(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 525 952**

(21) Número de solicitud: 201490063

(51) Int. CI.:

A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

14.12.2012

(30) Prioridad:

16.12.2011 MX MX/a/2011/014042

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

02.01.2015

(56) Se remite a la solicitud internacional:

PCT/IB2012/057345

(71) Solicitantes:

LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V. (100.0%)
Andres Bello 45-10 Col. Chapultepec Polanco 11560 - MEXICO D.F. MX

(72) Inventor/es:

SENOSIAIN ARROYO, Héctor y
ARZOLA PANIAGUA, Maria Angélica

(74) Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

(54) Título: **COMBINACIÓN FARMACÉUTICA ANTINEURÍTICA Y COMPOSICIONES**

(57) Resumen:

Combinación farmacéutica antineurítica y composiciones.

La presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas de dos antiepilépticos, así como combinaciones de un antiepiléptico, y vitaminas del complejo B, en donde los antiepilépticos se seleccionan de pregabalina y oxcarbazepina, y las vitaminas se seleccionan de vitamina B1 y vitamina B12. También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichas combinaciones y al uso de dichas composiciones para el tratamiento del dolor neuropático (DN).

ES 2 525 952 A1

DESCRIPCIÓN

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA ANTINEURITICA Y COMPOSICIONES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas de dos antiepilépticos y combinaciones de un antiepiléptico con vitaminas del complejo B, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichas combinaciones, y al uso de dichas composiciones para el tratamiento del dolor neuropático (**DN**).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor incluye una percepción sensorial muy compleja e intransferible, difícil de describir, y aún mas difícil de evaluar o juzgar por una persona externa. En alguna medida, en forma diaria o aislada, nadie ha escapado al dolor, provocando un desorden organizativo mente-cuerpo-espíritu, al que se agrega la conducta del enfermo suscrita por la queja, el alto consumo de medicamentos, la irritabilidad, displacer, pérdida de control de la propia tensión y pensamientos.

El dolor se ha clasificado de varias maneras, ya sea por su temporalidad, por su intensidad, por su. Por su fisiopatología se clasifican en dolor nociceptivo, neuropático y psicogénico.

El dolor neuropático es una enfermedad del sistema nervioso que produce dolor que varia de intensidad y puede ser desde leve, moderado y hasta severo. El dolor neuropático comprende un conjunto de síndromes dolorosos de etiología variada pero que siempre incluye alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no causa dolor, aumento de la sensibilidad), hiperalgesia (sensación de dolor mayor que el experimentado típicamente después de un estímulo nocivo, y se siente en un área más vasta que lo usual), dolor espontáneo o evocado y disestesia (disminución o exageración de la sensibilidad).

Para el tratamiento del dolor se utilizan fármacos del tipo analgésico antiinflamatorios no esteroides, opioides, antiepilépticos, entre otros, sin embargo, para el tratamiento del dolor de origen fisopatológico específicamente para el dolor neuropático (**DN**), sigue existiendo la

necesidad de una composición farmacéutica que atienda este padecimiento eficiente y eficaz con el menor número de efectos adversos.

El tratamiento de **DN** actualmente es atendido con fármacos antidepresivos como amitriptilina, antiepilépticos como gabapentina, oxcarbazepina y pregabalina, o con inhibidores de noradrenalina como duloxetina.

La presente invención ofrece una composición farmacéutica que contiene la combinación sinérgica de antiepiléptico y vitamínico en una proporción tal que presenta menos efectos adversos, debido al uso de dosis menores del compuesto antiepiléptico.

En la presente invención una modalidad preferida de antiepiléptico es pregabalina, un potente antiepiléptico, análogo del ácido gama-aminobutírico, indicado en dolor neuropático periférico y central, epilepsia, trastornos de ansiedad generalizada y fibromialgía. En otra modalidad de la presente invención, se utiliza oxcarbazepina, un derivado de la carbamazepina, el cual es también un potente antiepiléptico y estabilizante del estado de ánimo, utilizado primariamente en el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar. Pregabalina u oxcarbazepina en el estado de la técnica pueden encontrarse también referenciados como antineurítico.

La pregabalina se absorbe rápidamente después de una dosis oral, exhibe picos máximos en plasma a la hora y media con una biodisponibilidad del 90%. No se une a proteínas plasmáticas teniendo un metabolismo mínimo, aproximadamente el 98% se excreta por vía urinaria con una vida media de eliminación de 6.3 horas.

En el tratamiento de epilepsia y desordenes de ansiedad generalizada y dolor neuropático, la dosis habitual o conocida de pregabalina es de 75mg a 600mg por día, divididas 2 a 3 veces al día. En dolor neuropático se sugiere administrar 150mg al inicio, aumentar a 300mg en 3 a 7 días y después de 7 días incrementar a 600mg. En paciente con neuropatía diabética se recomienda un máximo de 300mg.

Pregabalina ha mostrado ser una buena opción en el tratamiento de **DN** a dosis de 300 a 600mg, desafortunadamente una minoría de pacientes se ha visto favorecido debido a que

se abandona el tratamiento por la presencia de reacciones adversas como son: mareo (27-46%), somnolencia (15-25%), temblor de las manos, entre otros.

Para la presente invención se considera el uso de Pregabalina en una dosis de 5mg a 600mg por día administradas de 1 a 3 tomas al día, teniendo en cuenta la experiencia clínica del médico.

Oxcarbazepina es derivado de la carbamazepina a la que se añade un átomo de oxígeno extra en el anillo de dibezazepina. Este cambio ayuda a reducir el efecto adverso en el hígado. Presenta un punto de fusión de 215.5°C y es de poca solubilidad en agua (308mg/L a 25°C).

La oxcarbazepina es rápidamente absorbible oralmente y no presenta interacción con los alimentos. En mono terapia su uso oral inicial es de 600mg por día en dos tomas con un máximo en algunos casos de 2400mg, en niños mayores de 6 años la dosis es de 6mg a 10mg/Kg en dos tomas por día. Se recomienda como fármaco de primera y/o segunda línea, al igual que con otros antiepilépticos los efectos adversos se incrementan con el incremento de dosis.

Para la presente invención se considera el uso de oxcarbazepina en una dosis de 100mg a 2500mg por día, y en una modalidad preferida dosis de 100mg a 1200mg administradas de 1 a 3 tomas al día, teniendo en cuenta la experiencia clínica del médico.

Otro componente de la presente invención es el compuesto vitamínico, que se selecciona de vitamina del complejo B como vitamina B12, vitamina B1 o combinaciones de las mismas.

Vitamina B12 es el nombre generalmente usado para un grupo de compuestos relacionados que contienen cobalto, comúnmente llamados “cobalaminas”, de los cuales cianocobalamina, metilcobalamina e hidroxocobalamina son las principales formas de uso clínico. Para el presente proyecto, se excluye metilcobalamina y en una modalidad se prefiere cianocobalamina o hidroxocobalamina.

La vitamina B12 ayuda a formar ácidos nucleicos, contribuye al funcionamiento normal de los glóbulos rojos y ayuda a mantener las células nerviosas y combatir el dolor neuropático. Es capaz de reducir la alodinia táctil inducida por el ligamiento de los nervios espinales L5 y L6. En el tratamiento de la anemia perniciosa y otras anemias la dosis es de 250mcg a 1000mcg. En caso de afectación neurológica, puede administrarse por vía intramuscular en dosis de 1000 microgramos. Para los casos leves o de carácter preventivo, se siguiere la ingestión de 50mcg a 150mcg.

Para la presente invención se considera el uso de vitamina B12 en una dosis de 50mcg a 1000mcg por día administradas de 1 a 3 tomas al día, teniendo en cuenta la experiencia clínica del médico.

Vitamina B1 es parte de una coenzima que descompone y asimila los carbohidratos. Esta vitamina comprende complejos como tiamina, benfotiamina, acetiamina HCl, bisbentimina, cocarboxilasa, entre otras. Para el presente proyecto, se excluye el uso de benfotiamina y en una modalidad se prefiere tiamina, de preferencia mononitrato o clorhidrato de tiamina.

La Vitamina B1 es componente esencial de los ácidos nucleicos, el ADN y el ARN (los portadores de los genes). Promueve el apetito y normaliza las funciones del sistema nervioso, por lo tanto es indispensable para mantener la integridad funcional de sistema nervioso, cardiovascular y digestivo. La vitamina B1 esta indicada para los padecimientos producidos por un bajo nivel de tiamina (síndromes de deficiencia de tiamina), incluyendo el beriberi y la inflamación de los nervios que están en el exterior del cerebro (neuritis periférica). La tiamina también se utiliza para problemas digestivos, incluyendo la falta de apetito, la colitis ulcerosa y la diarrea crónica. La tiamina se usa también para el tratamiento del SIDA y para fortalecer el sistema inmunológico, para el dolor diabético, las enfermedades cardíacas, el alcoholismo, el envejecimiento, para un tipo de daño cerebral llamado síndrome cerebeloso, para las úlceras bucales, los problemas de la visión como las cataratas y el glaucoma, para los mareos por movimiento y para mejorar el rendimiento deportivo.

La tiamina se administra preferentemente por vía oral, en casos de deficiencia la dosis habitual oral es de 10mg a 50 mg diarios con un máximo de 300mg en dosis única o dividida.

En el tratamiento del síndrome de Wernicke-Korsakoff, se administra desde 500mg hasta 750mg con otras vitaminas tres veces al día por al menos dos días.

Para la presente invención se considera el uso de vitamina B1 en una dosis de 15mg a 750mg por día administradas de 1 a 3 tomas al día, teniendo en cuenta la experiencia clínica del médico.

En general, el tratamiento del dolor neuropático con la combinación de un antiepiléptico y vitaminas B, o bien, con la combinación de dos antiepilépticos, supone una gran ventaja en aquellos pacientes que requieren mantener su capacidad psicomotora, cognoscitiva y estado de alerta (trabajadores, ancianos, entre otros) y podrían además mejorar el desempeño de sus actividades al dosificarse al menos una vez al día. No obstante, la terapia combinada podría generar efectos adversos al usarse más de un fármaco, por lo que no es obvio pensar que la combinación de un antiepiléptico como pregabalina u oxcarbazepina y vitaminas B, o bien, con la combinación de dos antiepilépticos, sean una alternativa de composición farmacéutica para el tratamiento del DN.

El propósito de la presente invención es ofrecer una composición farmacéutica que contiene cualquiera de las combinaciones: a) pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y vitamina B12; b) pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables, vitamina B12 y vitamina B1; c) oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y vitaminas B12; d) oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, vitamina B12 y vitamina B1; y e) oxcarbazepina y pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad preferida se puede presentar una composición con pregabalina, oxcarbazepina y vitaminas.

Tales combinaciones son útiles para tratar el dolor neuropático con menos efectos adversos, donde la dosis del antiepiléptico es de 3 a 5 veces menos que la terapia convencional de 150 a 600mg por día de pregabalina y de 600 mg a 2400 mg por día de oxcarbazepina. Estas combinaciones atienden el DN de manera sinérgica sin los riesgos de los efectos adversos que conllevan una dosis elevada de pregabalina u oxcarbazepina.

En el estado de la técnica, no se localizan documentos publicados que se refieran a las combinaciones: a) pregabalina-vitamina B12; b) pregabalina-vitamina B12-vitamina B1; c) oxcarbazepina y vitaminas B12; d) oxcarbazepina-vitamina B12-vitamina B1; y e) oxcarbazepina-pregabalina para uso en el dolor neuropático.

A continuación se mencionan algunas referencias relevantes y sus diferencias con respecto a la presente invención.

Los documentos Medina-Santillán et al., *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, No. 47, (2004) pp. 109-112 y Medina-Santillán et al. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* No. 47, (2004) pp. 76-79 se refieren al uso de gabapentina y una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 para tratar dolor neuropático. El documento de Mixcoatl-Zecuatl, et al., *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,* Vol. 30, No. 6 (2008) pp. 431-441 menciona el uso de gabapentina o carbamazepina en combinación con benfotiamina o cianocobalamina para tratar dolor neuropático, demostrando que existe una interacción antialodínica.

A diferencia de los documentos anteriores, la presente invención involucra otros antiepilépticos, como son, pregabalina u oxcarbazepina, combinados entre sí o bien, cada uno en combinación con a) vitamina B12 o b) vitamina B12 y vitamina B1. Ninguno de los documentos arriba mencionados describe o sugiere interacción sinérgica en el efecto antialodínico de las combinaciones a) pregabalina + vitamina B12; b) pregabalina + vitamina B12 + vitamina B1; c) oxcarbazepina + vitamina B12; d) oxcarbazepina + vitamina B12 + vitamina B1; y e) oxcarbazepina-pregabalina.

Una nota médica localizada en la página “efisioterapia.net” menciona el tratamiento del dolor neurítico con vitaminas del complejo B (B1, B6 y B12) y pregabalina. Esta referencia carece de soporte científico y sólo se refiere a una sugerencia de tratamiento. No sugiere o describe un efecto sinérgico entre pregabalina + vitamina B12 ó pregabalina + vitamina B1 + vitamina B12.

Un producto farmacéutico comercializado en India y Japón para el tratamiento de dolor neuropático, contiene una composición con pregabalina y metilcobalamina

En la India existen composiciones farmacéuticas de liberación modificada y con pregabalina 75mg, 150mg y 300mg y metilcobalamina 750mg, así como composiciones de liberación

inmediata con pregabalina 75mg, 150mg y 300mg y metilcobalamina con 500mg, 750 mg y 1500mg. En contraste, la presente invención se refiere a las combinaciones sinérgicas entre a) pregabalina + vitamina B12 con excepción de metilcobalamina, y b) pregabalina + vitamina B1 + vitamina B12 con excepción de metilcobalamina y benfotiamina, en donde tales combinaciones presentan menos efectos adversos y mayor eficacia.

Otro producto farmacéutico Nervijen de Laboratorio Jenburkt (India) contiene una composición que incluye pregabalina, metilcobalamina, piridoxina, ácido fólico y benfotiamina. En contraste, la presente invención se refiere a las combinaciones: pregabalina + vitamina B12, y pregabalina + vitamina B12 + vitamina B1 con excepción de benfotiamina, las cuales tienen actividad sinérgica contra el dolor neurítico.

La solicitud WO2010/002517 de Accelerarated Care se refiere a un método de tratamiento de la neuropatía periférica que en ningún momento prevé la administración conjunta de pregabalina y cianocobalamina. Se refiere al uso de un dispositivo para suministrar un estímulo eléctrico y opcionalmente co-administrar alguna sustancia seleccionada de piridoxina, tiamina, vitamina B12, gabapentina, pregabalina, entre otros.

La solicitud WO2009/132119 de Auspex Pharm., comprende el relajante muscular metaxalona y su administración conjunta con alguno de pregabalina, metilcobalamina u oxcarbazepina, para el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos. Este documento no prevé la administración conjunta de pregabalina y vitamina B12, o pregabalina y oxcarbazepina, o vitamina B12 y oxcarbazepina. Además la presente invención no incluye metaxalona.

La solicitud WO2001/012155 de Lipocine Inc. se refiere a composiciones de liberación modificada y métodos de elaboración para mejorar la absorción de fármacos hidrofílicos como pueden ser pregabalina o cianocobalamina. En ningún momento se prevé la administración conjunta del antiepiléptico y el vitamínico.

La solicitud WO2009/046801 de Merck se refiere a una composición que comprende un derivado de tiamina conocido como benfotiamina en conjunto con pregabalina, gabapentina, o carbamazepina, siendo el preferido gabapentina. Se muestra un efecto sinérgico para la combinación benfotiamina+pregabalina y benfotiamina-gabapentina. Este documento no

menciona o sugiere la administración de pregabalina u oxcarbazapina en conjunto con vitamina B1 o vitamina B12 con excepción de benfotiamina, ni la combinación entre estos dos antiepilépticos.

La solicitud WO2009/004082 de Inserm se refiere al uso de una sustancia seleccionada de: taurina, precursor de taurina, metabolito de taurina, derivado de taurina, análogo de taurina o sustancia requerida para biosíntesis de taurina, como la tiamina o la cianocobalamina entre otros, para elaborar un medicamento útil para inhibir los efectos no deseados de un fármaco que induce a altos niveles de GABA extracelular o al incremento de la activación de los receptores GABA. Este documento no contempla la administración conjunta de pregabalina-vitamina B12, oxcarbazepina-vitamina, pregabalina-vitamina B12 - vitamina B1, oxcarbazepina-vitamina B12 - vitamina B12, o pregabalina-oxcarbazepina.

La solicitud WO2009/126931 de Xvasive Inc. describe un método para tratar manías asociadas con el retiro de opioides, que comprende la administración preferentemente de buprenorfina y un segundo fármaco seleccionado de antisicótico, antiepiléptico, canabinoide, entre otros, dentro de los cuales puede seleccionarse oxcarbazepina y pregabalina. Además considera un método para tratar desórdenes bipolares con administración de buprenorfina y otro fármaco como vitamina B12, pregabalina u oxcarbazepina. Este documento no contempla las combinaciones sinérgicas de la presente invención que incluye oxcarbazepina y vitamina B12, o pregabalina y vitamina B12, o pregabalina-oxcarbazepina.

La solicitud WO2004/091578 de Biodelivery Sciences describe un método que comprende introducir una fracción de carga de un fármaco a un liposoma en presencia de un disolvente, donde la fracción de carga de fármaco se selecciona de vitaminas (B1, B6, B12, entre otras), oxcarbazepina, entre otros. No divulga explícitamente la combinación de oxcarbazepina con vitaminas del complejo B o con pregabalina. Tampoco sugiere efecto sinérgico con las combinaciones de la presente invención.

La solicitud WO2008/104996 de Jubilant Organosys se refiere a una tableta comprimida dispersable en agua y el proceso para prepararla. La tableta puede contener una pluralidad de principios activos entre los que se encuentran oxcarbazepina y de manera general vitaminas. No

divulga explícitamente la combinación de pregabalina u oxcarbazepina con vitaminas del complejo B. Tampoco divulga explícitamente la combinación de pregabalina y oxcarbazepina.

La solicitud WO2005048979 de Torrent Pharm. describe una composición de liberación modificada que comprende micro tabletas. Entre la pluralidad de principios activos puede contener oxcarbazepina y vitaminas en general. No divulga explícitamente la combinación de pregabalina u oxcarbazepina con vitaminas del complejo B. Tampoco divulga explícitamente la combinación de pregabalina y oxcarbazepina.

La solicitud estadounidense No. US2010/0087422 de Gosford Centre (Holdings) PTY LTD. se refiere a un método para tratar el déficit de atención empleando uno o más antiepilépticos, sin embargo, no divulga explícitamente la combinación de pregabalina y oxcarbazepina, ni sugiere interacción sinérgica entre principios activos.

El documento de Luszczki, J.J. et al., *Epilepsy Research* Vol. 91 No. 2-3, (2010) pp. 166-175 describe el efecto anticonvulsivo de la interacción de pregabalina con lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato. Este estudio no considera el efecto anti-alodínico de la combinación pregabalina-oxcarbazepina.

El documento de May T.W. et al., *Ther Drug Monit*, Vol. 29 No. 6, (2007), pp. 789-794 se refiere a un estudio donde se determina la concentración sérica de pregabalina en combinación con otros antiepilépticos como oxcarbazepina. Este estudio concluye que la co-medicación tiene un efecto pequeño pero significativo en las concentraciones séricas de pregabalina. Este documento no sugiere interacción sinérgica de la combinación pregabalina-oxcarbazepina en su efecto anti-alodínico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Curso temporal del efecto anti-alodínico producido por la administración oral de la oxcarbazepina a ratas con dolor neuropático. La relación es 50% umbral de retiro contra tiempo. Se nota que la oxcarbazepina aumentó el umbral de retiro de manera dependiente de la dosis lo que se interpretó como efecto anti-alodínico.

Figura 2. Curso temporal del efecto anti-alodínico producido por la administración oral de la pregabalina a ratas con dolor neuropático. La relación es 50% umbral de retiro contra tiempo. Se nota que la pregabalina aumentó el umbral de retiro de manera dependiente de la dosis lo que se interpretó como efecto anti-alodínico.

Figura 3. Curso temporal del efecto anti-alodínico producido por la administración oral de la vitamina B_{12} (cianocobalamina) a ratas con dolor neuropático.

Figura 4. Efecto analgésico de la oxcarbazepina (O) sola, combinada con una dosis de vitamina B_{12} (B_{12}), y combinada con una mezcla de vitamina B_1 y B_{12} (B_1/B_{12}) en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la vitamina B_{12} produce un aumento modesto del efecto analgésico de la oxcarbazepina, mientras que la combinación de oxcarbazepina con vitaminas B_1 y B_{12} aumentan considerablemente el efecto del antiepiléptico. Los datos de oxcarbazepina sola se obtuvieron con el compuesto en forma de cristales, mientras que la combinación se realizó con el compuesto en forma de polvo.

Figura 5. Efecto analgésico de la pregabalina (P) sola, combinada con una dosis de vitamina B_{12} (B_{12}) y combinada con una mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} (B_1/B_{12}) en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la vitamina B_{12} produce un aumento modesto del efecto analgésico de la pregabalina, mientras que la combinación de pregabalina con vitaminas B_1 y B_{12} aumentan considerablemente el efecto del antiepiléptico.

Figura 6. Efecto analgésico de la oxcarbazepina (O) sola, la mezcla de vitaminas B_1/B_{12}, y la combinación de oxcarbazepina con la mezcla de vitaminas B_1/B_{12} en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la combinación de oxcarbazepina y vitaminas B_1/B_{12} produce una potenciación del efecto analgésico comparado con el efecto individual de los fármacos.

Figura 7. Efecto analgésico de la pregabalina (P) sola, la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} y la combinación de pregabalina con la mezcla de vitaminas B_1/B_{12} en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la combinación de pregabalina y vitaminas B_1/B_{12} produce una potenciación del efecto analgésico comparado con el efecto individual de los fármacos.

Figura 8. Efecto analgésico de la oxcarbazepina (O) sola y combinada con la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la combinación de oxcarbazepina y vitaminas B_1/B_{12} produce una potenciación del efecto analgésico que se observa como un desplazamiento a la derecha en la curva dosis-respuesta. El efecto está representado como el porcentaje de máximo efecto posible (MEP).

Figura 9. Efecto analgésico de la pregabalina (P) sola y combinada con la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} en ratas sometidas a la ligadura de los nervios espinales L5/L6. Se observa que la combinación de pregabalina y vitaminas B_1/B_{12} produce una potenciación del efecto analgésico que se observa como un desplazamiento a la derecha en la curva dosis-respuesta. El efecto está representado como el porcentaje de máximo efecto posible (MEP).

Figura 10. Isobolograma que muestra la interacción sinérgica producida por la co-administración oral de la oxcarbazepina y pregabalina a ratas con dolor neuropático.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención exhibe una novedosa combinación de un antiepiléptico y un vitamínico para tratar padecimientos relacionados con dolor neuropático, de tal manera que actúen de manera sinérgica, pronta y sostenida, exhibiendo también composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de tales principios activos, y un kit de partes que incluye tal combinación.

La presente invención también se refiere a una novedosa combinación sinérgica de dos antiepilépticos para tratar padecimientos relacionados con dolor neuropático, así como composiciones farmacéuticas que contiene dicha combinación, y un kit de partes que incluye tal combinación.

Una modalidad de la presente invención consiste en una combinación farmacéutica que contiene a) pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y Vitamina B12 ó b) pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables, Vitamina B12 y Vitamina B1. En una

modalidad preferida, la vitamina B12 no incluye metilcobalamina y la vitamina B1 no incluye benfotiamina. De manera preferente, la vitamina B12 consiste esencialmente en cianocobalamina o sus sales farmacéuticamente aceptables y la vitamina B1 consiste esencialmente en tiamina o sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a composiciones que contienen dicha combinación, y un kit de partes que incluye tal combinación, en donde el uso de dosis menores de pregabalina en comparación con el uso de dosis estándar mejora el efecto terapéutico, con menos efectos adversos.

Otra modalidad de la presente invención consiste en una combinación farmacéutica que contiene a) oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Vitamina B12, o bien b) oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, Vitamina B12 y Vitamina B1. En una modalidad preferida, la vitamina B12 no incluye metilcobalamina y la vitamina B1 no incluye benfotiamina. De manera preferente, la vitamina B12 consiste esencialmente en cianocobalamina o sus sales farmacéuticamente aceptables y la vitamina B1 consiste esencialmente en tiamina o sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a composiciones que contienen dicha combinación, y un kit de partes que incluye tal combinación, en donde el uso de dosis menores de oxcarbazepina en comparación con el uso de dosis estándar mejora el efecto terapéutico, con menos efectos adversos.

Otra modalidad preferida de la presente invención consiste en una composición farmacéutica que contiene la combinación de pregabalina y oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones que contienen dicha combinación, y un kit de partes que incluye tal combinación, en donde el uso de una dosis menor de pregabalina u oxcarbazepina, en comparación con el uso de dosis habitual, mejora el efecto terapéutico, con menos efectos adversos.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCIÓN

El tratamiento de DN es de etiología muy diversa. Actualmente es tratado con fármacos antidepresivos, antiepilépticos o inhibidores de noradrenalina y sus combinaciones, sin embargo por la presencia de efectos adversos, muchas veces la terapia es abandonada.

Por lo anterior no es evidente pensar como terapia de primera elección para el DN el uso de una composición farmacéutica que contenga la combinación de un antiepiléptico como pregabalina u oxcarbazepina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vitamínico. Tampoco es evidente utilizar la combinación de estos dos antiepilépticos para el tratamiento del DN. Sin embargo, en forma sorprendente, la presente invención exhibe interacciones sinérgicas de los dos antiepilépticos y del antiepiléptico con vitamina B12, o bien, con vitamina B12 y vitamina B1, en donde el uso de dosis menores de pregabalina u oxcarbazepina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en comparación con el uso de dosis estándar actualmente utilizada, mejora el efecto terapéutico con la posibilidad de menos efectos adversos, permitiendo también mayor seguridad de continuidad de tratamiento.

Las combinaciones y composiciones de la presente invención presentan las siguientes ventajas:

- Ofrecen un efecto terapéutico sinérgico para tratar y/o prevenir desordenes causados, mediados y/o propagados por lesiones, disfunciones, compresión y perturbación transitoria del sistema neuronal
- Eficacia mantenida a largo plazo.
- Son combinaciones sinérgicas con elevado perfil de seguridad, lo que permite su administración por un período más largo.
- Formulación de baja dosis de pregabalina u oxcarbazepina para disminuir los efectos adversos sin comprometer el efecto terapéutico de atender el dolor neuropático.
- Menor incidencia de reacciones adversas evitando el desapego al tratamiento.
- Reducción significativa de los posibles efectos adversos provocados por el tratamiento con pregabalina u oxcarbazepina como puede ser la somnolencia, disminución de la fertilidad, cansancio, nauseas, estado de ánimo exaltado, dificultad para concentrarse o prestar atención, debilidad, visión borrosa, temblores de extremidades (en el caso de oxcarbazepina), entre otros.
- Al administrar una baja dosis del antiepiléptico se disminuyen las posibilidades de causar hiperhomocisteinemia que a su vez, esta asociada con daño cardiovascular.
- Entre los principios activos no existe interacción farmacocinética.
- La presente invención es una opción recomendable en la terapia de primera instancia para el tratamiento del dolor neuropático dada su seguridad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una combinación de un antiepiléptico y vitamínicos, una composición que contiene dicha combinación y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, así como a un kit de partes que incluye tal combinación. La combinación de la presente invención demostró ser útil y sinérgica en el tratamiento del dolor neuropático.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a una combinación de oxcarbazepina y pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables. También se refiere a una composición farmacéutica que contiene dicha combinación y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, así como un kit de partes que incluye tal combinación. Esta combinación también demostró ser útil y sinérgica en el tratamiento del dolor neuropático.

Se evaluó el efecto anti-alodínico de la administración oral de pregabalina, oxcarbazepina y cianocobalamina sin combinar, y posteriormente se realizó un estudio de la interacción analgésica entre a) pregabalina y vitamina B12; b) pregabalina con vitamina B12 y B1; c) oxcarbazepina y vitamina B12; d) oxcarbazepina con vitamina B12 y B1; y e) oxcarbazepina-pregabalina, en el alivio del dolor neurítico en la rata.

Se utilizaron ratas Wistar hembra de 6 semanas de edad y de 140-160 g de peso corporal. Cada rata se evaluó una sola vez y se sacrificó. En todos los experimentos se siguieron las Guías para el estudio del dolor en animales (Zimmermann, 1983).

Las ratas se anestesiaron de manera intraperitoneal con una mezcla de ketamina/xilazina (45 y 12 mg/kg, respectivamente). Se realizó una incisión parcial en el área lumbar transversa izquierda para aislar y ligar los nervios espinales izquierdos L5 y L6 con una sutura de seda 6-0. La ligadura se realizó próxima a la formación del nervio ciático y de manera distal al ganglio de raíz dorsal. Posteriormente, se suturó la herida. Después de 12 días de realizada la cirugía se realizaron las pruebas conductuales.

Para la determinación de la alodinia táctil, las ratas se colocaron en cajas de plástico individual con un fondo de malla metálica de acero inoxidable durante 30 minutos para su ambientación. La prueba de umbral táctil se basa en inducir el retiro de la pata izquierda del animal a estímulos mecánicos ligeros. Se estimuló la pata por medio de la aplicación mecánica usando diferentes filamentos de von Frey con un rango de 2.36 g a 6.65 g. Entre más delgado es el grosor del filamento menos fuerza se aplica y viceversa. Para estimular la pata del animal se comenzó con el filamento intermedio (3.41 g). El levantamiento de la pata izquierda en diez segundos se tomó como una respuesta positiva y se aplicó un estímulo con un filamento de menor calibre. Si el animal no retiró la pata se tomó como una respuesta negativa y se aplicó un estímulo mayor con el siguiente filamento hasta que el animal respondió.

Una vez que hubo un cambio en la respuesta, ya sea positiva o negativa, se llevó a cabo la estimulación otras 4 veces, tomando una serie de 6 patrones de respuestas positivas y negativas (Chaplan et al., 1994). Los patrones de respuestas se tabularon y el 50% de umbral de respuesta se calculó utilizando la fórmula de Dixon (1980).

De los datos obtenidos se realizaron gráficas del 50% de umbral de retiro (g) en función del tiempo (h).

$$\textbf{50\% Umbral de retiro (g)} = (10^{[Xf + K\delta]})/10{,}000$$

Donde:

Xf: es el valor del último filamento de von Frey utilizado (unidades log)

K: es el factor de corrección basado en valor tabulado de respuestas positivas y negativas

δ: es la diferencia de promedio entre estímulos (unidades log)

De los datos del 50% del umbral de retiro se construyeron gráficas de barras y curvas dosis respuesta del % de efecto antialodínico representado como el % del máximo efecto posible (%MEP) utilizando la siguiente fórmula:

%MEP = [(ABC fármaco - ABC vehículo / (ABC sham - ABC vehículo)] x 100

Para demostrar una posible potenciación analgésica con los dos antiepilépticos en combinación con vitaminas B_1 y B_{12} se realizaron curvas dosis–respuesta de cada agente

individual y de la combinación de estos con la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} (en una dosis fija de 300 y 3 mg/kg, respectivamente). En ambas curvas se el valor de la DE_{50}. El desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la izquierda y el aumento del efecto analgésico con las vitaminas con respecto a los antiepilépticos individuales se consideraron indicativo de potenciación analgésica.

La administración oral de oxcarbazepina (30-300 mg/kg) aumentó el umbral de retiro de manera significativa lo que se interpretó como un efecto anti-alodínico **(Fig. 1).** El efecto analgésico anti-alodínico máximo se observó aproximadamente a las 3 horas y decayó gradualmente a las 8 horas. Sin embargo, con la dosis mayor (300 mg/kg) el efecto se mantuvo hasta por 24 horas. A esta dosis se observó incoordinación motora que inició a las 2 horas despues de la administración y que se mantuvo hasta las 8 horas.
La administración oral de pregabalina (0.3-30 mg/kg) aumentó el umbral de retiro de manera significativa lo que se interpretó como un efecto anti-alodínico **(Fig. 2).** El efecto analgésico anti-alodínico máximo se observó aproximadamente a las 2 horas y decayó gradualmente a las 8 horas. A las 24 horas ya no se observó el efecto analgésico. Con la dosis mayor (30 mg/kg) se observó incoordinación motora entre 1 y 7 horas mientras que con la dosis de 10 mg/kg se observó entre 3 y 4 horas después de la administración.

La administración oral de vitamina B_{12} (0.06-6 mg/kg) aumentó el umbral de retiro de manera significativa lo que se interpretó como un efecto anti-alodínico (Fig. 3). El efecto anti-alodínico máximo se observó aproximadamente a las 3 horas y decayó gradualmente a las 6 horas. A las 8 horas ya no se observó el efecto analgésico. Se nota que la vitamina B_{12} aumentó el umbral de retiro de manera dependiente de la dosis lo que se interpretó como efecto anti-alodínico.

Con estas curvas se calculó la DE_{50} de la oxcarbazepina y pregabalina que fueron 78.8 y 3.3 mg/kg, respectivamente.

Como un primer paso para tratar de demostrar una potenciación analgésica, se administró la DE_{50} de los antiepilépticos solos y la vitamina B_{12} o la combinación de las vitaminas B_1 y B_{12}. La administración de la vitamina B_{12} produjo un aumento muy pequeño del efecto de los antiepilépticos. En marcado contraste, la mezcla de las vitaminas B_1 y B_{12} aumentó

significativamente el efecto de oxcarbazepina o pregabalina **(Fig. 4 y 5)**. Con base en estos datos se decidió utilizar la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} en estudios posteriores.

La administración de la mezcla de vitaminas (300 mg/kg de B_1 y 3 mg/kg de B_{12}) produjo un efecto anti-alodínico menor al obtenido con las DE_{50} de oxcarbazepina **(Fig. 6)** o pregabalina **(Fig. 7).** En contraste, la mezcla de las vitaminas B_1 y B_{12} aumentó significativamente el efecto de oxcarbazepina o pregabalina **(Fig.6 y 7).**

Posterior a estas curvas se realizaron las curvas dosis-respuesta de los dos antiepilépticos en presencia de una dosis fija de la mezcla de vitaminas. Las dosis utilizadas de oxcarbazepina fueron 10, 78.8, 100 y 150 mg/kg mientras que las de pregabalina fueron 0.3, 1, 2 y 3.3 mg/kg. En ambos casos se combinaron con una dosis fija de la mezcla de vitaminas (300 mg/kg de B_1 y 3 mg/kg de B_{12}). Con los dos antiepilépticos se observó un desplazamiento a la izquierda en la curva dosis-respuesta **(Fig. 8 y 9)**. Las DE_{50} de las combinaciones fueron menores (51.87 + 9.8 y 0.85 + 0.2 mg /kg) que las de los antiepilépticos solos (78.8 y 3.3 mg/kg para oxcarbazepina y pregabalina, respectivamente). Además, se observó un aumento del efecto analgésico en ambos casos. La mejor potenciación se dio con la combinación de pregabalina y la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12}.

Estos datos sugieren que la combinación de oxcarbazepina o pregabalina y la mezcla de vitaminas B_1 y B_{12} producen una potenciación analgésica. Esto implica que se requieren dosis significativamente más pequeñas para alcanzar el mismo nivel del efecto lo que podría reducir de manera importante los efectos adversos de estos dos antiepilépticos. Particularmente, la combinación de pregabalina y vitaminas resultó la más efectiva para aliviar el dolor neuropático en la rata. Dado que el modelo de ligadura de nervios espinales L5/L6 es predictivo de lo que sucede en el ser humano, los datos sugieren que estas dos combinaciones pudieran ser útiles para el tratamiento del dolor neuropático en el ser humano.

La figura 10, muestra que el punto de interacción entre oxcarbazepina y pregabalina, está por debajo de la línea isobolo o línea de aditividad, lo que indica la existencia de un efecto sinérgico; la línea isobolo se construye a partir de la representación en cada uno de los ejes de la gráfica de las dosis efectivas de oxcarbazepina y pregabalina.

Los datos anteriores indican y exhiben que las novedosas combinaciones de a) pregabalina y vitamina B_{12}; b) pregabalina y vitamina B_{12} y B_1; c) oxcarbazepina y vitamina B_{12}; oxcarbazepina y vitamina B_{12} y B_1; y e) oxcarbazepina-pregabalina, producen un efecto sinérgico y son útiles para el tratamiento del dolor neuropático (sinergia analgésica). Esto implica que se requieren dosis menores, lo que podría reducir de manera importante los efectos adversos de estos dos anticonvulsivos.

Formulación de Composiciones Farmacéuticas

La presente invención abarca la preparación y uso de composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones a) pregabalina y vitamina B_{12}; b) pregabalina y vitamina B_{12} y B_1; c) oxcarbazepina y vitamina B_{12}; oxcarbazepina y vitamina B_{12} y B_1; y e) oxcarbazepina-pregabalina; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones se pueden presentar en una forma de administración oral, enteral, parenteral, tópica, bucal, intranasal, oftalmológica, intratecal u otra ruta de administración. También se pueden elaborar formulaciones de liberación controlada o sostenida.

Una formulación de una composición farmacéutica de la presente invención puede preparase en forma de comprimido, solución, suspensión, polvo, cápsulas, gránulos, microesferas, microcápsulas, emulsión u otros sistemas de partículas esféricas o no esféricas.

Los comprimidos o tabletas pueden elaborarse moldeando o comprimiendo los ingredientes activos con aglutinantes, lubricantes, granulantes, tensoactivos, desintegrantes, diluentes, y otros excipientes. Dentro de los agentes dispersantes se encuentran almidón, glicolato de almidón sódico, etc. Como tensoactivo se puede utilizar por ejemplo lauril sulfato de sodio. Como diluentes se pueden utilizar carbonatos, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, fosfato de sodio. Como agentes granulantes y desintegrantes se pueden utilizar almidón, ácido algínico. Como agentes aglutinantes se pueden utilizar gelatina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, HPMC y HPC, por ejemplo. Como agentes lubricantes se pueden emplear estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, etc. Las tabletas pueden o no estar cubiertas y pueden incluir además agentes endulcorantes, saborizantes, colorantes, conservadores, etc.

Las cápsulas que contienen la combinación de la presente invención pueden ser cápsulas duras o blandas, por ejemplo, de gelatina y pueden tener un diluente sólido como carbonato de calcio, fosfato de sodio o caolín, o bien, un medio oleoso como aceite o parafina líquida.

Las formulaciones líquidas en solución y suspensión pueden prepararse empleando vehículos acuosos u no acuosos. Como vehículos acuosos pueden utilizarse agua y solución isotónica salina. Como vehículos no acuosos pueden utilizarse aceites vegetales, ésteres oleosos, alcohol etílico, parafina líquida, aceites minerales, etc. Las suspensiones además pueden incluir agentes emulsificantes, dispersantes, humectantes, conservadores, sales, saborizantes, amortiguadores, colorantes, etc.

Las formulaciones en polvo o gránulos pueden estar adaptados para administrarse directamente al paciente, o bien, en forma de tabletas o como relleno de cápsulas, o bien para preparar una suspensión.

Las formulaciones en emulsión pueden prepararse empleando como fase oleosa aceite vegetal, aceite mineral o una combinación de éstos. También puede incluir agentes emulsificantes como goma de acacia o de tragacanto y ésteres, así como agentes endulcorantes y saborizantes.

Las formulaciones de la presente invención también pueden estar adaptadas para administración rectal, por ejemplo, mediante supositorios o soluciones para irrigación.

Las formulaciones que contienen la presente combinación farmacéutica también se pueden estar adaptadas para administración parenteral, como soluciones o suspensiones inyectables, empleando disolventes o diluentes como agua, 1,3-butanodiol, solución de cloruro de sodio.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica pueden incluir preparaciones líquidas, emulsiones, soluciones o suspensiones.

La presente combinación farmacéutica también se puede formular en un estuche o kit de partes en la forma de dos o tres unidades separadas de los componentes, es decir, los principios activos se encuentran en diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, un principio activo se encuentra en una primera forma farmacéutica (cápsula, tableta, solución, suspensión, gránulos, emulsión, comprimido, polvo, sistema de partículas o micropartículas, etc.) y el otro principio activo en una segunda forma farmacéutica (cápsula, tableta, comprimido, solución, suspensión, gránulos, emulsión, polvo, sistema de partículas o micropartículas, etc.).

Dosis

Para las combinaciones de anticonvulsivo con vitamínico, la pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se encuentra en un rango de 5 mg a 600 mg, cianocobalamina se encuentra en un rango de 0.1 mg a 10 mg, tiamina se encuentra en un rango de 15 mg a 250 mg y oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables se encuentra en un rango de 600 mg a 2400 mg.

Para las combinaciones de pregabalina y oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables, la pregabalina se encuentra en un rango de 5 a 600 mg y la oxcarbazepina en un rango de 600 a 2400 mg.

Gracias a la efectividad de las combinaciones sinérgicas, se pueden emplear dosis menores de hasta una tercera o quinta parte menor a las dosis habituales.

Ejemplos

La invención será descrita a continuación con referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan solamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 150 mg de pregabalina, 1 mg de cianocobalamina y 50 mg de mononitrato de tiamina se mezcló con estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, fosfato dibásico de calcio, celulosa microcristalina, HPMC, dióxido de titanio y lactosa. La mezcla se colocó en una cápsula.

Ejemplo 2

Una mezcla de 300 mg de pregabalina y 1 mg de cianocobalamina y 50 mg de mononitrato de tiamina se mezcló con estearato de magnesio, fosfato dibásico de calcio, celulosa microcristalina, HPMC y lactosa. La mezcla se colocó en una cápsula.

Ejemplo 3

Una mezcla de 300 mg de oxcarbazepina, 1 mg de cianocobalamina y 50 mg de clorhidrato de tiamina se mezcló con estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, fosfato dibásico de calcio, celulosa microcristalina, HPMC, dióxido de titanio y lactosa. La mezcla se colocó en una cápsula.

Ejemplo 4

Una mezcla de 600 mg de oxcarbazepina y 1 mg de cianocobalamina se combinó con talco y alcohol y se formaron gránulos mediante secado del disolvente. Los gránulos obtenidos se comprimieron para formar tabletas o se usaron para llenar cápsulas.

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización, caracterizada porque comprende:

a) un antiepiléptico seleccionado de pregabalina u oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

b) Vitaminas seleccionadas de: i) vitamina B12 o ii) vitamina B1 y B12, con excepción de metilcobalamina y benfotiamina.

2. Una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización, caracterizada porque comprende:

a) un antiepiléptico seleccionado de pregabalina u oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

b) Vitaminas seleccionadas de: i) vitamina B12 o ii) vitamina B1 y B12; en donde la vitamina B1 comprende clorhidrato o mononitrato de tiamina y la vitamina B12 comprende cianocobalamina o hidroxocobalamina.

3. Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo caracterizada porque comprende: a) un antiepiléptico seleccionado de pregabalina u oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) vitamínicos seleccionados de i) vitamina B12 o ii) vitamina B1 y B12, con excepción de metilcobalamina y benfotiamina.

4. Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo caracterizada porque comprende: a) un antiepiléptico seleccionado de pregabalina u oxcarbazepina o sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) vitamínicos seleccionados de i) vitamina B12 y ii) vitamina B1 y B12, en donde la Vitamina B1 comprende clorhidrato o mononitrato de tiamina y la Vitamina B12 comprende cianocobalamina; y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4 caracterizada porque se encuentra en forma de suspensión, comprimido, tableta, granulado, polvo, emulsión, solución, cápsula, sistema de partículas y micropartículas.

6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 caracterizada porque la Vitamina B1 se encuentra en un rango desde 15mg hasta 750mg y la Vitamina B12 se encuentra en un rango desde 50 mcg a 1000 mcg.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 caracterizada porque la pregabalina se encuentra en un rango desde 5mg hasta 600 mg, y la oxcarbazepina se encuentra en un rango desde 100mg a 2500mg.

8. El uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 para la preparación de un medicamento útil para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización

9. El uso de la combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de un medicamento útil para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización.

10. La combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que el anticonvulsionante se encuentra en una primera forma farmacéutica seleccionada de cápsula, tableta, comprimido, solución, suspensión, polvo, gránulos, emulsión y sistema de partículas y micropartículas y el vitamínico se encuentra en una segunda forma farmacéutica seleccionada de cápsula, tableta, solución, comprimido, suspensión, polvo, gránulos, emulsión y sistema de partículas o micropartículas.

11. Un kit de partes que comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la forma de dos o tres unidades separadas de los componentes.

12. El uso de la combinación farmacéutica según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento útil para tratar y/o prevenir dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización.

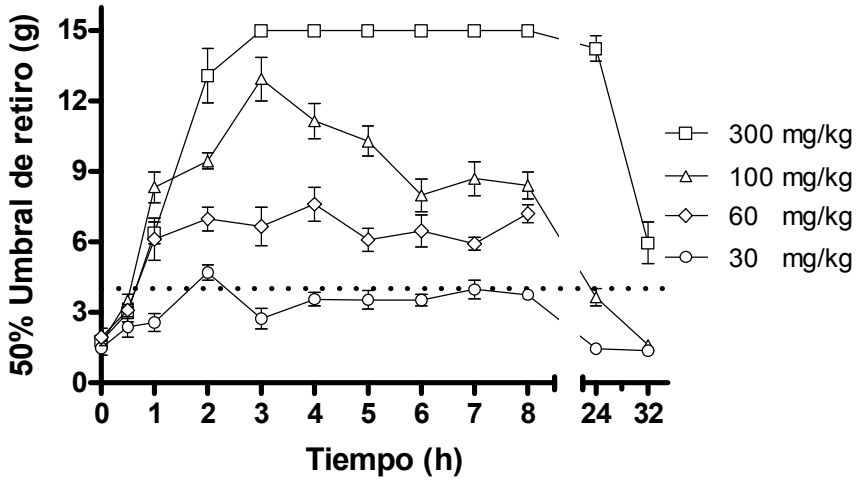


FIGURA 1

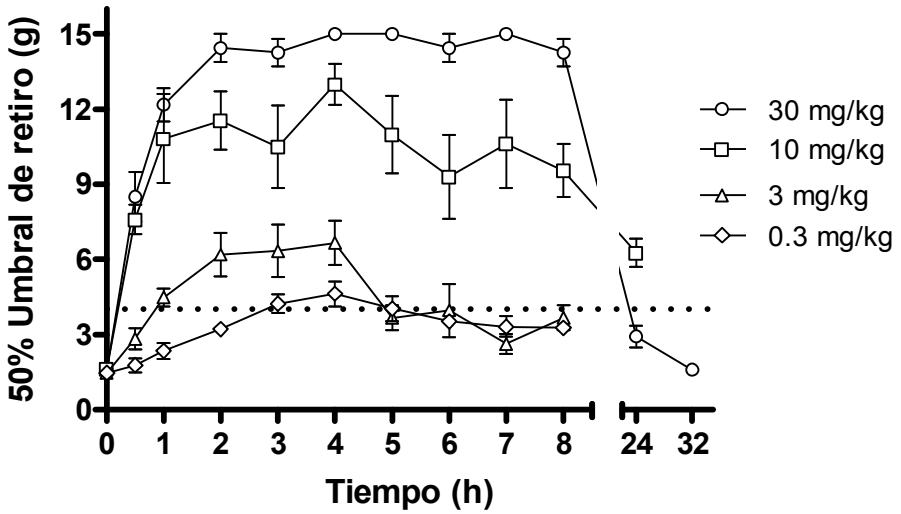


FIGURA 2

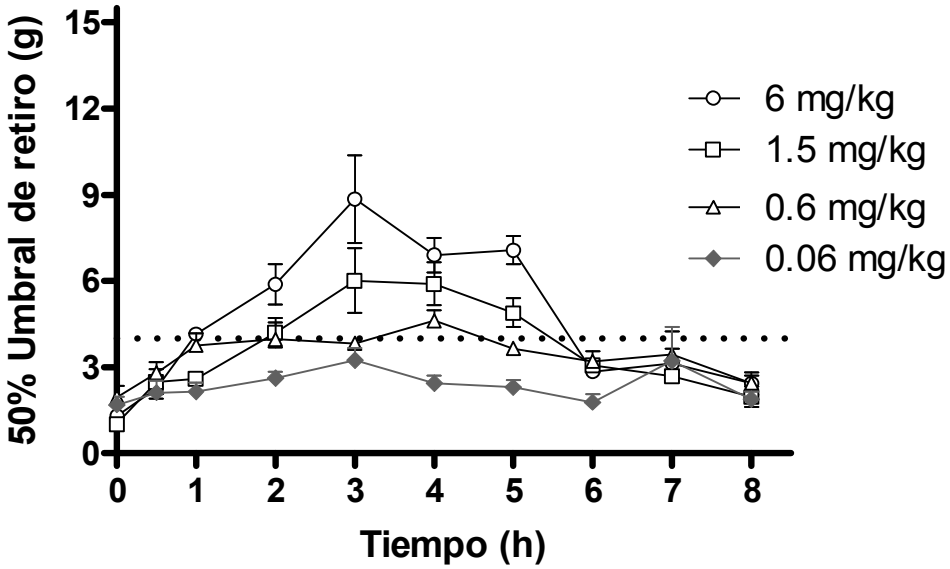


FIGURA 3

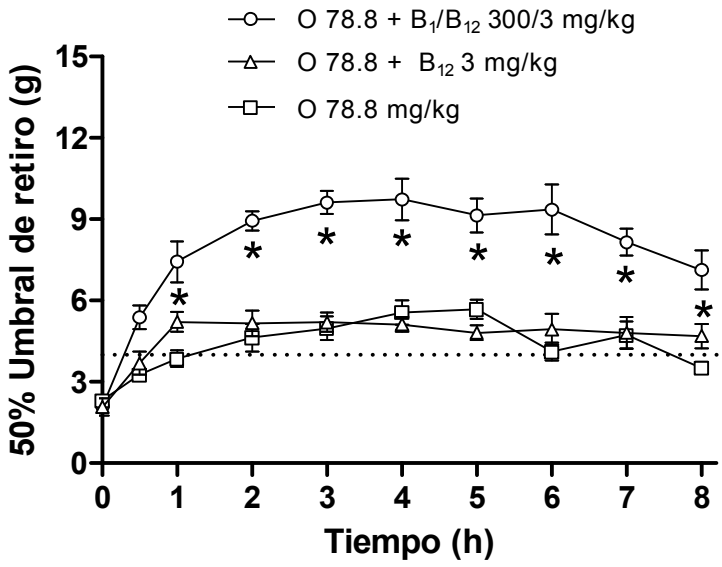


FIGURA 4

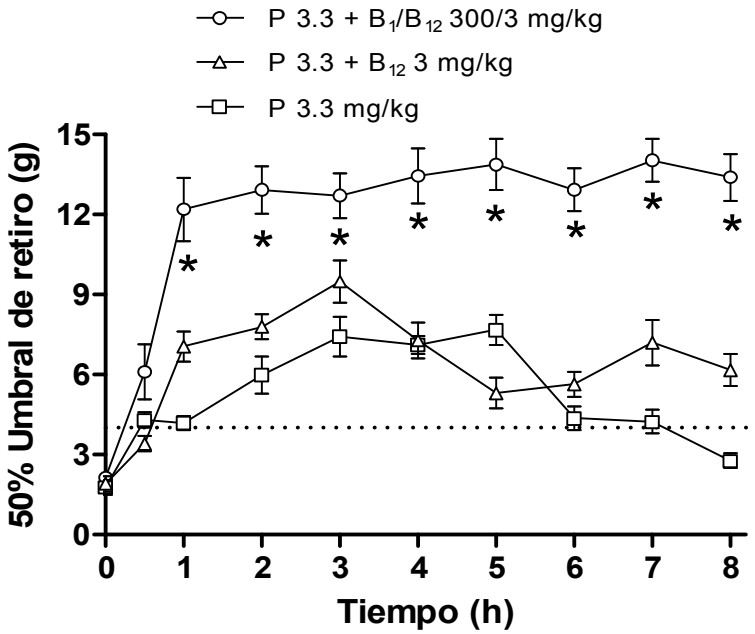


FIGURA 5

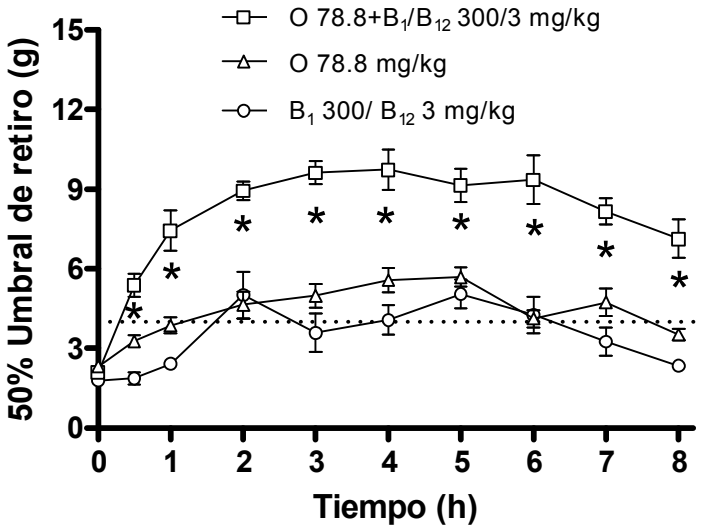


FIGURA 6

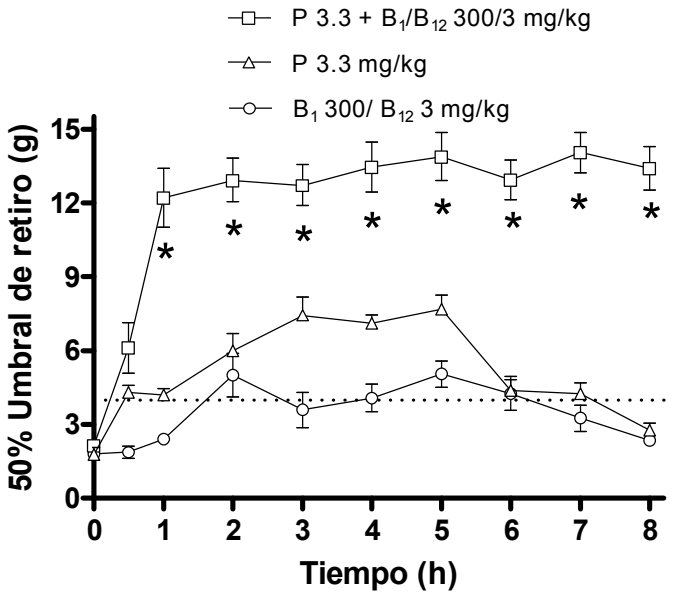


FIGURA 7

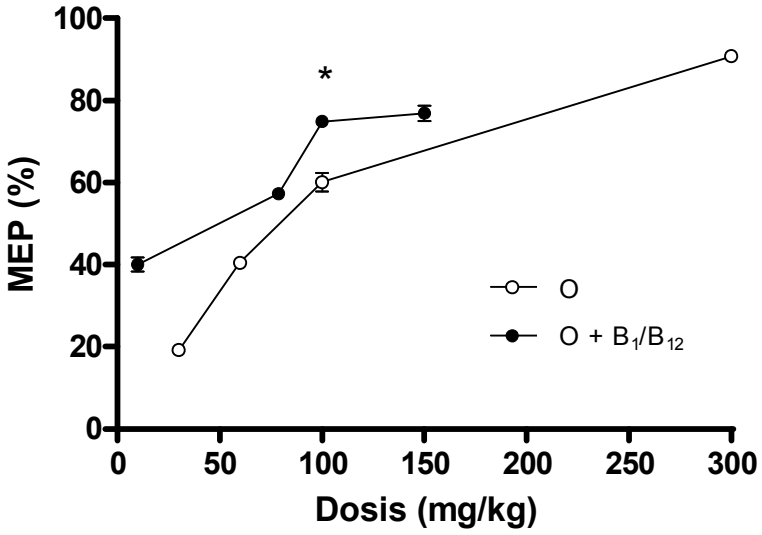


FIGURA 8

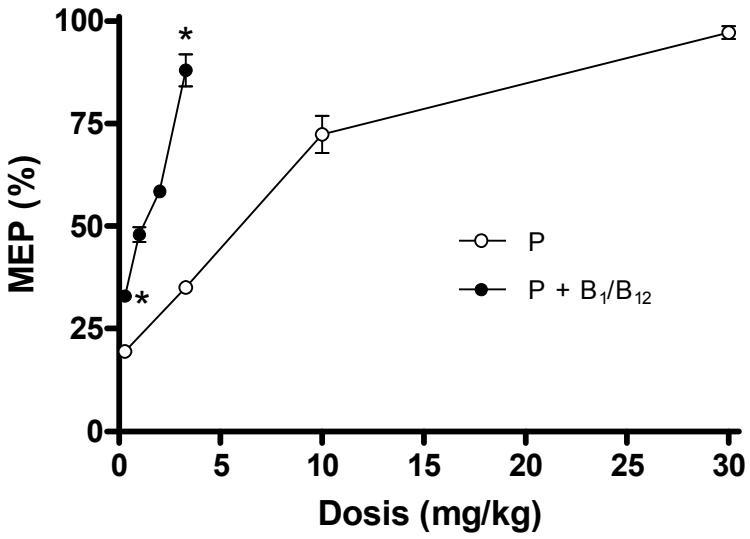


FIGURA 9

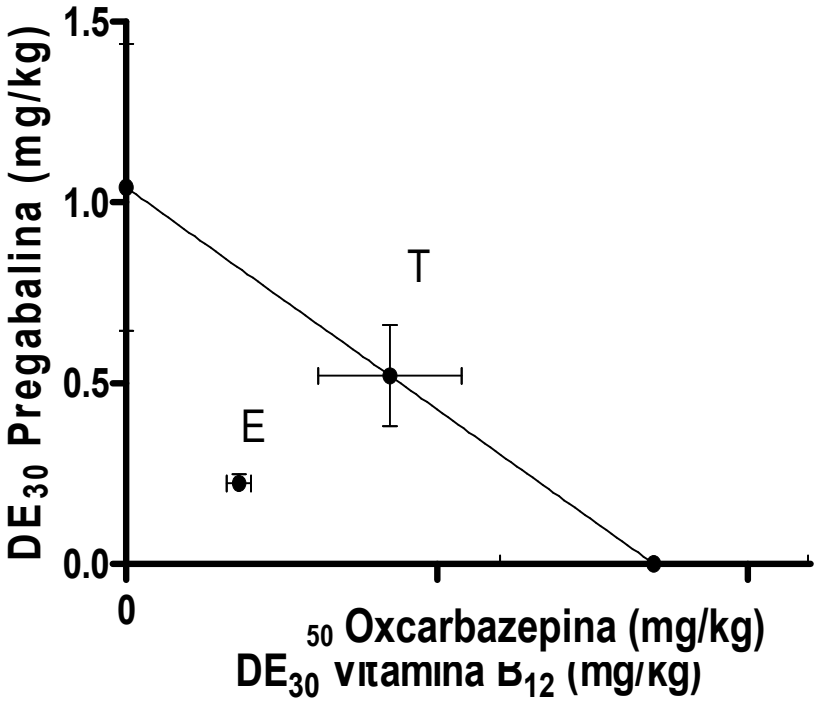

1.5
1.0
0.5
0.0
0
T
E
DE30 Pregabalina (mg/kg)
50 Oxcarbazepina (mg/kg)
DE30 vitamina B12 (mg/kg)

FIGURA 10