



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 225**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05076453 .9**
(96) Fecha de presentación : **22.06.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1655026**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

(54) Título: **Formulaciones farmacéuticas sólidas conteniendo Diacereina y Meloxicam.**

(30) Prioridad: **04.10.2004 MX PA/a/2004/009698**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.01.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.01.2010

(73) Titular/es: **World Trade Import-Export, WTIE AG.**
Baarerstrasse 73
6302 Zug, CH

(72) Inventor/es: **García Armenta, María Elena;**
Santos Murillo, Josefina;
Álvarez Ochoa, Víctor Guillermo y
Flores Mendoza, Consuelo

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Formulaciones farmacéuticas sólidas conteniendo Diacereina y Meloxicam.

Las formas farmacéuticas sólidas son preparados que contienen el o los principios activos y aditivos generalmente en forma discoide, ranurados o no ranurados y de tamaño variado obtenido por compresión de polvos o gránulos, en tabletas, cápsulas, parches, óvulos, perlas, supositorios, trociscos ó pastillas.

Antecedentes de la invención

La ARTROSIS, también llamada OSTEOARTRITIS o ENFERMEDAD DEGENERATIVA ARTICULAR, es, más que una enfermedad, un síndrome; expresión final de alteraciones producidas en la articulación por un variado conjunto de procesos etiopatogénicos (sobrecarga mecánica excesiva o repetida, factores genéticos, procesos inflamatorios o metabólicos).

La importancia de la enfermedad en cuanto a costo económico y social es enorme en el mundo occidental: es la causa más importante de incapacidad funcional en lo referente a procesos relacionados con el aparato locomotor, y la segunda causa de incapacidad permanente después de las enfermedades cardiovasculares.

La artrosis es la más frecuente de las enfermedades articulares y su prevalencia aumenta con la edad. Se estima que los signos radiológicos de artrosis son raros antes de los 40 años (2%), aparecen en el 30% de las personas entre 45 y 65 años y en el 68% de los mayores de 65 años. Las alteraciones articulares típicas de la artrosis comienzan en la segunda década de la vida, afectando al 90% de las personas por encima de los 40 años.

La distribución de la enfermedad es universal, aunque existen diferencias geográficas, debidas en parte a factores genéticos, correlación ambiental y a la diferente utilización de las articulaciones.

La osteoartritis es la octava causa de discapacidad en el mundo, de acuerdo a estudios realizados por la OMS.

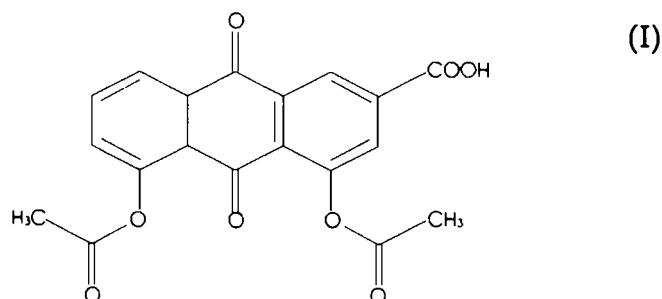
Referente a artritis reumatoide esta es una condición de relativa común prevalencia y distribución mundial que afecta mujeres y hombres adultos. Tiene el potencial de afectar severamente la supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida del individuo que la padece, así como la capacidad de mantener un empleo satisfactorio. La mortalidad por causas directas o complicaciones derivadas de la artritis reumatoide continúa siendo el doble de lo observado en la población de control, sin modificación de esta tendencia en las últimas cuatro décadas. El impacto económico derivado de esta patología ha sido subestimado en nuestros países latinoamericanos. En Estados Unidos está considerada una de las principales causas de pensión por invalidez y pérdidas económicas directas e indirectas.

La patente US 6610750 B1 describe el uso terapéutico de diacereina para el tratamiento de la osteoartritis.

Sumario de la invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevas formulaciones que comprenden: (a) Diacereina, (b) Meloxicam, (c) uno o más agentes antiadherentes, (d) uno o más agentes desintegrantes, (e) uno o más agentes aglutinantes, (f) uno o más agentes lubricantes, (g) uno o más agentes diluentes (h) uno o más solventes y (i) cualquier otro aditivo que favorezca la formulación.

La Diacereina es la 1, 8-Diacetoxi-3-carboxiantraquinona y se puede representar por la fórmula (I).



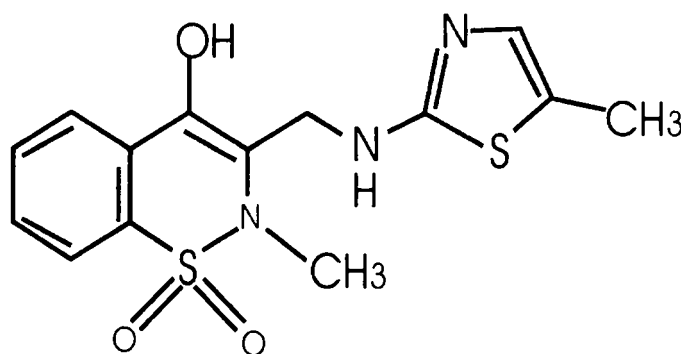
El compuesto de la fórmula (I) es conocido por su actividad farmacológica antiartrítica, analgésica y antiinflamatoria, que actúa inhibiendo a la Interleucina 1, la cual tiene un rol predominante en la osteoartritis. La Diacereina, que es el metabolito activo de Diacereina, es un inhibidor de la oxidación asociada a NADH, específicamente interfiere con la función del complejo NADH-dehidrogenasa y así con la oxidación mitocondrial; también forma quelatos con Calcio.

y con cobre. Actualmente esta indicada para el tratamiento de la osteoartritis, es un modificador de la estructura del cartílago y alivia el dolor.

No es conveniente el uso de derivados de antraquinonas, como es el caso de Diacereina, en solución acuosa, ya que no son lo suficientemente estables al agua.

El Meloxicam es el 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-Benzotiazina-3-carboxamida-1,1-Dioxido y se puede representar por la fórmula (II).

(II)



El compuesto de la fórmula (II) es conocido por su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas con mayor potencia en el lugar de la inflamación que sobre riñón y mucosa gástrica. Actualmente está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, periartritis en las articulaciones escapulohumeral y coxofemoral, distensiones musculares y dolor e inflamación en tejidos blandos y vías respiratorias con procesos inflamatorios.

La concentración del fármaco en la formulación se encuentra en una proporción del 0.0001% a un 95.0% w/w, preferentemente de un 0.5 a un 70.0% w/w para la Diacereina y en una proporción del 0.0001% a un 90.0% w/w, preferentemente de un 1.0% a un 30.0% w/w para el Meloxicam.

La presente invención se caracteriza porque los fármacos combinados en la misma pueden encontrarse como su base anhidra o hidratada o como una sal fisiológicamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1, muestra gráfica que define los efectos analgésicos de la combinación Diacereina/Meloxicam contra la Diacereina y el Meloxicam de manera individual.

La figura 2, muestra gráfica de Índice de Funcionalidad Porcentual (IF%) en la cual se describe el efecto analgésico o antinociceptivo de la formulación Diacereina /Meloxicam contra la Diacereina y el Meloxicam de manera individual.

La figura 3, muestra gráfica de Efecto analgésico de combinación a 4 horas después de la administración de la formulación Diacereina/Meloxicam contra la Diacereina y el Meloxicam de manera individual.

Descripción detallada del invento

La forma farmacéutica puede contener una serie de aditivos o excipientes como por ejemplo agentes antiadherentes como lo son, dióxido de silicio coloidal, sulfato de calcio, cloruro de calcio, talco, almidón de maíz, entre otros, prefiriéndose el dióxido de silicio coloidal. El agente antiadherente puede encontrarse en una proporción desde 0.0001% a 10.0%. Agentes desintegrantes como lo son almidón de maíz, ácido algínico, celulosas y sus derivados, povidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, entre otros, prefiriéndose la croscarmelosa de sodio. El agente desintegrante puede encontrarse desde 0.0001% a 30.0%. Agentes lubricantes como lo son ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, entre otros, prefiriéndose el talco. El agente lubricante puede encontrarse en una proporción desde 0.0001% a 10.0%. Agentes diluentes como lo son lactosa, manitol, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, sacarosa para compresión, almidón de maíz, entre otros, sacarosa para compresión. El agente diluyente puede encontrarse en una proporción desde 1% a 99%. Recubrimientos como los metacrilatos, alcohol polivinílico, derivados de la celulosa, combinación de polímeros y polisacáridos para el recubrimiento pelculado con solventes acuosos

u orgánicos, con colorantes, saborizantes, azúcares y cualquier otro ingrediente que sea utilizado para aplicaciones de películas, recubrimiento y grageado como el talco, el dióxido de titanio, entre otros. Las cápsulas pueden ser de gelatina dura o blanda, prefiriéndose las de gelatina dura. Disolventes polares y no polares como lo son: agua, alcohol etílico, miristato de isopropilo, polioxipropilenos, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol al 70%, polietilenglicoles, aceites mineral, petrolato, lanolina, ceras vegetales, ceras animales, aceites vegetales como aceite de oliva, de algodón, de maíz, entre otros, preferentemente son empleados son el alcohol etílico y disolvente polares como el agua. La formulación final puede contener de un 1% a un 60% w/v del disolvente. Agentes aglutinantes como lo son polividona, tragacanto, acacia, almidón, metilcelulosa, entre otros, prefiriéndose la polividona. El agente aglutinante puede encontrarse en una proporción desde 0.0001% a 20.0%.

Las formulaciones pueden estar contenidas en envase de burbuja de Cloruro de polivinilo (P.V.C.) desde 200 μ a 250 μ que puede o no estar recubierto de Cloruro de polivilideno (P.V.D.C.) de 25 g/m² hasta 120 g/m² y adherido con papel aluminio; también pueden estar contenidas en envase de burbuja, formado por 2 laminas de papel aluminio adheridas entre sí para formar la burbuja, o bien papel celopolial con papel aluminio adherido entre sí. En envases de capacidad adecuada que van desde 5 mL hasta 500 mL, fabricados de polietileno de alta y/o baja densidad, polietilen tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, vidrio tipo I, II, III y IV, entre otros, con o sin color. La tapa podrá ser inviolable, de rosca, cap to cap, child proof, fabricadas de polietileno de alta y/o baja densidad, polietilen tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, con o sin color. Se prefiere envase de burbuja de cloruro de polivinilo recubierto con cloruro de polivilideno, adherido a papel aluminio.

La preparación de las diferentes formas farmacéuticas se realiza con la mezcla de los activos con los correspondientes aditivos, en las concentraciones adecuadas.

Tras la administración de Diacereina, esta sufre un proceso de completa desacetilación, transformándose en su metabolito activo Reina previo a llegar a la circulación sistémica. De acuerdo a estudios farmacocinéticos se une a proteínas en un 99%. Alrededor del 50-60% de la Diacereina administrada oralmente fue excretada por vía renal como reina y sus conjugados.

La administración de 15 mg de Meloxicam cada 24 horas originan concentraciones plasmáticas pico de 1.6 μ g/mL. Las concentraciones en estado de equilibrio se logran en 3 a 5 días. El 99% del Meloxicam se liga a proteínas plasmáticas. El fármaco tiene una buena distribución en el organismo pero particularmente logra elevada penetración en líquido sinovial, llegando a niveles equivalentes a la mitad de las concentraciones plasmáticas. El metabolismo del Meloxicam es principalmente por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil. Aproximadamente el 50% de la dosis se elimina por vía urinaria y el resto se excreta por heces. La vida media de eliminación es de 20 horas.

Para el tratamiento de osteoartritis y trastornos relacionados se recomienda iniciar con 50 mg de Diacereina al día las cuatro primeras semanas del tratamiento el cual puede extenderse por al menos 6 meses y estudios clínicos han demostrado que el fármaco puede utilizarse por dos años sin problemas de seguridad. Es decisión del médico la duración del tratamiento. En el caso de Meloxicam se recomienda una dosis de 15 mg cada 24 horas en adultos.

Así la presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida que proporciona 5 mg a 150 mg de Diacereina y 1 a 30 mg de Meloxicam en dosis adecuadas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos con carácter de no limitantes sirven para ilustrar la presente invención:

Ejemplo 1

1) Diacereina	23.00% w/w
2) Meloxicam	7.00% w/w
3) Croscarmelosa de sodio	1.00% w/w
4) Polividona k-30	1.00% w/w
5) Dióxido de silicio coloidal	0.50% w/w
6) Talco	3.00% w/w
7) Sacarosa para compresión	64.50% w/w

La preparación de la tableta se realiza de la siguiente manera: se mezcla Meloxicam con el dióxido de silicio coloidal, se adiciona la Diacereina, la Croscarmelosa de sodio y se mezcla. Se adiciona la polividona k-30 y se mezcla. Se agrega la sacarosa para compresión y se mezcla. Finalmente se adiciona el Talco y se mezcla. Se procede al tableteado.

Ejemplo 2

	1) Diacereina	50.00% w/w
5	2) Meloxicam	15.00% w/w
	3) Sacarosa para compresión	24.30% w/w
	4) Polividona k-30	3.00% w/w
10	5) Dioxido de silicio coloidal	0.50% w/w
	6) Croscarmelosa de sodio	5.00% w/w
15	7) Talco	2.20% w/w

La preparación del polvo se realiza de la siguiente manera: se mezcla Diacereina con el dióxido de silicio coloidal, se adiciona el Meloxicam y la Croscarmelosa de sodio y se mezcla. Se adiciona la polividona k-30 y la sacarosa para compresión y se mezcla. Finalmente se adiciona el talco y se mezcla. Se procede al encapsulado.

A continuación se proporciona el estudio clínico de la combinación Meloxicam/Diacereina el cual se efectúa vía oral.

“Determinación de potencia, eficacia y tipo de sinergismo analgésico que produce la combinación Meloxicam + Diacereina por vía oral en artritis”.

Estudio preclínico de la combinación Diacereina/Meloxicam

Introducción

Un gran número de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son usados generalmente para el tratamiento de osteoartritis como terapia de primera línea, sin embargo, varios efectos adversos limitan su actividad clínica. La osteoartritis es un proceso degenerativo de las articulaciones, caracterizado por la destrucción progresiva y erosión del cartílago, y se le asocia con la edad. El cartílago articular degenera y eventualmente se va perdiendo de la superficie de los huesos, esto y cambios subsecuentes causan dolor y limitación en el movimiento de pacientes afectados. Los AINE general alivio sintomático en los pacientes con osteoartritis, pero esos agentes reducen síntesis de prostaglandinas. A diferencia de los AINE la Diacereina puede estimular o no afectar la síntesis de prostaglandinas y actúa inhibiendo interleucina-1, por lo que tiene potencial utilidad como alternativa.

Se cree que mediadores inflamatorios como interleucina-1 (IL-1) tienen un papel importante en las enfermedades articulares como la osteoartritis y artritis reumatoide. Diacereina un derivado antraquinona, es un compuesto con mecanismo de acción inusual, es inhibidor de la IL-1 que ha mostrado actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, afectando el umbral al dolor en ratas con edema en la extremidad y en hiperpirexia en conejos (Kay y col., 1980). La diacereina y su metabolito (reina) inhiben la producción de interleucina-1 beta en monocitos humanos *in vitro* (Berdah y col., 1993). Aún cuando inhibe a la IL-1 que media la producción de colagenaza en cartílago articular (Boittin y col., 1993), no altera la actividad de la ciclooxigenasa (COX) renal o plaquetaria (LaVilla y col., 1989).

La asociación Diacereina/Meloxicam es una asociación que tiene potencial utilidad terapéutica en pacientes con alteraciones como osteoartritis y artritis reumatoide. Por el tipo de analgésico que es Meloxicam (de acción periférica principalmente) es esperado un sinergismo analgésico adecuado al asociarlo con Diacereina (agente con acción diferente a inhibición de prostaglandinas).

Método

Los experimentos fueron realizados empleando ratas macho Wistar con un peso de entre 180 y 200 g. Todos los procedimientos experimentales siguieron las recomendaciones de The Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for The Study of Pain (Covino y col., 1980) y las Guidelines on Ethical Standards for Investigations of Experimental Pain in animals (Zimmermann 1983). El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo (6 ratas por punto experimental). Los animales fueron mantenidos en un cuarto con ciclos de luz/oscuridad. Doce h antes de los experimentos, a las ratas les fue retirado el alimento, dejándoles solo acceso libre al agua. Todos los experimentos fueron llevados a cabo durante la fase de luz, siendo empleados los animales solo una vez.

Evaluación de la actividad analgésica

La evaluación de efectos analgésicos fue realizada empleando el modelo “disfunción inducida por dolor” (Pain induced functional impairment model in the rat “PIFIR” model). Los animales fueron anestesiados en un desecador

de vidrio, saturado con vapores de éter. La artritis gotosa fue inducida, al aplicar una inyección intra-articular de 0.05 ml de ácido úrico suspendido en aceite mineral en la extremidad derecha del miembro trasero, exactamente en la articulación fémur-tibio-rotular. Inmediatamente después, fue fijado un electrodo en cada pata trasera en medio de las callosidades plantares. Se dejó que las ratas se recuperaran de la anestesia y se colocaron en un cilindro rotatorio de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. El cilindro fue girado a 4 rpm, forzando a las ratas a caminar durante 2 min cada 15 min durante la siguiente hora, y cada media hora, durante 3 horas más, en total 4 h después de presentarse la disfunción total. La variable que se midió fue el tiempo de contacto de cada una de las patas traseras de las ratas en el cilindro.

Protocolo Experimental

Los efectos analgésicos producidos por Meloxicam, Diacereina o la combinación Meloxicam/Diacereina fueron determinados y analizados individualmente ya estando establecida la artritis gotosa en las ratas. Cada uno de los compuestos fue administrado a las ratas por vía oral.

A partir de que fue administrado el ácido úrico en la articulación para producir la disfunción y alteración tipo gota, se esperó 2.5 h, para que se produjera la disfunción total (el cuadro de artritis gotosa ya era completa 2.5 h después de haber administrado el ácido úrico). Este tiempo (2.5 h después de la administración del ácido úrico) se consideró como tiempo "0", para en este momento administrar el tratamiento antinociceptivo o analgésico y fueron determinados los cursos temporales de cada tratamiento durante las siguientes 4 h continuas. Fue empleada una "n" de 6 ratas por tratamiento.

Presentación De Datos

Los datos son expresados como Índice de Funcionalidad Porcentual (IF%). Este IF% es la relación obtenida al dividir el tiempo de contacto de la extremidad con ácido úrico entre el tiempo de contacto de la extremidad contralateral de la misma rata, y esto multiplicado por 100. las curvas de curso temporal (CT) son construidas al graficar IF% contra tiempo (h); el efecto analgésico o antinociceptivo fue estimado como la recuperación del IF%. El efecto analgésico acumulado durante el periodo de observación total (4h), fue determinado como el área bajo la curva (ABC) del CT, por regla trapezoidal (Rowland y Toser, 1989), y también fue empleado para construir las curvas dosis-respuesta (CDR).

Resultados y Conclusiones

1. En cuanto a eficacia CT: Diacereina fue incapaz de general efectos analgésicos (Fig. 1), mientras que la combinación Diacereina/Meloxicam mostró eficacia superior a la mostrada por Meloxicam en administración de dosis individuales.

2. En cuanto a inicio de acción: Meloxicam generó, en términos generales, más tardíamente su efecto. En cambio la combinación presentó un más rápido inicio de acción.

3. En cuanto a duración del efecto analgésico: los efectos analgésicos fueron analizados por 4 h continuas: Meloxicam y la combinación tendían a mantener hasta las 4 h continuas el Emáx alcanzado.

4. En cuanto a eficacia analgésica global (ABC) evaluada durante 4 h continuas: La combinación mostró mayor eficacia que Meloxicam. (Fig 2).

5. En cuanto a potencia analgésica el Meloxicam fue más potente que diacereina solo, pero las CDR de la combinación mostraron que la combinación fue más potente que Meloxicam. (Fig. 3).

Bajo las condiciones experimentales y de dolor establecidas en el modelo PIFIR la combinación Diacereina/Meloxicam produjo importante mejoría de la eficacia analgésica y del techo terapéutico al comparar con la administración sencilla de Meloxicam. Combinando dosis pequeñas es posible superar la eficacia de Meloxicam.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica sólida donde dicha formulación comprende la combinación sinérgica de diacereina y meloxicam, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular (a) uno o más agentes antiadherentes, (b) uno o más agentes desintegrantes, (c) uno o más agentes aglutinantes, (d) uno o más agentes lubricantes, (e) uno o más agentes diluentes (f) uno o más solventes y (g) cualquier otro aditivo que ayude en la formulación.

2. Formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, donde la concentración de los dos agentes activos, que son diacereina y meloxicam es de 0.0001% a un 95.0% w/w, preferentemente de 0.5 a un 70.0% w/w para la Diacereina y en una proporción de 0.0001% a un 90.0% w/w, preferentemente de un 1.0% a un 30.0% w/w para el Meloxicam.

3. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la forma farmacéutica sólida contiene una serie de aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en: (i) agentes antiadherentes como lo son, dióxido de silicio coloidal, sulfato de calcio, cloruro de calcio, talco, almidón de maíz, entre otros, prefiriéndose el dióxido de silicio coloidal, los cuales pueden estar presentes en la formulación en una cantidad de 0.0001% a 10.0%, (ii) agentes desintegrantes tales como el almidón de maíz, ácido alginico, celulosas y sus derivados, povidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, entre otros, prefiriéndose la croscarmelosa de sodio, los cuales pueden estar presentes en la formulación en una cantidad de 0.0001% a 30.0%, (iii) agentes- lubricantes seleccionados del grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, entre otros, prefiriéndose el talco, los cuales pueden estar presentes en la formulación en una cantidad de 0.0001% a 10.0%, (iv) agentes diluentes tales como la lactosa, manitol, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, sacarosa para compresión, almidón de maíz, entre otros, prefiriéndose la sacarosa para compresión, los cuales pueden estar presentes en la formulación en una cantidad de 1% a 99%, y (v) agentes aglutinantes seleccionados del grupo consistente en polividona, tragacanto, acacia, almidón, metilcelulosa, entre otros, prefiriéndose la polividona, los cuales pueden estar presente en la formulación en una cantidad de 0.0001% a 20.0%.

4. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la forma farmacéutica sólida puede contener, además, otros componentes como agentes de revestimiento seleccionados del grupo consistente en metacrilatos, alcohol polivinílico, derivados de la celulosa, combinación de polímeros y polisacáridos para el recubrimiento pelliculado con solventes acuosos u orgánicos, con colorantes, saborizantes, azúcares y cualquier otro ingrediente que sea utilizado para aplicaciones de películas, recubrimiento y grageado.

5. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la forma farmacéutica sólida puede contener uno o más disolventes polares y no polares seleccionados del grupo consistente en agua, alcohol etílico, miristato de isopropilo, polioxiprolilenos, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, solución de sorbitol, entre otros, donde la formulación final contiene de 1% a un 60% w/v de disolvente.

6. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde los agentes activos combinados contenidos, pueden estar presentes tanto en su base anhidra o hidratada o como una sal fisiológicamente aceptable, prefiriéndose diacereina base para diacereina y meloxicam base para meloxicam.

7. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizada** porque comprende 5 mg a 150 mg de diacereina y 1 a 30 mg de meloxicam en dosis adecuadas.

8. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicha formulación está formulada para ser administrada oralmente en la forma de una pastilla y cápsula.

9. Formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 8, donde dichas cápsulas o pastillas están contenida en envase de burbuja de Cloruro de polivinilo (P.V.C.) con un espesor de 20011 a 25011 que puede o no estar recubierto de Cloruro de polivilideno (P.V.D.C.) teniendo un peso de 25 g/m² hasta 120 g/m² y adherido con papel aluminio, donde dichas cápsulas o pastillas pueden también estar contenidas en envase de burbuja, formado por 2 laminas de papel aluminio adheridas entre sí para formar la burbuja, o como una alternativa en papel celopolial con papel aluminio adherido entre sí.

10. Formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 8, donde dichas cápsulas o pastillas pueden estar contenidas en envases de capacidad adecuada que varían de 5 mL hasta 500 mL, hechos de polietileno de alta y/o baja densidad, polietileno tereftalato, Cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, vidrio tipo I, II, III y IV, entre otros, con o sin color.

11. Uso de la Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral y enfermedades relacionadas, además de procesos inflamatorios originados por diversas etiologías, mediante la administración de dosis adecuadas.

Meloxicam/Diacereina

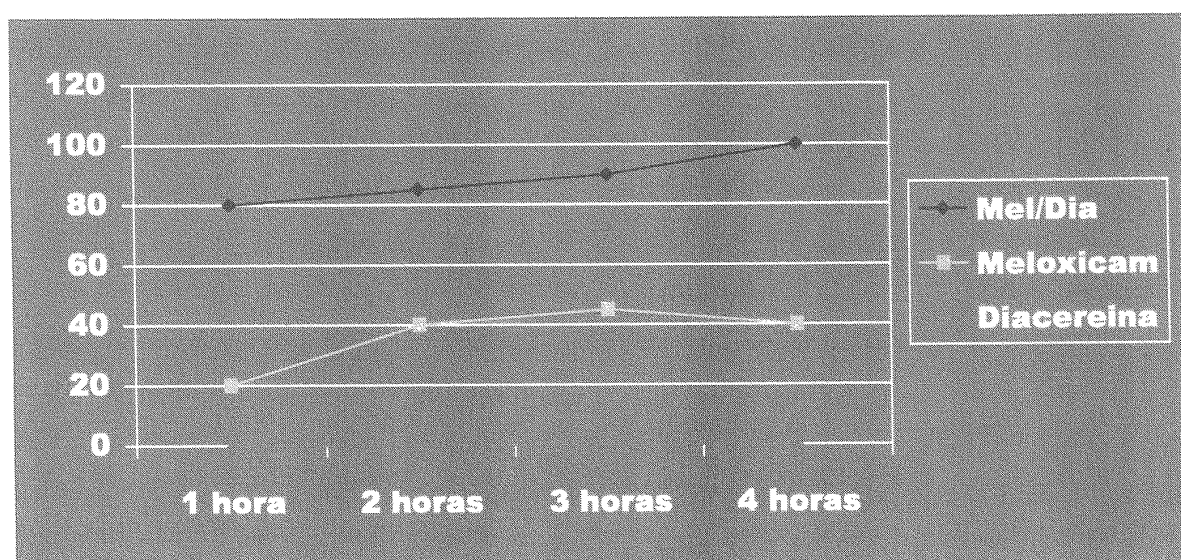


Figura 1

**Emax de combinación efecto
analgésico (F%)**

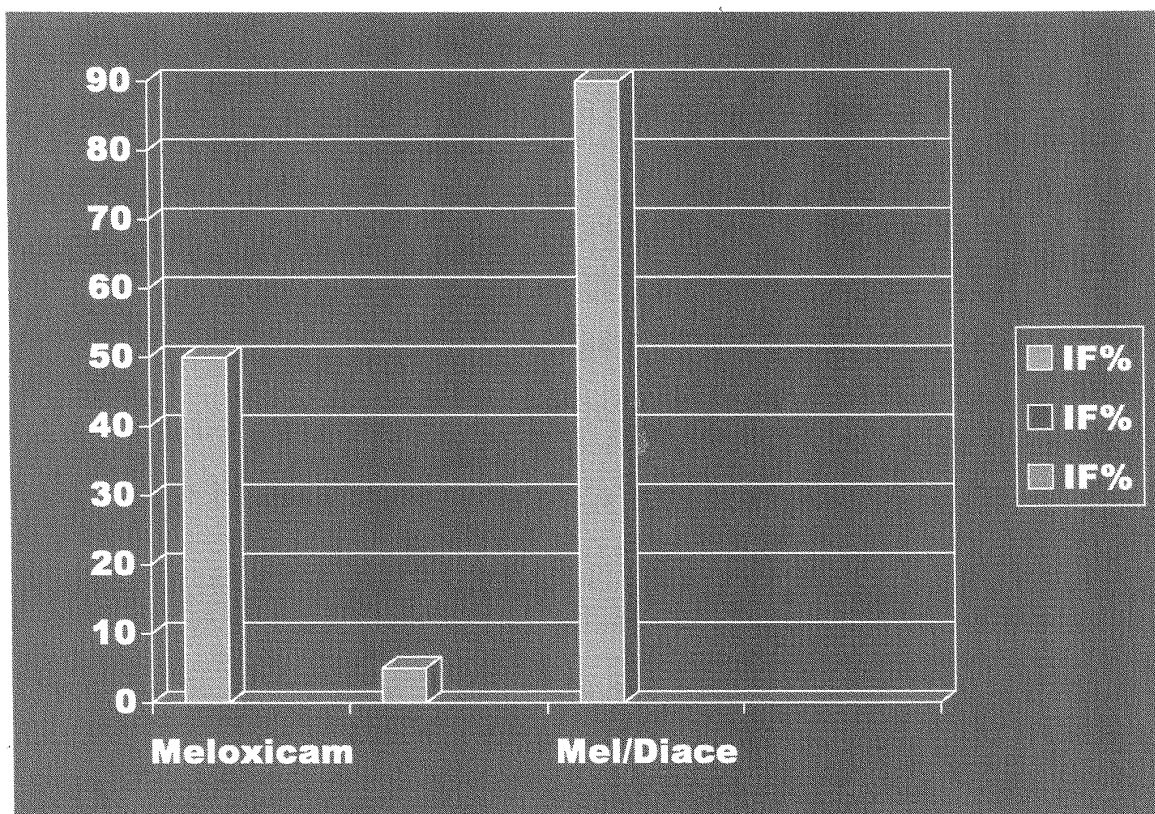


Figura 2

Efecto analgésico de combinación a 4h después de la administración

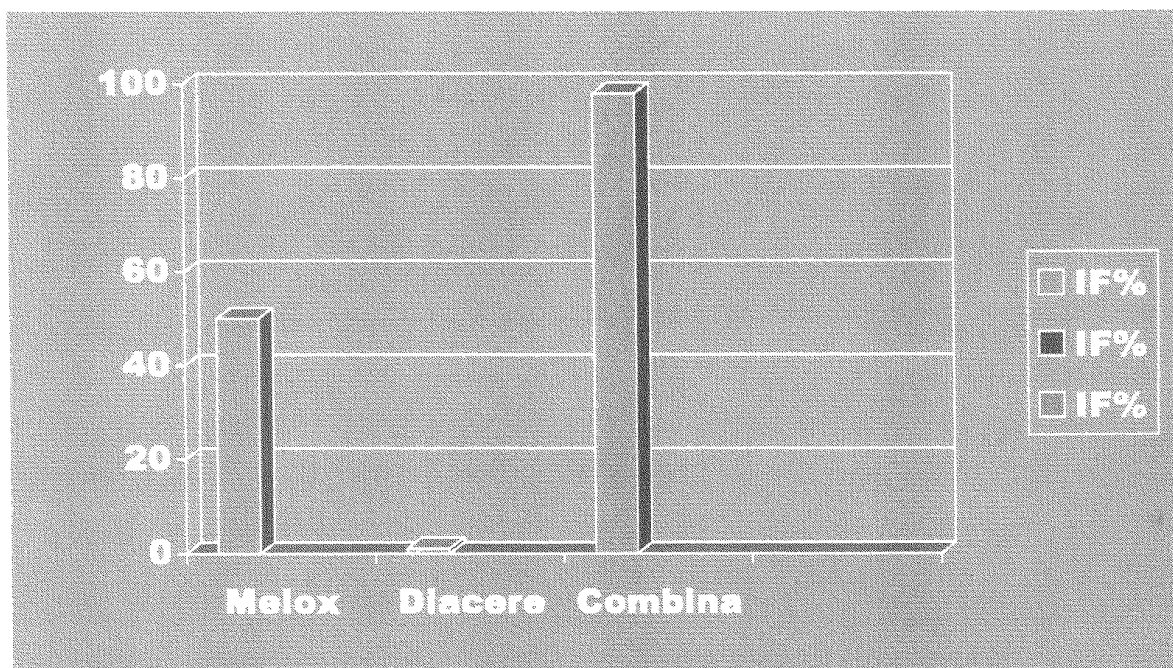


Figura 3