

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.02.14	(73) Titular(es): ADCOCK INGRAM LIMITED
(30) Prioridade(s): 2002.02.19 ZA 200201395	17 HARRISON AVENUE BRYANSTON 2021 ZA
(43) Data de publicação do pedido: 2009.04.22	(72) Inventor(es): MICHAEL CHRISTIAN NORRIS ZA
(45) Data e BPI da concessão: 2011.09.14 002/2012	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA PT RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS DE MELOXICAM, TRAMADOL E PARACETAMOL**

(57) Resumo:

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UMA COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR ESPECÍFICO OU SELECTIVO DE COX 2 OU UM SEU SAL OU DERIVADO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E UM OPIÁCEO OU UM SEU SAL OU DERIVADO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, POR EXEMPLO UMA COMBINAÇÃO DE MELOXICAM E CODEÍNA COMO INGREDIENTE ACTIVO, E UM PORTADOR FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. PODE INCLUIR UM INIBIDOR DE CICLOOXIGENASE DE ACÇÃO CENTRAL TAL COMO PARACETAMOL OU SEUS SAIS OU DERIVADOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS. AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÃO UTILIZADAS EM MÉTODOS PARA PROPORCIONAR ALÍVIO SINTOMÁTICO OU TRATAMENTO DA DOR, NUM ESTADO ALGÉSICO E/OU HIPERALGÉSICO, COM OU SEM FEBRE, EM PARTICULAR O ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO TAL COMO O ASSOCIADO A TRAUMA, OSTEOARTRITE, ARTRITE REUMATÓIDE, MIALGIA NÃO-INFLAMATÓRIA OU DISMENORREIA.

RESUMO

"Combinações farmacêuticas de meloxicam, tramadol e paracetamol"

Composição farmacêutica que compreende uma combinação de um inibidor específico ou selectivo de COX 2 ou um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável e um opiáceo ou um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável, por exemplo uma combinação de meloxicam e codeína como ingrediente activo, e um portador farmacêuticamente aceitável. Pode incluir um inibidor de ciclooxigenase de acção central tal como paracetamol ou seus sais ou derivados farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas são utilizadas em métodos para proporcionar alívio sintomático ou tratamento da dor, num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre, em particular o associado a inflamação tal como o associado a trauma, osteoartrite, artrite reumatóide, mialgia não-inflamatória ou dismenorreia.

DESCRIÇÃO

"Combinações farmacêuticas de meloxicam, tramadol e paracetamol"

Antecedentes

Esta invenção refere-se a composições farmacêuticas para utilização no alívio sintomático e no tratamento da dor, durante estados algésicos e/ou hiperalgésicos, com ou sem febre.

Um estado hiperalgésico pode ser definido como o estado de resposta exagerada a estímulos dolorosos. É um estado comportamental no qual o limiar para acontecimentos potencialmente dolorosos é reduzido e as reacções para acontecimentos supra-limiar são exagerados. A algesia descreve uma resposta fisiológica normal à dor.

A dor de qualquer etiologia pode ser um problema debilitante. Foram propostas numerosas teorias sobre a causa e tratamento desta condição patológica. Um vasto número de receptores, transmissores biológicos e processos biológicos estão envolvidos na sensação e resposta a estímulos dolorosos. A maior parte das modalidades farmacológicas têm por alvo um sítio específico para reduzir os sintomas dolorosos, o que frequentemente não proporciona um alívio adequado da dor.

Sumário da invenção

De acordo com um aspecto da invenção, uma composição farmacêutica compreende uma combinação de meloxicam numa dose diária de 0,5 mg a 30 mg, tramadol numa dose diária de 25 mg a 500 mg e paracetamol numa dose diária de 60 mg a 4000 mg.

A invenção refere-se à utilização de uma combinação, como definido acima, na manufactura de um medicamento para utilização num método para proporcionar alívio sintomático ou tratamento da dor num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre, em particular da dor associada com inflamação tal como a associada a trauma, osteoartrite, artrite reumatóide, mialgia não inflamatória e dismenorreia.

A invenção refere-se também à utilização de uma combinação como definido acima na manufactura de um medicamento para utilização no alívio sintomático da dor num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre.

Breve descrição dos desenhos

Figura 1: Representação gráfica da latência de fuga (mediana, n=10), expressa como percentagem da latência de fuga no mesmo grupo de ratos após a administração de veículo, a seguir a uma administração oral de uma mistura de meloxicam/codeína na razão 1:4. Os resultados são representados em função da dose de codeína. $ED_{50} = 2,5$ mg/kg de meloxicam + 10,0 mg/kg de codeína ($r^2=0,94$, erro padrão ajustado=12%, análise de regressão log-linear).

Figura 2: Representação gráfica de um índice antihiperalgésico (média \pm SEM, n=9 ou 10, animais diferentes para cada agente), calculado de acordo com a fórmula de Sher et al. (1992), durante a reperfusão da cauda de rato no seguimento de isquémia transiente, após administração oral de meloxicam (quadrados), codeína (triângulos) e paracetamol (círculos) separadamente.

Figura 3: Representação gráfica de um índice antihiperalgésico (média \pm SEM, n=9 ou 10) durante a reperfusão da cauda de rato no seguimento de isquémia transiente, após administração oral de uma mistura de meloxicam, codeína e paracetamol, na razão de 1:4:266. Os resultados são representados em função da dose de meloxicam. $ED_{50} = 0,22$ mg/kg de meloxicam + 0,88 mg/kg de codeína + 59 mg/kg de paracetamol ($r^2 = 0,99$, erro padrão ajustado = 4%, análise de regressão log-linear).

Descrição detalhada de concretizações preferidas

As composições farmacêuticas da invenção são adequadas para o alívio sintomático ou tratamento da dor, algésica e/ou hiperalgésica, com ou sem febre, em particular, mas não estando limitada à associada com processos inflamatórios tais como trauma, osteoartrite, artrite reumatóide, mialgia não inflamatória e dismenorreia.

O primeiro ingrediente é meloxicam. Este agente tem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. A sua capacidade para inibir a acção de COX 2, e não COX 1, mostrou proporcionar um perfil de segurança aumentado para este composto quando comparado com inibidores de COX não específicos.

A dose diária do ingrediente activo meloxicam situa-se no intervalo de 0,5 mg a 30 mg, de preferência cerca de 7,5 mg a cerca de 15 mg.

O segundo ingrediente é um opiáceo, tramadol. Este composto liga-se a receptores específicos em muitos sítios no sistema nervoso central para alterar processos que afectam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à dor.

A dose diária de tramadol situa-se no intervalo de 25 mg a 500 mg. Um opiáceo alternativo é o fosfato de codeína, apesar deste não fazer parte da invenção.

Adiciona-se um inibidor de ciclo-oxigenase de acção central a estas composições, que é o analgésico paracetamol (acetaminofeno) ou um seu sal ou derivado farmacêuticamente aceitável. Tem propriedades analgésicas e antipiréticas mas uma acção anti-inflamatória limitada ou inexistente.

A dose diária do ingrediente activo paracetamol situa-se no intervalo de cerca de 60 mg (crianças) a cerca de 4000 mg (adultos).

As composições farmacêuticas da invenção incluem um veículo farmacêuticamente aceitável e podem incluir outros excipientes não activos necessários tais como, por exemplo, sorbitol, sacarose, sacarina, amido, lactose, goma de guar, goma xantana, estearato de magnésio, cera de abelhas, talco, metilcelulose, dextrina, povidona ou polivinilpirrolidona. As composições farmacêuticas podem ser proporcionadas em qualquer forma de dosagem apropriada tal como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, grânulos, suspensões, soluções ou outras formas líquidas e destinam-se a administração oral, rectal, transdérmica, intramuscular ou intravenosa.

A forma de dosagem será administrada tipicamente a um paciente 1 a 4 vezes por dia. O produto pode ser administrado como uma infusão, contínua ou não.

A invenção será agora descrita, a título de exemplo apenas, com referência aos exemplos que se seguem.

O desafio é formular uma forma de dosagem terapeuticamente racional, com base nas diferenças marcadas na meia-vida e nas quantidades de dosagem das drogas em questão. Uma maneira possível de contornar estas diferenças seria incorporar os ingredientes activos num sistema misto de administração de dosagem de libertação granular. É proposto que o meloxicam é libertado imediatamente da formulação. Os componentes paracetamol e codeína/tramadol serão libertados em quantidades apropriadas ao longo de um período de tempo.

Os grânulos contendo os componentes paracetamol e codeína/tramadol poderão ser revestidos com adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis tais como sacarose, goma laca, cera e goma de guar. Um exemplo para o componente paracetamol seria um sistema de libertação controlada granular de 2 fases:

Ingrediente	Quantidade	Finalidade do Ingrediente
Grânulo 1 (Fase de Libertação Controlada 1)		
Paracetamol	500 mg	Activo
Sacarose	825 mg	Diluyente e Agente de Revestimento
Amido de Milho	206 mg	Diluyente
Goma laca	120 mg	Agente de Revestimento
Talco	200 mg	Lubrificante
Grânulo 2 (Fase de Libertação Controlada 2)		
Paracetamol	250 mg	Activo
Sacarose	550 mg	Diluyente e Agente de Revestimento
Amido de milho	135 mg	Diluyente
Goma laca	80 mg	Agente de Revestimento
Talco	130 mg	Lubrificante

De modo a avaliar a eficácia de uma composição farmacêutica contendo codeína, a Brain Function Research Unit

(BFRU) foi incumbida de investigar, em ratos, a actividade antinociceptiva de uma combinação de meloxicam, codeína e paracetamol. Essa combinação proporciona uma consolidação única de um inibidor selectivo da ciclo-oxigenase COX 2, um opióide fraco e o único COX 3 actualmente disponível (i.e., de acção avassaladoramente central). Os avanços periciais na Brain Function Research Unit possibilitaram também que a combinação fosse administrada oralmente em vez de parentericamente.

O ensaio utilizado incluiu uma bateria de ensaios desenvolvidos pelo BFRU durante os últimos 17 anos e que mostrou ser útil para estimular as potências dos inibidores de ciclo-oxigenase comercializados como drogas anti-inflamatórias não esteróides (NSAIDs) (Gelgor et al., 1992). O fundamento científico da bateria foi validado recentemente de forma independente, num laboratório de investigação sobre a dor na Austrália (Grace et al., 2001). A bateria inclui um ensaio modificado de torção da cauda, um ensaio de sensibilidade a isquémia nociva e uma medição da hiperalgesia que se desenvolve durante a reperusão para tecido após isquémia transiente (Gelgor et al., 1986). A bateria distingue analgesia, tal como produzida, por exemplo, pela morfina (Sher et al., 1992), da anti-hiperalgesia produzida pelos inibidores da ciclo-oxigenase (Mitchell 1999), assim como obvia problemas éticos de que padecem alguns dos outros ensaios de anti-hiperalgesia com animais. Identifica também actividade antinociceptiva primária, em vez da actividade antinociceptiva que pode surgir secundariamente após resolução da inflamação. Uma vez que qualquer ensaio de antinocicepção em animais pode produzir resultados positivos falsos se o agente antinociceptivo sob investigação comprometer a função motora do animal (Cartmell et al., 1991), usualmente é necessário verificar a actividade de quaisquer agentes em ensaio sobre a função motora. No entanto, a investigação prévia realizada pela BFRU estabeleceu que, nas doses sob investigação, nenhum dos três agentes tem qualquer efeito sobre a função motora, pelo que se renunciou a mais verificações sobre a função motora.

Uma vez que não existe evidência científica disponível sobre a qual basear a constituição de uma razão apropriada de

meloxicam, codeína e paracetamol, foi decidido empregar a razão de 1 de meloxicam: 4 de codeína: 266 de paracetamol. Esta razão foi derivada a partir das doses máximas diárias dos três agentes empregues clinicamente em rotina na África do Sul, designadamente 15 mg de meloxicam, 60 mg de codeína e 4000 mg de paracetamol. Se a actividade antinociceptiva puder ser demonstrada, crê-se que poderá ser possível um recuo dessas doses elevadas em investigações posteriores.

Métodos de Ensaio

Animais

Ratos Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*) de ambos os géneros pesando 250-450 g foram utilizados para os ensaios de nocicepção. Os ratos foram alojados individualmente a uma temperatura ambiente de 21-23°C num ciclo de 12 horas de luz; 12 horas de escuridão e foi-lhe permitido livre acesso a ração de rato padrão e a água da torneira. Utilizaram-se grupos de dez ratos para cada ensaio. Os ratos retornaram ao lote, e de boa saúde, após os ensaios.

Ensaios de nocicepção

Nocicepção durante isquémia nociva

A isquémia foi induzida por aplicação de um torniquete insuflável na base da cauda imobilizada do rato, como detalhado previamente (Gelgor et al., 1992). No momento em que o rato exibiu uma resposta de fuga, o torniquete foi desinsuflado. O tempo entre a aplicação do torniquete e a resposta de fuga, isto é a latência de fuga, é uma medida da sensibilidade ao estímulo nocivo induzido por isquémia. Para prevenir danos nos tecidos, o torniquete era removido no caso do rato não responder no espaço de 30 minutos.

Nocicepção durante estimulação térmica nociva

A resposta dos ratos a um estímulo térmico nocivo foi medida utilizando um ensaio de flexão da cauda ("flick tail") modificado, cujos detalhes foram descritos previamente (Gelgor et al., 1992). A cauda do rato foi submersa num banho

de água controlado a 49°C e mediu-se o tempo até à primeira resposta motora coordenada da cauda, com um corte de segurança aos 30 segundos. A temperatura da pele da cauda foi mantida em 29°C colocando a totalidade menos os primeiros 20 mm da cauda do rato num banho de temperatura controlada, antes e entre medições, para obviar os potenciais efeitos confusionais de variações na temperatura da cauda sobre a latência para flexão da cauda (Tjolsen *et al.*, 1989).

Hiperalgesia

A hiperalgesia que ocorre durante a reperfusão da cauda após isquémia transiente, isto é no seguimento da libertação do torniquete mencionado acima, foi medida por comparação da latência de flexão da cauda durante a reperfusão com a medida, no mesmo animal, antes da aplicação do torniquete. A hiperalgesia manifesta-se como uma latência para flexão da cauda reduzida e dura cerca de uma hora (Gelgor *et al.*, 1992).

Realizaram-se experiências de controlo colocando um torniquete simulado sobre a cauda durante 20 minutos (latência de fuga média medida em experiências prévias no laboratório) e administrando a dose mais elevada de cada agente ou combinação.

Procedimento

Os ratos foram habituados a imobilizações durante três horas por dia, por três dias consecutivos antes da realização de quaisquer medições. No segundo desses dias, os ratos receberam uma dose oral de água para lhe permitir experimentar antecipadamente os tubos de alimentação. Nos dias das experiências, os animais foram imobilizados durante pelo menos 30 minutos antes do ensaio. Deixou-se um período de 48 h entre medições sucessivas em animais individuais. As experiências foram realizadas durante o dia (quando os ratos normalmente estão quiescentes) a uma temperatura ambiente de 24°C.

A latência para flexão da cauda (média de três medições com 1 minuto de intervalo) foi medida e em seguida o agente

em análise foi administrado. Trinta minutos mais tarde, o torniquete (ou torniquete simulado) foi aplicado e mediu-se a latência de fuga. Imediatamente após a libertação do torniquete, a latência de flexão da cauda foi novamente medida e as medições foram repetidas após 30 e 60 minutos de reperfusão. Após inspecção dos resultados em todos os três períodos de reperfusão, as investigações elegeram para base da sua avaliação da actividade anti-hiperalgésica os dados obtidos imediatamente após a libertação do torniquete.

Agentes e administração

O paracetamol, meloxicam e fosfato de codeína foram providenciados pela Requerente. O fosfato de codeína foi dissolvido em água. O meloxicam foi dissolvido em óleo de girassol. O paracetamol foi suspenso em óleo de girassol. Todos os três agentes foram administrados em bólus de 0,2 ml, e a suspensão de paracetamol foi lavada com água. Em experiências de controlo, foi administrado o veículo apropriado (água, óleo de girassol ou ambos).

Cada agente foi administrado separadamente, em três doses, para determinar a actividade antinociceptiva, se existente, de cada um independentemente. Administraram-se então pares de agentes em três doses para cada par. Finalmente, a combinação dos três agentes foi administrada em três doses. Em todos os casos, a razão dos agentes foi fixada em 1 de meloxicam: 4 de codeína: 266 de paracetamol. As doses reais tiveram por base resultados não publicados sobre a actividade antipirética do meloxicam administrado oralmente a ratos. A dose máxima alvo de meloxicam era de 5 mg/kg (os ratos são muito menos sensíveis a todos os inibidores de ciclo-oxigenase do que os humanos), para a qual a dose correspondente de paracetamol seria 1333 mg/kg. Não foi possível fazer uma suspensão de paracetamol para administrar uma dose tão elevada, pelo que as doses máximas alvo de 5 mg/kg de meloxicam e 20 mg/kg de codeína foram empregues apenas quando a combinação com paracetamol não era necessária.

Cada grupo de dez ratos recebeu todas as doses e a administração de controlo apropriada, para um agente apenas

ou combinação de agentes, o que expôs cada rato a cinco administrações orais após a administração piloto. O número de administrações em cada rato foi limitado não como resultado do medo de potenciais eventos adversos ou toxicidade, mas para manter os animais experimentais no mesmo intervalo de massa durante o ensaio.

Considerações éticas

Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comité de Ética Animal da Universidade de Witwatersrand (Certificado No. 2002/50/3) e cumpriam as recomendações do Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain (Zimmerman, 1983).

Resultados

Actividade Analgésica (do tipo opióide)

A tabela 1 mostra as latências de fuga (medição da sensibilidade ao estímulo isquémico nocivo) após administração da dose mais elevada ensaiada de cada agente, ou combinação de agentes, em conjunto com a latência de fuga para o mesmo grupo de ratos após a administração do veículo apropriado. Uma vez que as latências de fuga variam entre grupos de ratos, a eficácia de cada agente activo deve ser avaliada por comparação das duas latências de fuga dentro do mesmo grupo de ratos. Apesar das latências de fuga parecerem aumentar após a administração dos vários agentes e combinações, a única administração que produziu um aumento estatisticamente significativo na latência de fuga, isto é analgesia estatisticamente significativa para isquémia nociva, foi uma combinação de meloxicam (5 mg/kg) e codeína (20 mg/kg).

TABELA 1: Latência de fuga (mediana, intervalo de confiança de 95%, n=10) após aplicação de isquemia nociva à cauda, após administração oral 30 min antes de cada um dos agentes na dose mais elevada ensaiada e de veículo aos mesmos ratos. Latência de corte = 30 min.

Agente	Dose (mg/kg)	Latência de fuga (min)	
		Agente	Veículo
Meloxicam	5	25,3 (15,7-30,0)	19,3 (11,2-30,0)
Codeína	20	20,9 (11,9-30,0)	26,7 (11,7-30,0)
Paracetamol	266	18,2 (9,2-30,0)	17,2 (11,3-30,0)
Meloxicam + codeína	5 20	25,1 (13,6-27,1)*	13,3 (8,8-21,2)
Meloxicam + paracetamol	1 266	23,6 (10,9-30,0)	15,0 (8,4-30,0)
Paracetamol + codeína	266 4	24,9 (9,1-30,0)	16,7 (9,9-30,0)
Meloxicam + codeína + paracetamol	1 4 266	17,9 (10,8-27,0)	16,4 (8,7-30,0)
* Aumento significativo, p=0,004, teste de Friedman			

A Figura 1 mostra a relação entre a latência de fuga e a dose para a combinação de meloxicam/codeína e demonstra que, na dose mais elevada, a latência de fuga foi aumentada em cerca de 90%, o que constitui evidência para actividade analgésica substancial. Se a combinação de meloxicam e codeína produz analgesia, seria de esperar que a combinação tripla formada por adição de paracetamol produzisse analgesia também. No entanto, isto não pôde ser ensaiado, porque a dose de paracetamol que corresponde à dose de 20 mg/kg de codeína era fisicamente demasiado grande para ser administrada. Na dose mais elevada para a combinação que pôde ser ensaiada, em que a contribuição da codeína foi de 4 mg/kg, não houve analgesia significativa.

Actividade anti-hiperalgésica (do tipo inibidor de COX)

A anti-hiperalgesia é medida pela extensão em que um agente reverte a hiperalgesia induzida pelo evento condicionante que, no caso analisado, foi isquemia transiente. Um índice anti-hiperalgésico de zero significa ausência total de actividade anti-hiperalgésica, um índice de 100% significa reversão completa da hiperalgesia, e um índice

de mais do que 100% implica alguma actividade analgésica adicionada à actividade anti-hiperalgésica. A Figura 2 mostra o índice anti-hiperalgésico em três doses de cada um dos agentes, administrados separadamente. Nas doses ensaiadas, que foram limitadas a 266 mg/kg, o paracetamol não exibiu qualquer actividade anti-hiperalgésica. Apesar das suas doses serem muito mais baixas, tanto o meloxicam como a codeína exibiram actividade anti-hiperalgesia dependente da dose, mesmo quando administrados separadamente.

A Figura 3 mostra o índice anti-hiperalgésico exibido quando a combinação tripla de meloxicam, codeína e paracetamol foi administrada. A anti-hiperalgesia dependente da dose foi evidente, apesar das doses dos agentes individuais na combinação serem muito inferiores à dose requerida para produzirem anti-hiperalgesia separadamente. Foi calculado um valor de ED_{50} a partir da análise de regressão aplicada aos resultados e é apresentado em conjunto com os valores de ED_{50} para os agentes individuais na Tabela 2.

TABELA 2: ED_{50} (dose à qual a hiperalgesia de reperfusão é reduzida em 50%) para a eficácia anti-hiperalgésica da combinação de meloxicam, codeína e paracetamol e para cada agente separadamente. A partir da regressão dos mínimos quadrados foram ajustadas rectas às curvas de dose-resposta, n=9 ou 10 para cada ensaio.

Agente	ED_{50} (mg/kg)
Meloxicam	0,22
+ codeína	0,88
+ paracetamol	59
Meloxicam	2,6
Codeína	2,4
Paracetamol	>266

O valor de ED_{50} para a combinação tripla foi de 0,22 mg/kg de meloxicam mais 0,88 mg/kg de codeína mais 59 mg/kg de paracetamol. A inspecção da Figura 2 mostra, e a análise de regressão confirma, que a uma dose de 0,22 mg/kg, o meloxicam por si só não revelou actividade anti-hiperalgésica. Similarmente, também nem a codeína a 0,88 mg/kg, nem o paracetamol a 59 mg/kg o fizeram. Assim, numa combinação tripla, os três componentes foram anti-hiperalgésicos em doses a que os componentes individualmente

foram inactivos, o que é uma indicação da sua actividade sinérgica quando combinados.

A actividade anti-hiperalgésica dos componentes individuais foi também analisada em pares, em vez de na forma de uma combinação tripla. Nas doses ensaiadas, o paracetamol e codeína em conjunto não tiveram actividade anti-hiperalgésica significativa. O meloxicam e a codeína tiveram de facto uma actividade anti-hiperalgésica significativa com um ED_{50} de 1,7 mg/kg de meloxicam e 6,8 mg/kg de codeína, que são cerca de dez vezes mais elevadas do que as doses ED_{50} na combinação tripla. O meloxicam e o paracetamol também tiveram actividade anti-hiperalgésica e com um ED_{50} não significativamente diferente do da combinação tripla, mas os investigadores não tiveram confiança no valor de ED_{50} calculado para o par meloxicam/paracetamol devido à elevada variabilidade inter-indivíduos nos ratos desse grupo particular.

Eventos adversos

Os ensaios formais para avaliação de eventos adversos não faziam parte da concepção do estudo. No entanto, os animais permaneceram alerta, activos e aparentemente de boa saúde ao longo do estudo. Por outro lado, todos os animais continuaram a ganhar peso ao longo do estudo; a perda de peso é um dos primeiros sinais de patologia em ratos. Os animais foram alojados no Serviço Central de Animais da Universidade sob cuidados veterinários e não foram registados eventos adversos nos boletins veterinários. No que diz respeito aos ingredientes activos, não foram observadas interacções entre si de natureza adversa.

Conclusões

No que acima se expôs foi demonstrado que uma combinação tripla de meloxicam e codeína e paracetamol, administrada oralmente numa dose única a ratos produz uma actividade anti-hiperalgésica significativa, isto é a capacidade para aliviar a dor do tipo que ocorre em indicações em que os inibidores de ciclo-oxigenase (NSAIDs, COXIBs, analgésicos não narcóticos) são funcionais. A dose de meloxicam

requerida, quando em combinação com codeína e paracetamol, é de cerca de um décimo da dose de meloxicam requerida se for administrado como agente isolado, o que significa que a combinação de meloxicam com codeína e paracetamol aumenta a eficácia anti-hiperalgésica em cerca de dez vezes. Este melhoramento resulta de sinergias entre os três componentes porque o ED₅₀ da combinação tripla é composto por doses às quais cada um dos três componentes é inactivo por si só. Assim, a combinação tripla de meloxicam e codeína e paracetamol é um candidato a produto anti-hiperalgésico sinérgico.

Apesar de não terem sido efectuadas avaliações formais sobre os eventos adversos associados à administração da combinação tripla, cada rato no grupo relevante recebeu a combinação tripla em quatro ocasiões em várias doses que incluíram a recepção por duas vezes de uma dose cinco vezes mais elevada do que o ED₅₀. Os investigadores não observaram uma variação, no ganho de peso, comportamento, actividade ou sinais vitais dos ratos e estes estavam em excelentes condições no final do estudo. Não houve qualquer razão para esperar sinergia de eventos adversos na combinação tripla.

O que acima foi exposto demonstra também que uma combinação de meloxicam e codeína produz actividade analgésica significativa, isto é tem capacidade para aliviar a dor do tipo que ocorre em indicações em que os opióides são activos. A dose ED₅₀ de meloxicam e codeína necessária para produzir actividade analgésica significativa foi cerca de dez vezes mais elevada do que as suas contribuições na dose de ED₅₀ na combinação tripla para actividade anti-hiperalgésica. Os constrangimentos físicos relacionados com a insolubilidade do paracetamol impediram a investigação sobre se a adição de paracetamol, na proporção adequada, à combinação de meloxicam/codeína aumentaria a actividade analgésica. No entanto, crê-se que será altamente improvável que o paracetamol reduza a actividade analgésica pelo que, por extrapolação, a combinação tripla de meloxicam, codeína e paracetamol produzirá uma actividade analgésica do tipo opióide significativa, mas apenas em doses muito mais elevadas do que as doses necessárias para actividade anti-hiperalgésica.

Uma vez que a combinação tripla proporciona tanto actividade anti-hiperalgésica (do tipo inibidor de ciclo-oxigenase) como actividade analgésica (do tipo opióide), a combinação é um candidato para uma medicação indicada para uma vasta gama de tipos de dor, tanto dor condicionada (e.g. dor e inflamação, dismenorreia) como dor não condicionada (e.g. mialgia não inflamatória).

A combinação de meloxicam e codeína, sem nenhum paracetamol, produziu analgesia significativa do tipo opióide, mas necessitou de uma dose elevada de codeína. O tramadol é outro opiáceo que tem maior eficácia analgésica do que a codeína e não comporta os problemas de provocar obstipação e potencial de abuso que a codeína tem. Parece portanto razoável que uma combinação de meloxicam com tramadol poderá produzir melhor analgesia e consequentemente possibilitar doses mais baixas ou posicionamento a maior potência do que a mistura de meloxicam/codeína que foi ensaiada.

O efeito sinérgico dos ingredientes activos crê-se proporcionar um produto farmacêutico que proporciona efeitos anti-hiperalgésicos elevados, com cada um dos ingredientes activos numa dose sub-terapêutica. Isto, acredita-se, proporcionará um produto com um baixo perfil de efeitos secundários. Além disso, devido às baixas doses de ingredientes activos o custo do produto farmacêutico para tratamento de estados hiperalgésicos será reduzido.

Referências

CARTMELL, S.M., GELGOR, L. & MITCHELL, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *J. Pharmacol. Methods*, 26, 140-159.

GELGOR, L., PHILLIPS, S. & MITCHELL, D. (1986). Hyperalgesia following ischaemia of the rat's tail. *Pain*, 24, 251-257.

GELGOR, L., BUTKOW, N. & MITCHELL, D. (1992). Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischaemia and on reperfusion hyperalgesia in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 105, 412-416.

GRACE, R.F., LYN, Y., EDWARDS, S.R., POWER, I. & MATHER, L.E. (2001). Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion model of acute hyperalgesia. *Pain*, 89, 117-125.

MITCHELL, D. (1999). Hyperalgesia. *Specialist Med.*, 21, 463-469.

SHER, G.D., CARTMELL, S.M., GELGOR, L. & MITCHELL, D. (1992). Role of N-methyl-D-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats. *Pain*, 49, 241-248.

TJOLSEN, A., LUND, A., BERGE, O-G. & HOLE, K. (1989). An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *J. Neurosci. Meth.*, 26, 259-265.

ZIMMERMAN, M. (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 16, 109-110.

Lisboa, 2011-12-14

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica que compreende uma combinação de meloxicam numa dose diária de 0,5 mg a 30 mg, tramadol numa dose diária de 25 mg a 500 mg e paracetamol numa dose diária de 60 mg a 4000 mg.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o meloxicam, o tramadol e o paracetamol são providenciados em quantidades tais que a combinação é terapeuticamente eficaz no tratamento da dor num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre.

3. Combinação de meloxicam numa dose diária de 0,5 mg a 30 mg, tramadol numa dose diária de 25 mg a 500 mg e paracetamol numa dose diária de 60 mg a 4000 mg como ingredientes activos, para utilização no tratamento da dor num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre, sendo as quantidades dos ingredientes activos seleccionadas de tal forma que a combinação seja terapeuticamente eficaz.

4. Combinação de acordo com a reivindicação 3, em que a dor está associada com inflamação.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 4, em que a dor está associada com trauma, osteoartrite, artrite reumatóide, mialgia não inflamatória ou dismenorreia.

6. Utilização de uma combinação de meloxicam numa dose diária de 0,5 mg a 30 mg, tramadol numa dose diária de 25 mg a 500 mg e paracetamol numa dose diária de 60 mg a 4000 mg, como ingredientes activos, na manufactura de um medicamento para utilização no tratamento da dor num estado algésico e/ou hiperalgésico, com ou sem febre.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o medicamento é proporcionado numa forma de dosagem seleccionada de entre o grupo que compreende comprimidos, cápsulas, grânulos, suspensões, soluções e outras formas líquidas.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o medicamento se destina a administração oral, rectal, transdérmica, intramuscular ou intravenosa.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a forma de dosagem se destina a administração a um paciente entre 1 a 4 vezes por dia.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o medicamento se destina a administração como uma infusão, contínua ou não.

Lisboa, 2011-12-14

Fig.1

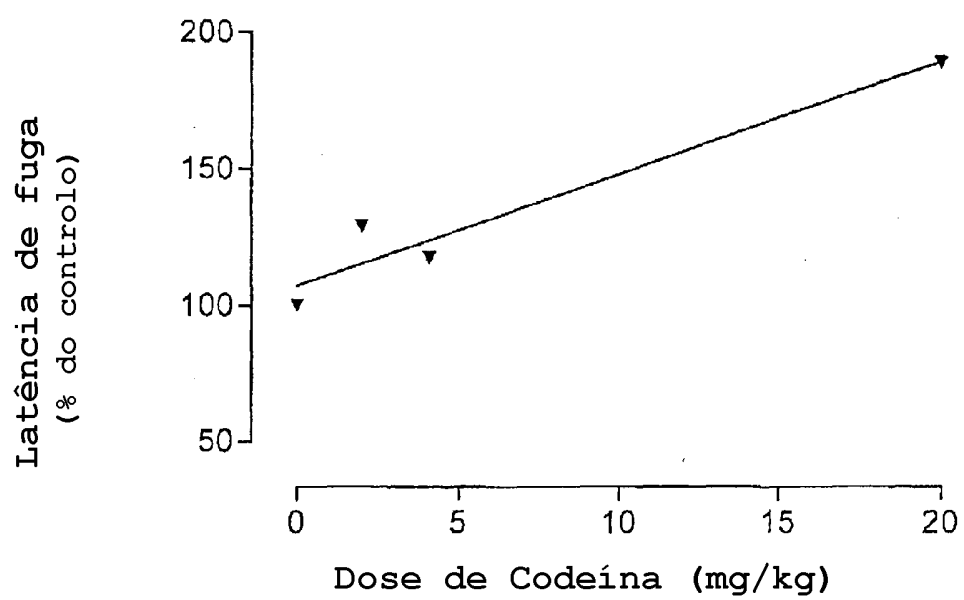


Fig.2

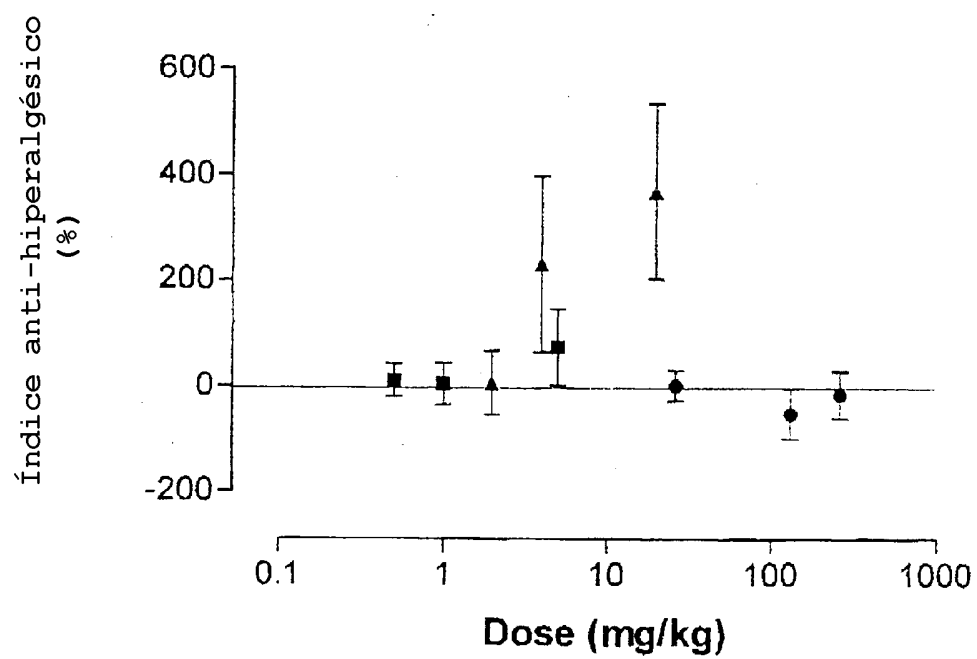


Fig.3

