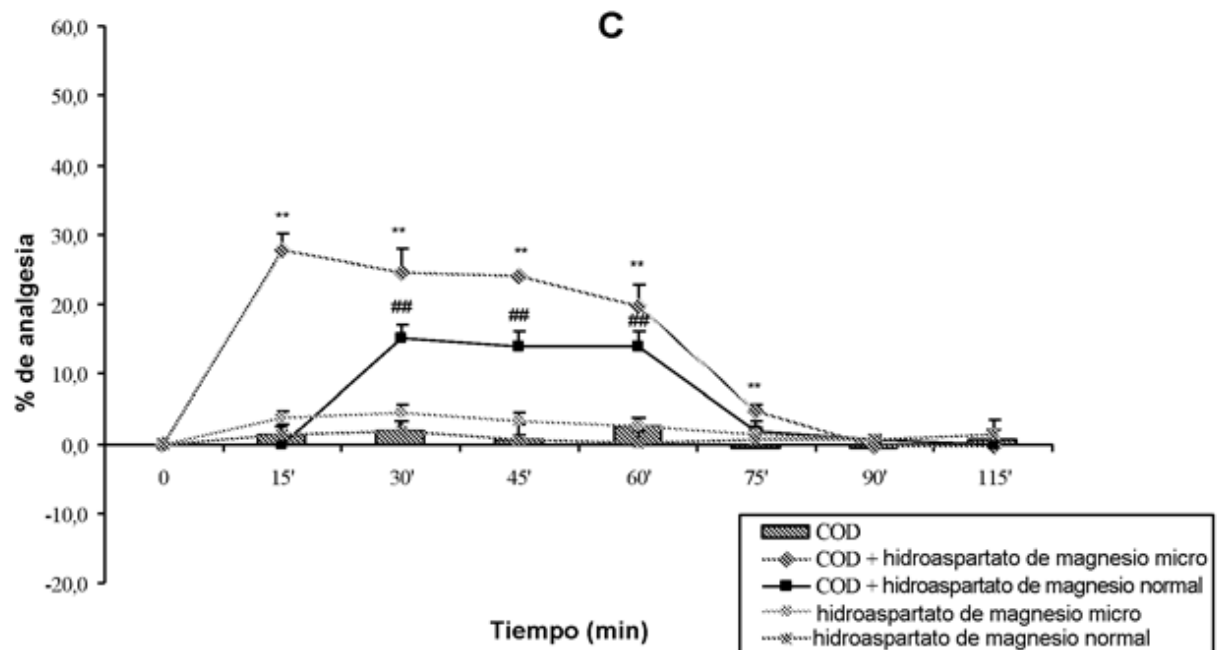
Los valores son medias $\pm$ EEM.

** p < 0,01 * p < 0,05 morfina (MRP) frente a morfina + compuesto de magnesio micronizado

p < 0,01 # p < 0,05 morfina frente a morfina + compuesto de magnesio normal

Figura 4:





Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ codeína frente a codeína + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ codeína frente a codeína + compuesto de magnesio normal

Figura 5:

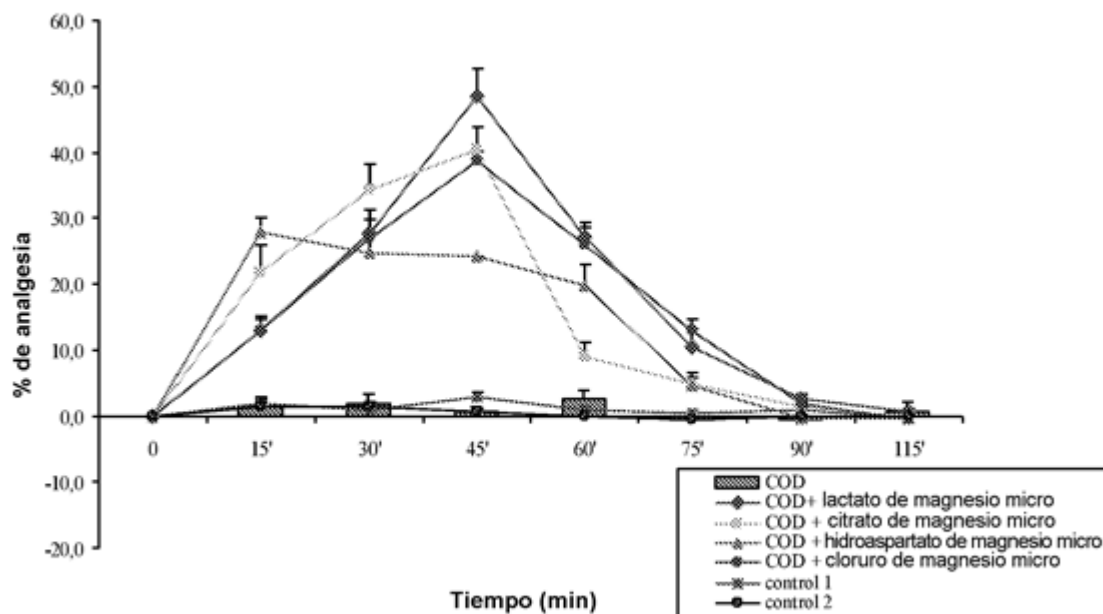
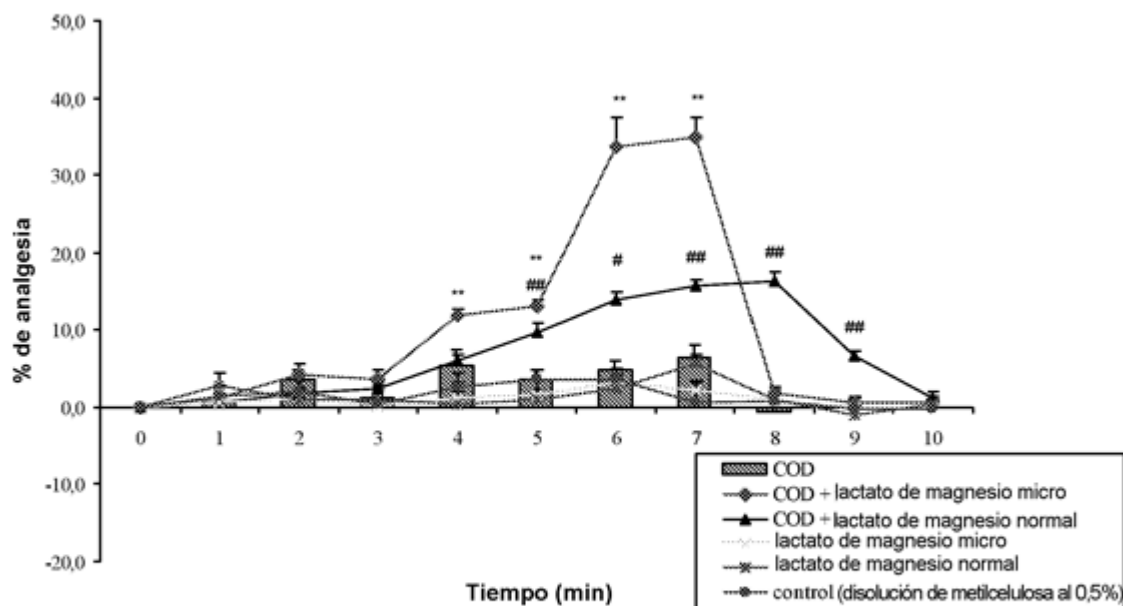


Figura 6:

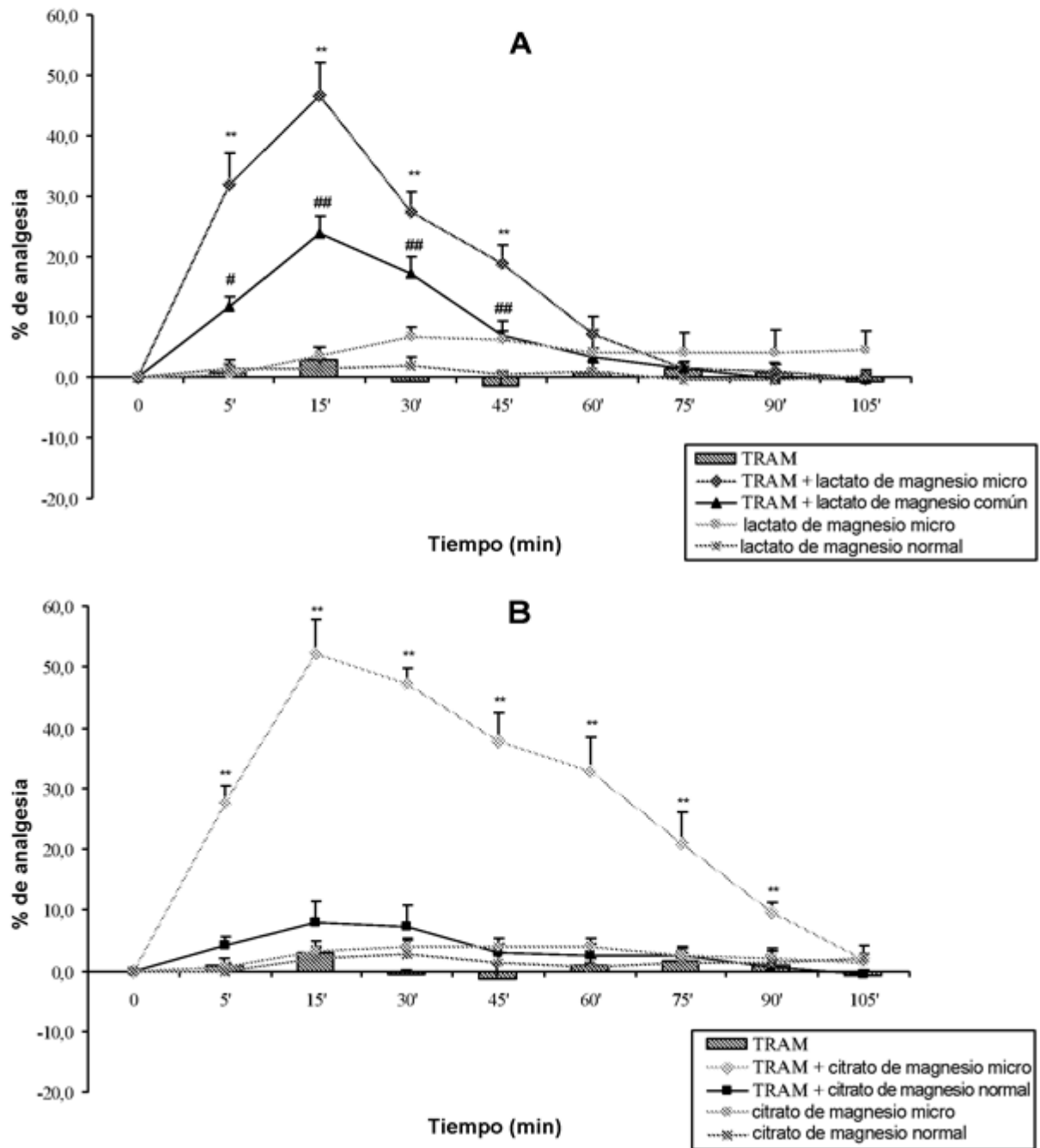


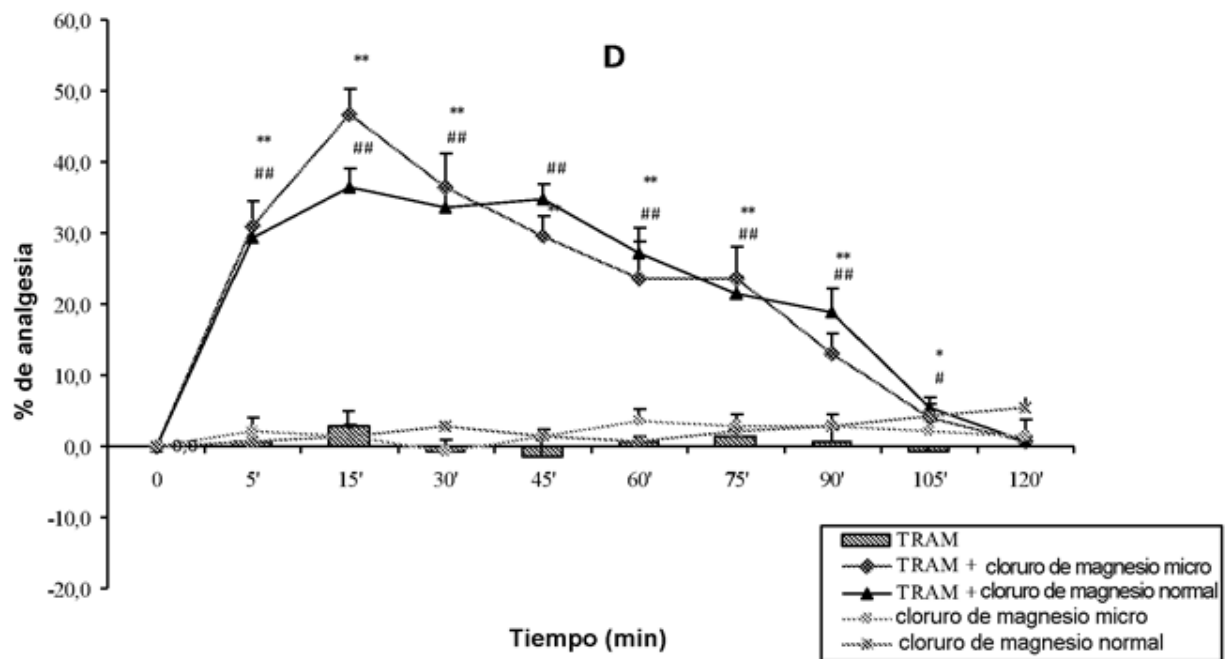
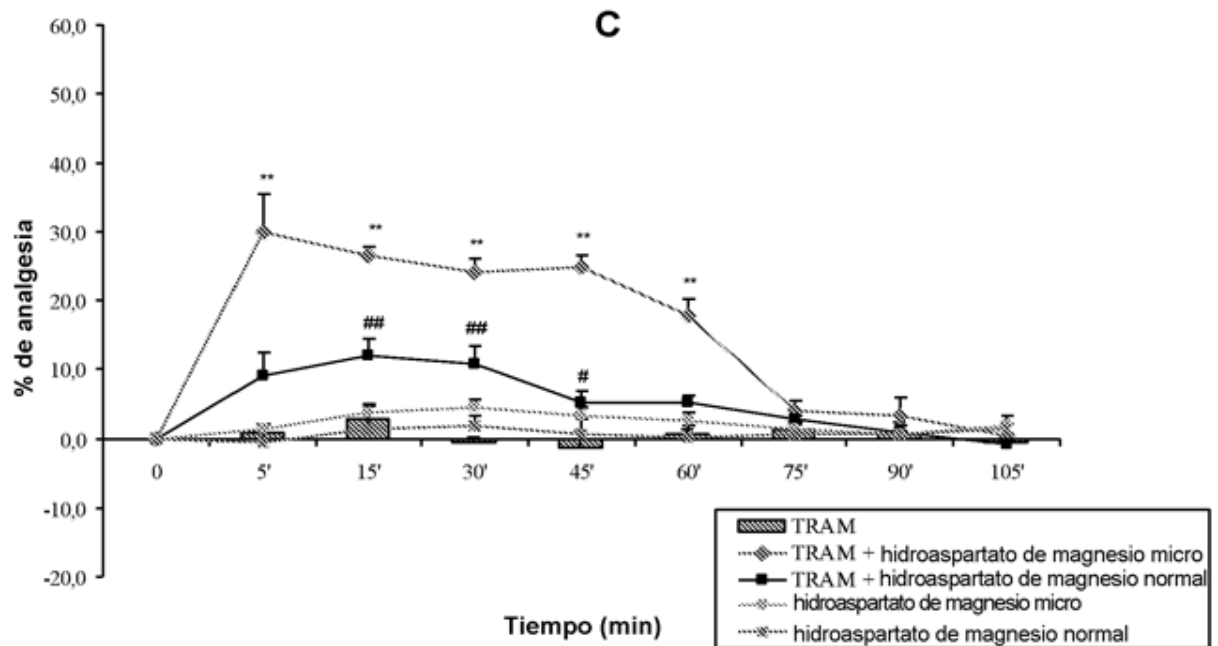
Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ codeína frente a codeína + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ codeína frente a codeína + compuesto de magnesio normal

Figura 7:





Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ tramadol frente a tramadol + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ tramadol frente a tramadol + compuesto de magnesio normal

Figura 8:

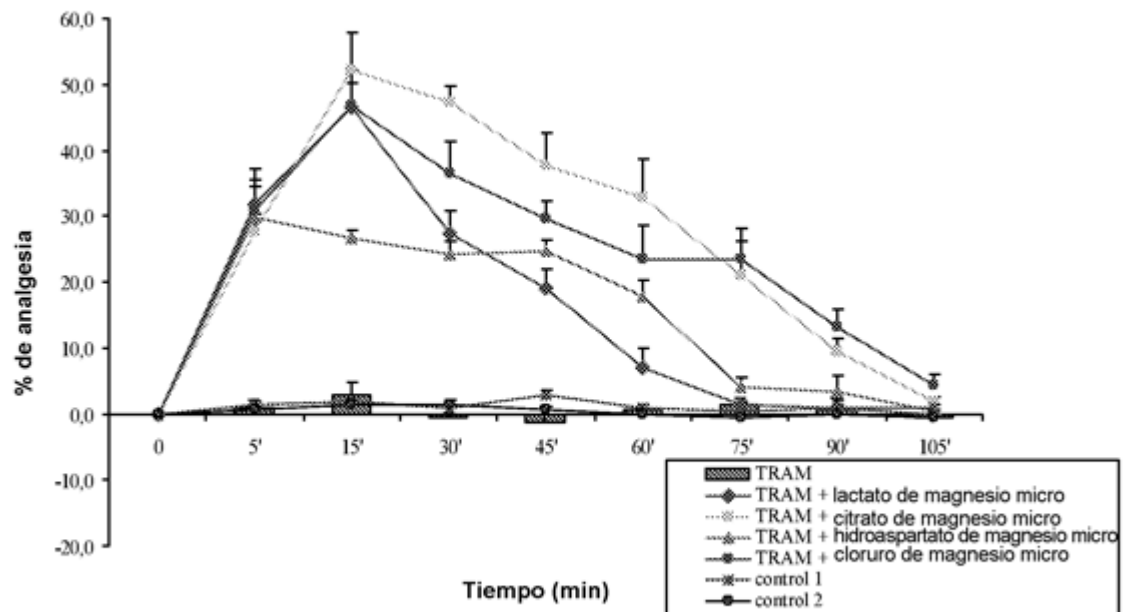
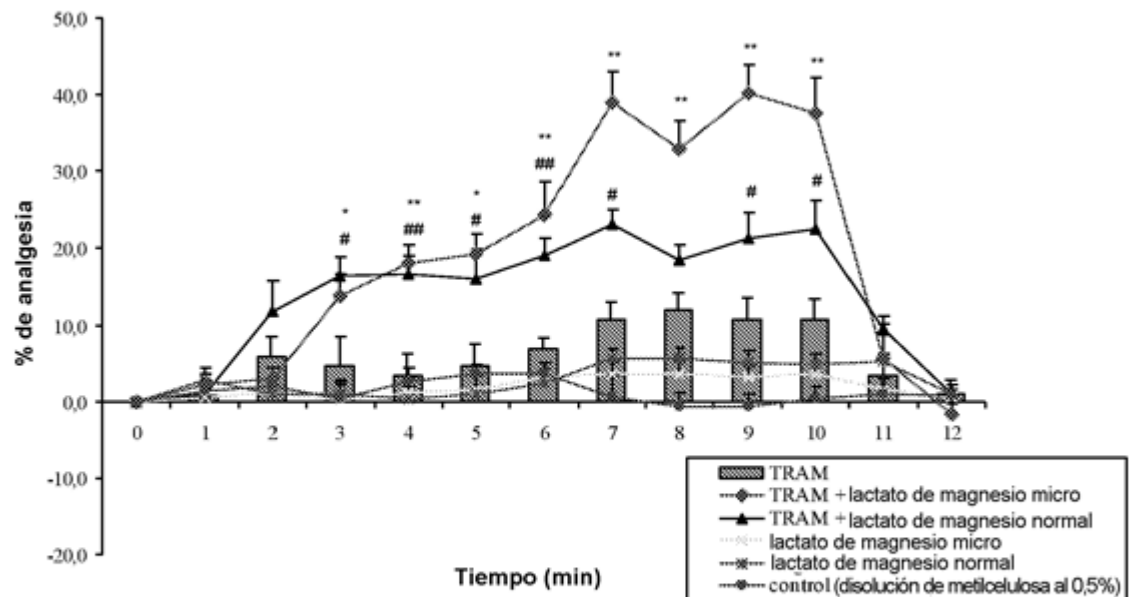


Figura 9:

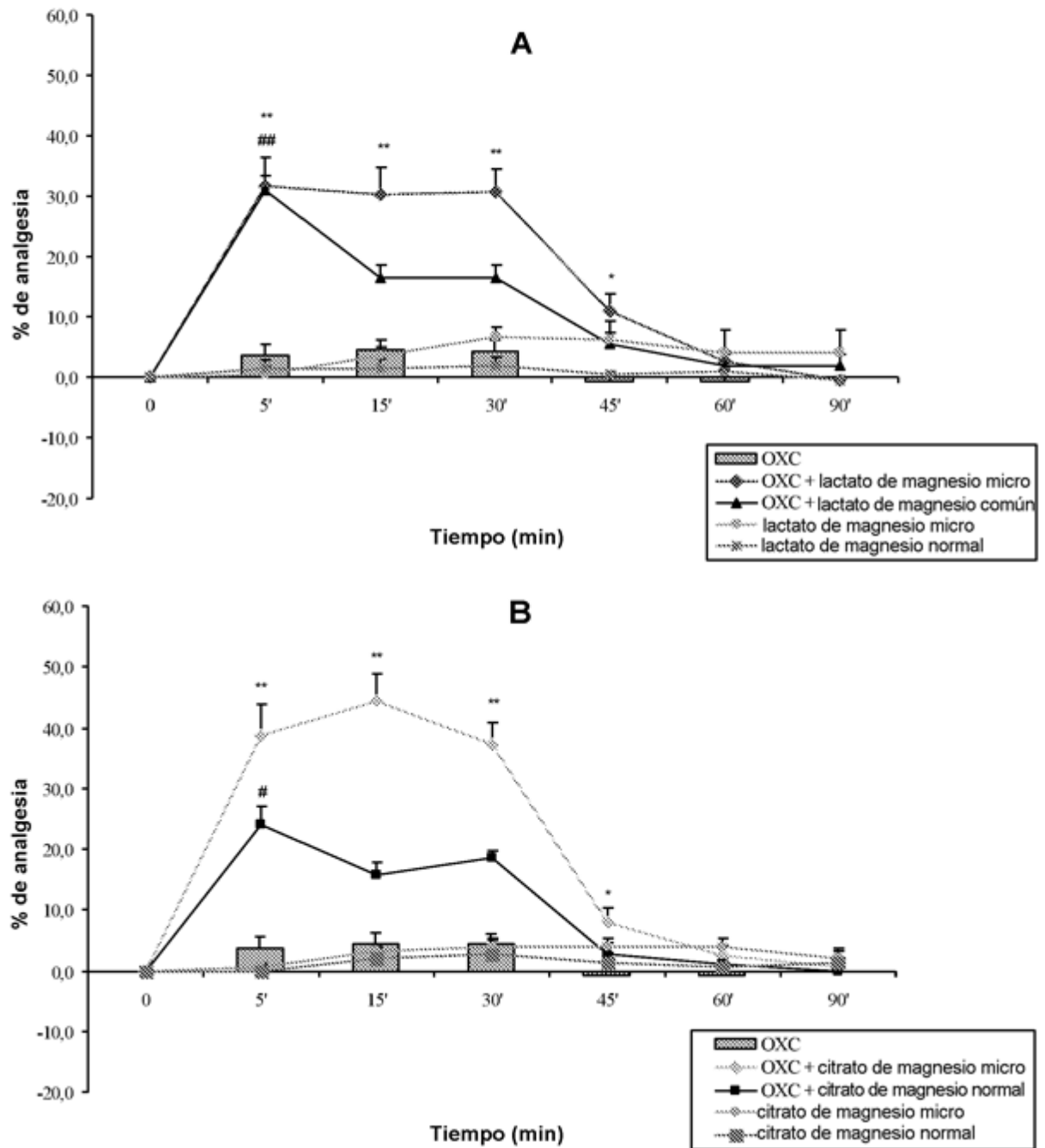


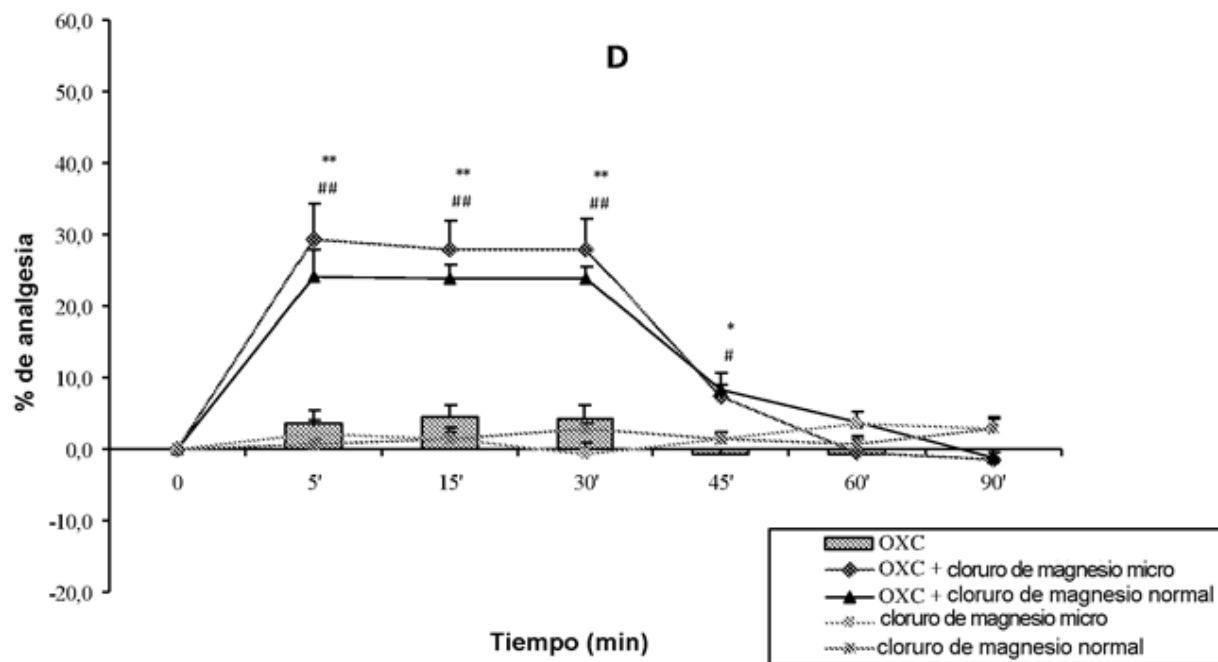
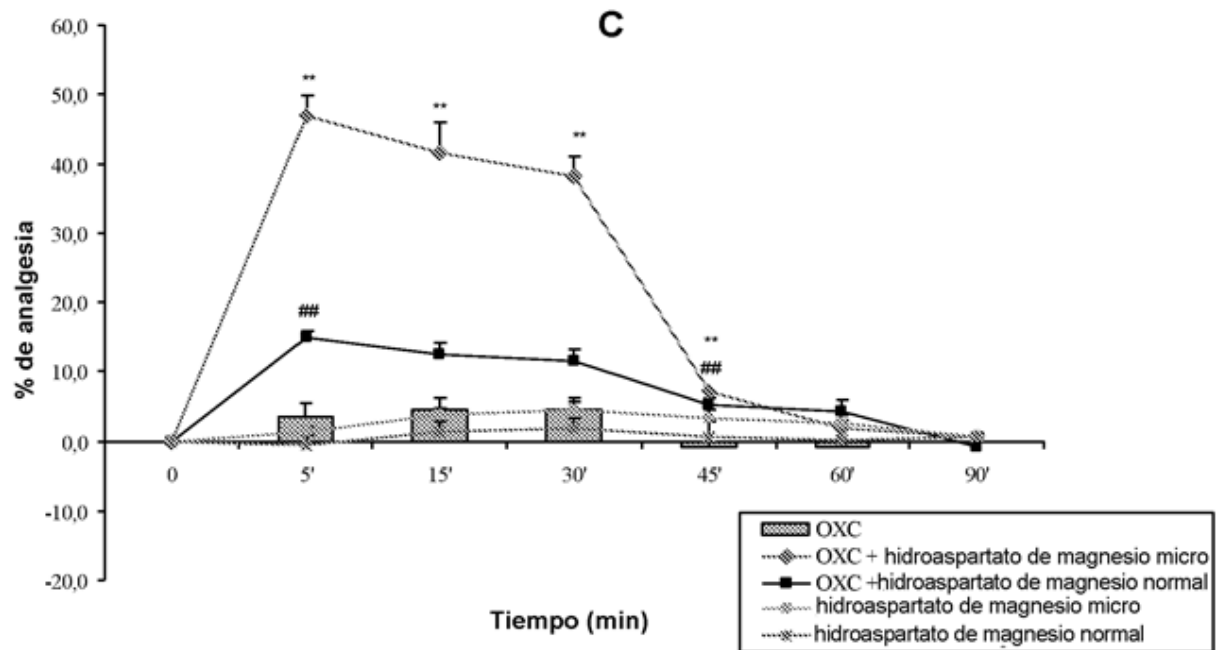
Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ tramadol frente a tramadol + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ tramadol frente a tramadol + compuesto de magnesio normal

Figura 10:





Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ oxycodona frente a oxycodona + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ oxycodona frente a oxycodona + compuesto de magnesio normal

Figura 11:

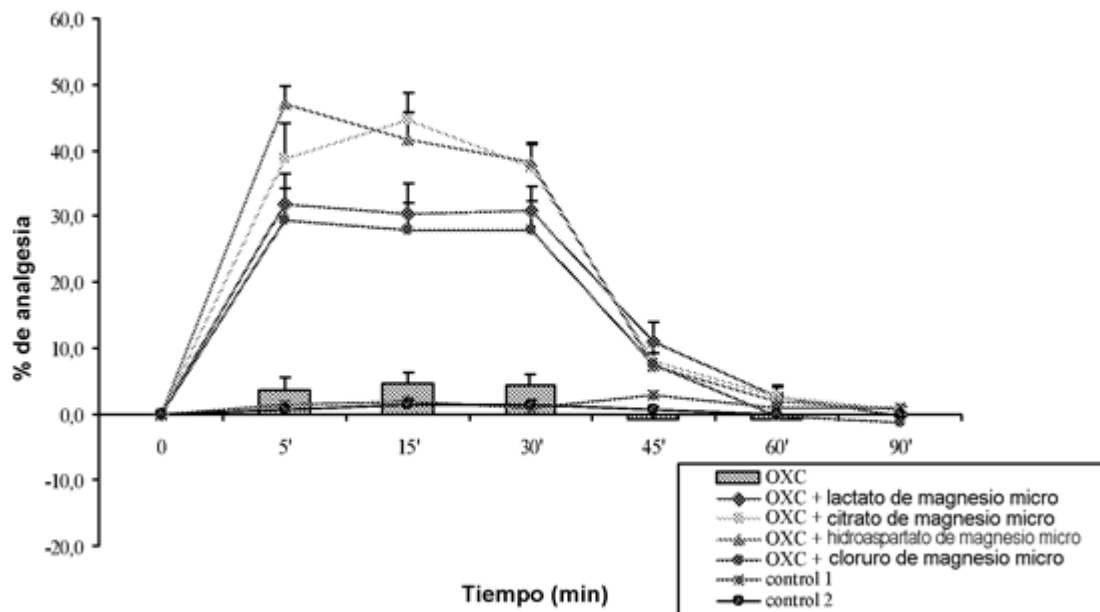
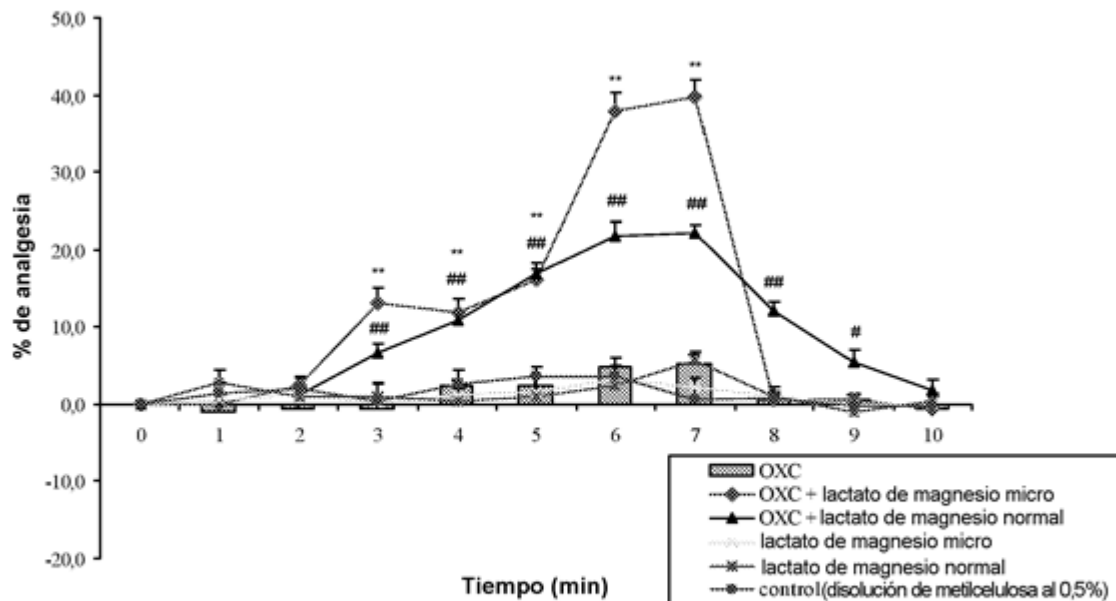


Figura 12:

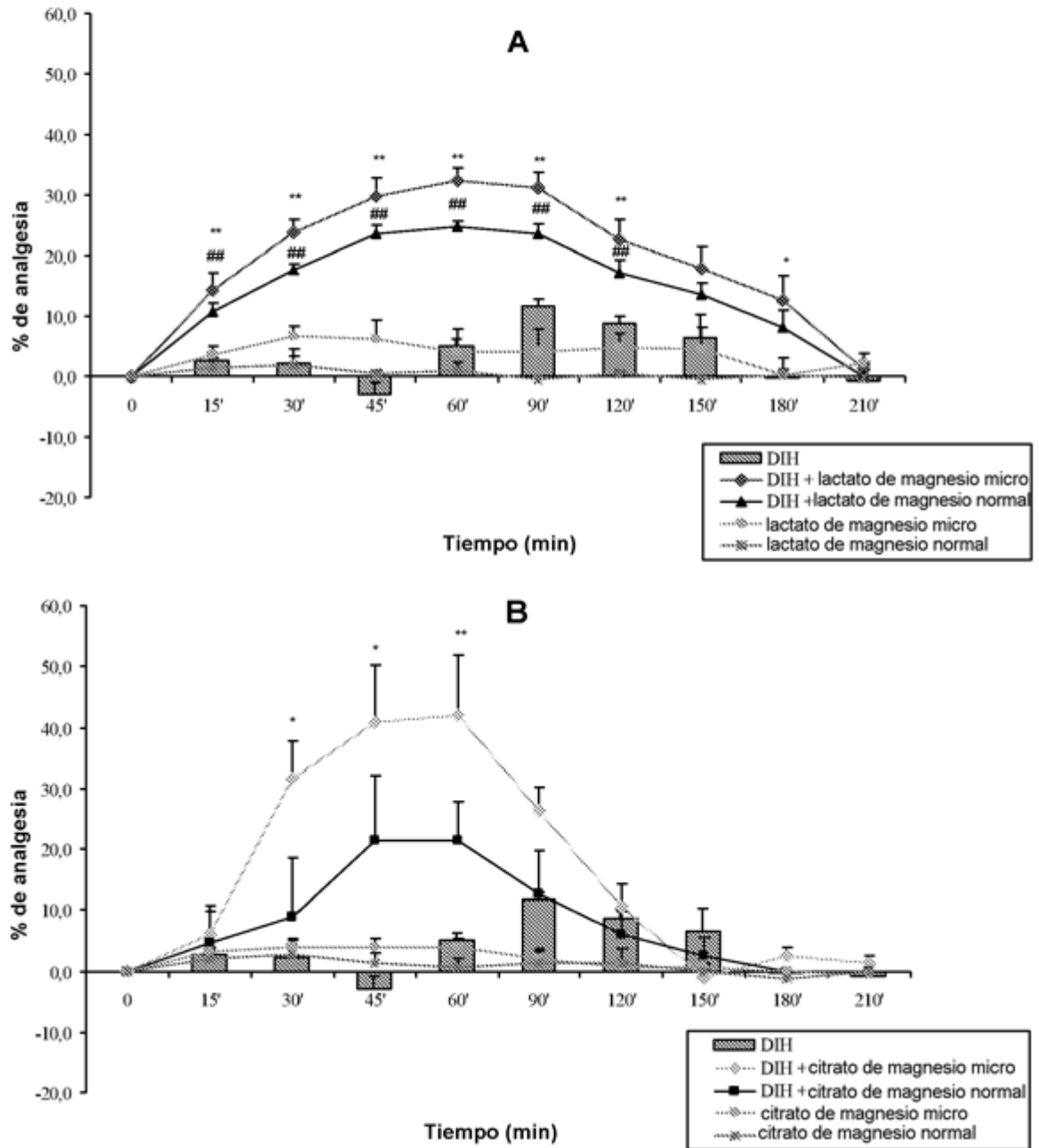


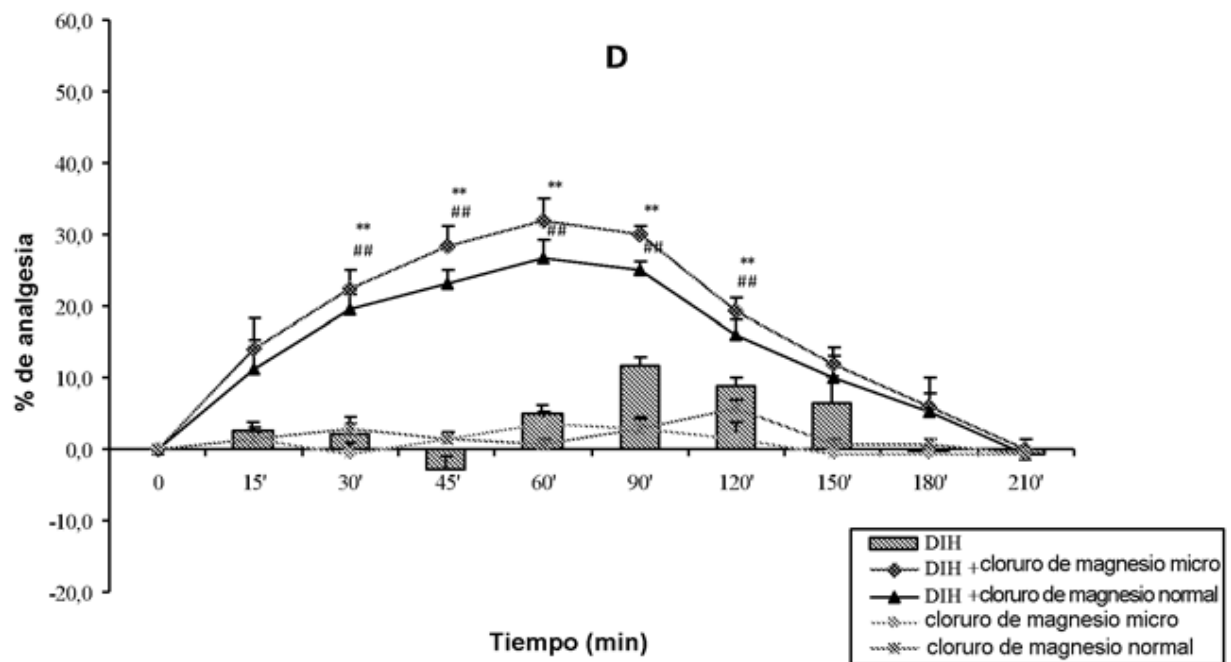
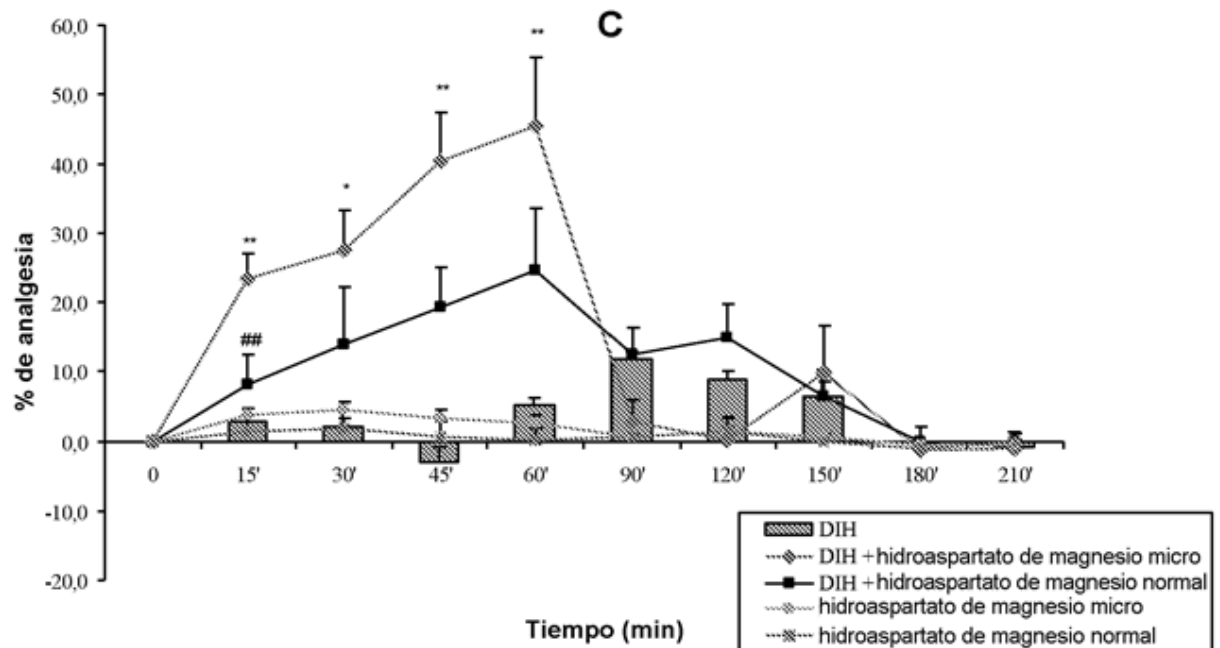
Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ oxycodona frente a oxycodona + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ # $p < 0,05$ oxycodona frente a oxycodona + compuesto de magnesio normal

Figura 13:





Los valores son medias $\pm$ EEM.

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ dihidrocodeína frente a dihidrocodeína + compuesto de magnesio micronizado

$p < 0,01$ dihidrocodeína frente a dihidrocodeína + compuesto de magnesio normal

Figura 14:

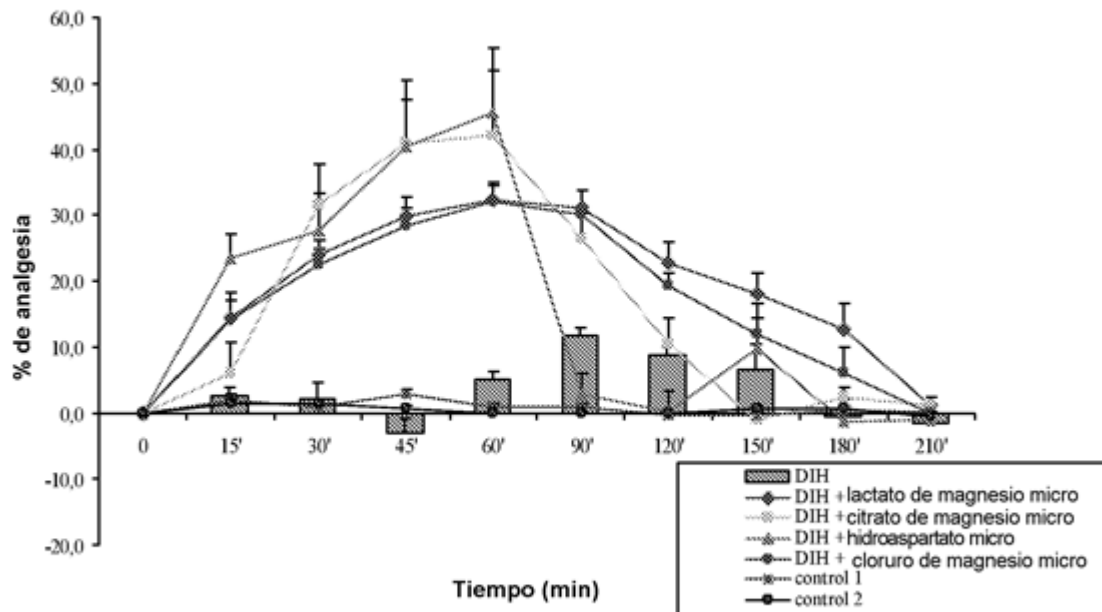
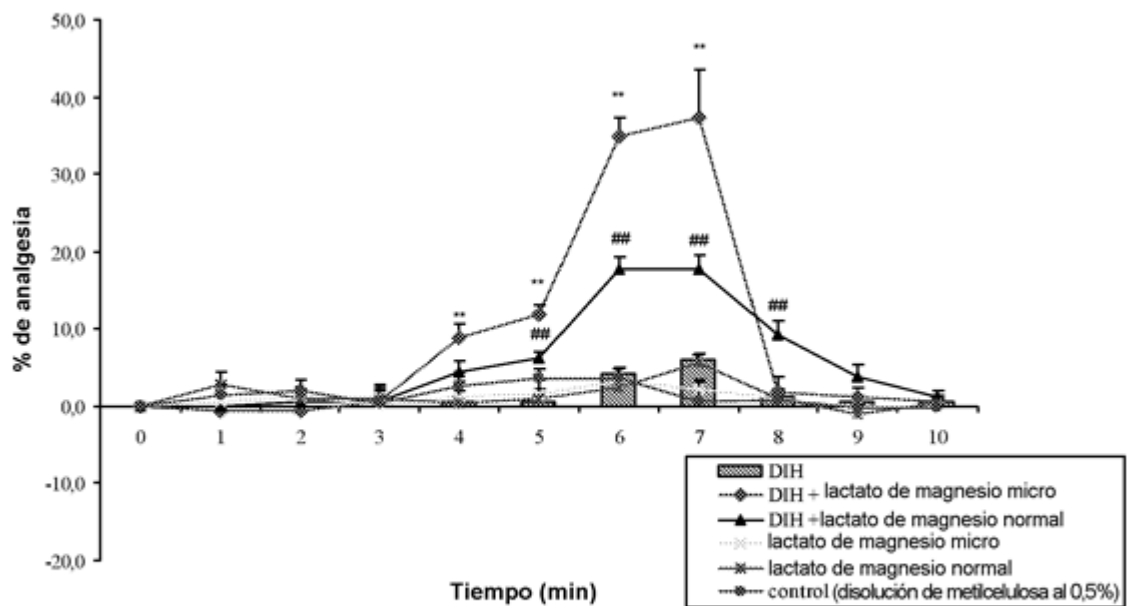


Figura 15:



Los valores son medias $\pm$ EEM.

** p < 0,01 dihidrocodeína frente a dihidrocodeína + compuesto de magnesio micronizado

*** p < 0,01 dihidrocodeína frente a dihidrocodeína + compuesto de magnesio normal