



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 318 113**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03706774 .1**

⑯ Fecha de presentación : **14.02.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1478366**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

⑭ Título: **Combinaciones farmacéuticas de meloxicam, fosfato de codeína y paracetamol.**

⑯ Prioridad: **19.02.2002 ZA 02/1395**

⑮ Titular/es: **ADCOCK INGRAM LIMITED
17 Harrison Street
Bryanston 2021, ZA**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

⑯ Inventor/es: **Norris, Michael, Christian**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 318 113 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones farmacéuticas de meloxicam, fosfato de codeína y paracetamol.

5 Antecedentes

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el uso en el alivio sintomático y el tratamiento del dolor, durante estados algésicos y/o hiperalgésicos, con o sin fiebre.

10 Un estado hiperalgésico puede definirse como el estado de respuesta exagerada a estímulos dolorosos. Es un estado conductual en el que el umbral hacia episodios potencialmente dolorosos se reduce y las reacciones a episodios dolorosos por encima del umbral son exageradas. La algesia describe una respuesta fisiológica normal al dolor.

15 El dolor de cualquier etiología puede ser un problema debilitante. Se han propuesto numerosas teorías sobre la causa y el tratamiento de esta condición patológica. Un gran número de receptores, transmisores bioquímicos y procesos fisiológicos están implicados en la sensación y la respuesta a estímulos dolorosos. La mayoría de las modalidades farmacológicas se dirigen a una zona específica para reducir síntomas dolorosos, lo que frecuentemente no proporciona un alivio adecuado del dolor.

20 Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, una composición comprende una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0,5 mg a 30 mg, fosfato de codeína en una dosis diaria de 10 mg a 360 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4000 mg como ingredientes activos, y un portador farmacéuticamente eficaz.

La invención se extiende a una combinación como la definida anteriormente como ingredientes activos, para el uso en el tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, en particular el asociado con la inflamación, tal como el asociado con trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria o dismenorrea. 30 Las cantidades de los ingredientes activos se seleccionan de modo que la combinación sea terapéuticamente eficaz.

La invención también se extiende al uso de una combinación como la definida anteriormente como ingredientes activos, en la fabricación de un medicamento para el uso en el alivio sintomático o el tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.

35

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Una representación gráfica de la latencia de escape (mediana, n = 10), expresada como un porcentaje de la latencia de escape en el mismo grupo de ratas después de la administración de vehículo, después de la administración oral de una mezcla de meloxicam/codeína en la relación 1:4. Se representan datos frente a la dosis de codeína. ED₅₀ = 40 2,5 mg/kg de meloxicam + 10,0 mg/kg de codeína ($r^2 = 0,94$, error estándar del ajuste = 12%, análisis por regresión logarítmico-lineal).

Figura 2: Una representación gráfica para un índice antihiperalgésico (media ± SEM, n = 9 ó 10, diferentes animales para cada agente), calculado de acuerdo con la fórmula de Sher *et al.* (1992), durante la reperfusión de la cola de la rata tras isquemia transitoria, después de la administración oral de meloxicam (cuadrados), codeína (triángulos) y paracetamol (círculos) separadamente.

Figura 3: Una representación gráfica para un índice antihiperalgésico (media ± SEM, n = 9 ó 10, diferentes animales para cada agente), durante la reperfusión de la cola de la rata tras isquemia transitoria, después de la administración oral de una mezcla de meloxicam, codeína y paracetamol, en la relación 1:4:266. Se representan datos frente a la dosis de meloxicam. ED₅₀ = 0,22 mg/kg de meloxicam + 0,88 mg/kg de codeína = 59 mg/kg de paracetamol ($r^2 = 0,99$, error estándar del ajuste = 4%, análisis por regresión logarítmico-lineal).

55

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para el alivio sintomático o el tratamiento del dolor, algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, en particular el asociado con procesos inflamatorios, tales como trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria y dismenorrea.

El primer ingrediente es el meloxicam. Este agente tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Se ha mostrado que su capacidad para inhibir la acción de COX 2 y no de COX 1 proporciona un perfil de seguridad mejorado para este compuesto cuando se compara con inhibidores de COX no específicos.

La dosis diaria del ingrediente activo meloxicam está en el intervalo de 0,5 mg a 30 mg, preferiblemente 7,5 mg a 15 mg.

ES 2 318 113 T3

El segundo ingrediente es un opiáceo, fosfato de codeína. Los opiáceos se unen a receptores específicos en muchos sitios dentro del sistema nervioso central para alterar procesos que afectan tanto a la percepción del dolor como a la respuesta emocional al dolor.

5 La dosis diaria de fosfato de codeína es de 10 mg a 360 mg.

El tercer agente es el analgésico paracetamol (acetaminofeno). Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas pero una acción antiinflamatoria limitada o nula.

10 La dosis diaria del ingrediente activo paracetamol está en el intervalo de 60 mg (niños) a 4000 mg (adultos).

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un portador farmacéuticamente aceptable y pueden incluir otros excipientes no activos necesarios tales como, por ejemplo, sorbitol, sacarosa, sacarina, almidón, lactosa, goma guar, goma de xantano, estearato magnésico, cera de abeja, talco, metilcelulosa, dextrina, povidona o polivinilpirrolidona. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en cualquier forma de dosificación apropiada, tal como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, suspensiones, soluciones u otras formas líquidas, y están destinadas a la administración oral, rectal, transdérmica, intramuscular o intravenosa.

20 La forma de dosificación se administrará típicamente a un paciente de 1 a 4 veces al día. El producto puede administrarse como una infusión, continua o de otro modo.

La invención se describirá ahora, solo a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos.

25 El reto es formular una forma de dosificación terapéuticamente racional basada en las notables diferencias en las semividas y las cantidades de dosificación de los fármacos en cuestión. Un posible medio para salvar estas diferencias sería incorporar los ingredientes activos en un sistema de aporte de dosificación granular de liberación mixta. Se propone que el meloxicam se libere inmediatamente de la formulación. Los componentes paracetamol y codeína se liberarían en cantidades apropiadas durante un período de tiempo.

30 Los gránulos que contienen los componentes paracetamol y codeína podrían estar revestidos con adyuvantes farmacéuticamente aceptables tales como sacarosa, goma laca, cera y goma guar. Un ejemplo del componente de paracetamol sería un sistema de liberación sostenida granular bifásico:

35

Ingrediente	Cantidad	Propósito del Ingrediente
Gránulo 1 (Fase 1 de Liberación Sostenida)		
Paracetamol	500 mg	Principio Activo
Sacarosa	825 mg	Diluyente y Agente de Revestimiento
Almidón de Maíz	206 mg	Diluyente
Goma Laca	120 mg	Agente de Revestimiento
Talco	200 mg	Lubricante
Gránulo 2 (Fase 2 de Liberación Sostenida)		
Paracetamol	250 mg	Principio Activo
Sacarosa	550 mg	Diluyente y Agente de Revestimiento
Almidón de Maíz	135 mg	Diluyente
Goma Laca	80 mg	Agente de Revestimiento
Talco	130 mg	Lubricante

60

Para probar la eficacia de la composición farmacéutica de la invención, la Brain Function Research Unit (BFRU) se ocupó de investigar, en ratas, la actividad antinociceptiva de una combinación de meloxicam, codeína y paracetamol. Esa combinación proporciona una consolidación única de un inhibidor de ciclooxygenasa selectivo para COX 2, un opioide débil y el único inhibidor de COX 3 (es decir, que actúa centralmente de forma abrumadora) disponible actualmente. El avance experimental en la Brain Function Research Unit también permitió que la combinación se administrara oralmente en vez de intraperitonealmente.

El ensayo usado incluía una batería de pruebas desarrolladas por la BFRU a lo largo de los últimos 17 años, y que se ha mostrado que es útil para estimar las potencias de inhibidores de ciclooxygenasa comercializados como fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (Gelgor *et al.*, 1992). El fundamento científico de la batería ha sido validado recientemente de forma independiente, en un reputado laboratorio de investigación sobre el dolor de Australia 5 (Grace *et al.*, 2001). La batería incluye una prueba de coletazos, una prueba de sensibilidad a isquemia nociva y una medida de hiperalgesia que se desarrolla durante la reperfusión al tejido después de isquemia transitoria (Gelgor *et* al., 1986). La batería distingue la analgesia, que se produce, por ejemplo, mediante morfina (Sher *et al.*, 1992), de la antihiperalgesia producida por inhibidores de ciclooxygenasa (Mitchell 1999), así como obvia los problemas éticos 10 que sufren algunos de los otros ensayos animales de antihiperalgesia. También identifica una actividad antinociceptiva primaria, en vez de la actividad antinociceptiva que podría aparecer secundariamente después de la resolución de la inflamación. Debido a que cualquier prueba de antinocicepción en animales puede producir resultados positivos falsos si el agente antinociceptivo bajo investigación compromete la función motriz del animal (Cartmell *et al.*, 1991), habitualmente es necesario verificar la actividad de cualesquiera agentes bajo control sobre la función motriz. Sin embargo, la investigación previa llevada a cabo por la BFRU ha establecido que, a las dosis bajo investigación, ninguno 15 de los tres agentes tiene ningún efecto sobre la función motriz, de modo que se rechazaban comprobaciones adicionales sobre la función motriz.

Como no existe una evidencia científica disponible sobre la que constituir una relación apropiada de meloxicam, codeína y paracetamol, se decidió emplear la relación de 1 de meloxicam:4 de codeína:266 de paracetamol. Esta relación 20 se derivaba de las dosis diarias máximas de los tres agentes empleadas de forma habitual clínicamente en África del Sur, a saber 15 mg de meloxicam, 60 mg de codeína y 4000 mg de paracetamol. Si pudiera demostrarse actividad antinociceptiva, se creía que era posible dar marcha atrás de esas dosis altas en investigaciones de seguimiento.

25 Métodos de prueba

Animales

Ratas Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*) de ambos géneros que pesaban 250-450 g se usaron para pruebas 30 nociceptivas. Las ratas se alojaron individualmente a una temperatura ambiente de 21-23°C con un ciclo de 12 horas de luz, 12 horas de oscuridad, y se las dejó acceso libre a pienso para ratas estándar y agua del grifo. Se usaron grupos de diez ratas para cada prueba. Las ratas de volvieron a confinar, y con buena salud, después de las pruebas.

Pruebas de nocicepción

Nocicepción durante isquemia nociva

Se indujo isquemia aplicando un torniquete inflable a la base de la cola de la rata retenida, según se detalla previamente (Gelgor *et al.*, 1992). En el momento en el que la rata exhibía una respuesta de escape, el torniquete se 40 desinflaba. El tiempo entre la aplicación del torniquete y la respuesta de escape, es decir la latencia de escape, es una medida de la sensibilidad al estímulo nocivo inducido por isquemia. Para prevenir el daño tisular, el torniquete se retiraba si la rata no respondía en 30 min.

Nocicepción durante estimulación térmica nociva

La respuesta de las ratas a un estímulo térmico nocivo se midió usando una prueba de coletazos modificada, cuyos 45 detalles se han descrito previamente (Gelgor *et al.*, 1992). La cola de la rata se sumergió en un baño de agua controlado a 49°C, y se midió el tiempo hasta la primera respuesta motriz coordinada de la cola, con un corte de seguridad a los 30 s. La temperatura de la piel de la cola se mantuvo a 29°C poniendo la totalidad menos los 20 mm proximales de la 50 cola de la rata en un baño de temperatura controlada, antes y entre medidas, para obviar los efectos desconcertantes potenciales de cambios en la temperatura de la cola durante la latencia del coletazo (Tjolsen *et al.*, 1989).

Hiperalgesia

La hiperalgesia que se produce durante la reperfusión de la cola después de isquemia transitoria, esto es después 55 de la liberación del torniquete mencionado anteriormente, se midió comparando la latencia del coletazo durante la reperfusión con la medida en el mismo animal antes de la aplicación del torniquete. La hiperalgesia se manifiesta como una latencia de coletazo reducida durante la reperfusión, y dura aproximadamente una hora (Gelgor *et al.*, 1992).

60 Se realizaron experimentos de control poniendo un torniquete simulado en la cola durante 20 min (latencia de escape media en experimentos previos en el laboratorio), y administrando la dosis más alta de cada agente o combinación.

Procedimiento

65 Las ratas se habituaron a los retenedores durante tres horas al día a lo largo de tres días consecutivos antes de que se realizaran cualesquiera medidas. El segundo de estos días, a las ratas se les administró una dosis oral de agua, para permitir que experimentaran los tubos de alimentación por adelantado. Durante los días experimentales, los animales

ES 2 318 113 T3

fueron colocados en retenedores durante al menos 30 min antes de cualquier prueba. Se dejaron al menos 48 h entre medidas sucesivas sobre animales individuales. Los experimentos se llevaron a cabo durante el día (cuando las ratas normalmente están inactivas), a una temperatura ambiente de 24°C.

- 5 Se midió la latencia del coletazo (media de tres medidas, separadas 1 min) y a continuación se administró el agente bajo prueba. Treinta minutos más tarde, se aplicó el torniquete (o el torniquete simulado) y se midió la latencia de escape. Inmediatamente después de la liberación del torniquete, se midió de nuevo la latencia del coletazo y las medidas se repitieron después de 30 y 60 min de reperfusión. Después de la inspección de los datos de los tres períodos de reperfusión, se eligieron las investigaciones para basar su determinación de la actividad antihiperalgésica en datos 10 obtenidos inmediatamente después de la liberación del torniquete.

Agentes y administración

15 El paracetamol, el meloxicam y el fosfato de codeína fueron proporcionados por el solicitante. El fosfato de codeína se disolvió en agua. El meloxicam se disolvió en aceite de girasol. El paracetamol se suspendió en aceite de girasol. Los tres agentes se administraron en bolos de 0,2 ml y la suspensión de paracetamol se barrió con agua. En experimentos de control, se administró el vehículo apropiado (agua, aceite de girasol o ambos).

20 Cada agente se administró separadamente, en tres dosis, para determinar la actividad antinociceptiva, si existe, de cada uno independientemente. Se administraron a continuación pares de agentes en tres dosis para cada par. Finalmente, se administró la combinación de los tres agentes, en tres dosis. En todos los casos, la relación de los agentes se fijó en 1 de meloxicam:4 de codeína:266 de paracetamol. Las dosis reales se basaban en datos no publicados sobre la actividad antipirética de meloxicam administrado oralmente a ratas. La dosis máxima de meloxicam elegida como objetivo era 5 mg/kg (las ratas son mucho menos sensibles a todos los inhibidores de ciclooxygenasa que los seres 25 humanos), para lo cual la dosis correspondiente de paracetamol habría sido 1333 mg/kg. No era posible elaborar una suspensión de paracetamol para administrar tal dosis elevada, de modo que se empleaban dosis máximas elegidas como objetivo de 5 mg/kg de meloxicam y 20 mg/kg de codeína solo cuando no se requería una combinación con paracetamol.

30 Cada grupo de diez ratas recibía todas las dosis, y la administración de control apropiada, sólo para un agente o una combinación de agentes, lo que exponía a cada rata a cinco administraciones orales después de la administración piloto. El número de administraciones en cada rata estaba limitado no como resultado del temor a episodios adversos potenciales o toxicidad, sino por mantener los animales experimentales en el mismo intervalo de masa en todo momento.

35 *Consideraciones éticas*

40 Los procedimientos experimentales estaban aprobados por el Animal Ethics Committee of the University of the Witwatersrand (Certificado N° 2002/50/3) y cumplían con las recomendaciones del Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain (Zimmerman, 1983).

Resultados

Actividad analgésica (similar a la de opioides)

45 La Tabla 1 muestra las latencias de escape (la medida de la sensibilidad al estímulo isquémico nocivo) después de la administración de la dosis más alta probada de cada agente, o combinación de agentes, junto con la latencia de escape para el mismo grupo de ratas después de la administración del vehículo apropiado. Debido a que las latencias de escape varían entre grupos de ratas, la eficacia de cada agente activo debe juzgarse comparando las dos latencias de escape dentro del mismo grupo de ratas. Aunque las latencias de escape parecían incrementarse después de la administración de varios de los agentes y combinaciones, la única administración que producía un incremento estadísticamente significativo en la latencia de escape, esto es analgesia estadísticamente significativa frente a isquemia nociva, era una combinación de meloxicam (5 mg/kg) y codeína (20 mg/kg).

55

60

65

ES 2 318 113 T3

TABLA 1

Latencia de escape (mediana, intervalo de confianza de 95%, $n = 10$) tras la aplicación de isquemia nociva a la cola, después de la administración oral 30 min antes de cada uno de los agentes a la dosis más alta probada, y de vehículo en las mismas ratas. Latencia de corte = 30 min.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Agente	Dosis (mg/kg)	Latencia de escape (min)	
		Agente	Vehículo
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)

* Incremento significativo, $p = 0,004$, prueba de Friedman

La Figura 1 muestra la relación entre la latencia de escape y la dosis para la combinación de meloxicam/codeína y demuestra que, a la dosis más alta, la latencia de escape se incrementaba en aproximadamente 90%, lo que es una evidencia de una actividad analgésica sustancial. Si la combinación de meloxicam y codeína produce analgesia, se esperaría que la combinación triple formada añadiendo paracetamol también produjera analgesia. Si embargo, esto no podría probarse, debido a que la dosis de paracetamol correspondiente a la dosis de 20 mg/kg de codeína era físicamente demasiado grande para administrar. A la dosis más alta para la combinación que pudiera probarse, en la que la contribución de codeína era 4 mg/kg, no existía analgesia significativa.

Actividad antihiperalgésica (similar a la de inhibidores de COX)

La antihiperalgesia se mide mediante la extensión hasta la que un agente invierte la hiperalgesia inducida por un episodio de acondicionamiento, que, en el caso de la prueba, era isquemia transitoria. Un índice antihiperalgésico de cero significa una falta completa de actividad antihiperalgésica, un índice de 100% significa inversión total de la hiperalgesia y un índice de más de 100% implica alguna actividad analgésica añadida a la actividad antihiperalgésica. La Figura 2 muestra el índice antihiperalgésico, a tres dosis de cada uno de los agentes, administrados separadamente. A las dosis probadas, que estaban limitadas a 266 mg/kg, el paracetamol no exhibía ninguna actividad antihiperalgésica. Aun cuando sus dosis fueran muy inferiores, tanto el meloxicam como la codeína exhibían actividad antihiperalgesia dependiente de la dosis, incluso cuando se administraban separadamente.

La Figura 3 muestra el índice antihiperalgésico exhibido cuando se administraba la combinación triple de meloxicam, codeína y paracetamol. La antihiperalgesia dependiente de la dosis era evidente, aun cuando las dosis de los agentes individuales de la combinación fueran muy inferiores a las requeridas para producir antihiperalgesia separadamente. Se calculó un valor de ED_{50} a partir del análisis de regresión aplicado a los datos y se muestra, junto con los valores de ED_{50} para los agentes individuales, en la Tabla 2.

65

TABLA 2

5 *ED₅₀ (dosis a la que la hiperalgesia por reperfusión se reduce en 50%) para la eficacia antihiperalgésica de la combinación de meloxicam, codeína y paracetamol y para cada agente separadamente. A partir de líneas de regresión de mínimos cuadrados ajustadas a las curvas de respuesta a la dosis, n = 9 ó 10 para cada prueba*

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

10 El valor de ED₅₀ para la combinación triple era 0,22 mg/kg de meloxicam más 0,88 mg/kg de codeína más 59 mg/kg de paracetamol. La inspección de la Figura 2 muestra, y el análisis por regresión confirmaba, que con una dosis de 0,22 mg/kg, el meloxicam por sí mismo no mostraba actividad antihiperalgésica. De forma similar, tampoco la codeína a 0,88 mg/kg ni el paracetamol a 59 mg/kg. Así, en la combinación triple, los tres componentes eran antihiperalgésicos a dosis a las que los componentes individualmente eran inactivos, lo que es una indicación de su actividad sinérgica cuando están en combinación.

15 30 La actividad antihiperalgésica de los componentes individuales también se probó por pares, en vez de como una combinación triple. A las dosis probadas, el paracetamol y la codeína juntos no tenían una actividad antihiperalgésica significativa. El meloxicam y la codeína sí tenían en efecto una actividad antihiperalgésica significativa, con una ED₅₀ de 1,7 mg/kg de meloxicam y 6,8 mg/kg de codeína, esto es, aproximadamente diez veces superiores que las dosis ED₅₀ en la combinación triple. El meloxicam y el paracetamol también tenían actividad antihiperalgésica, y con una ED₅₀ no significativamente diferente de la de la combinación triple, pero los investigadores no tenían confianza en el valor de ED₅₀ calculado para el par meloxicam/paracetamol, debido a la alta variabilidad entre individuos en las ratas en ese grupo particular.

Episodios adversos

20 40 Las pruebas formales para los episodios adversos no eran parte del diseño del estudio. Sin embargo, los animales permanecían alerta, activos y con buena salud aparente a lo largo del estudio. Además, todos los animales continuaban ganando peso a lo largo del estudio; la pérdida de peso es un signo inicial de patología en las ratas. Los animales se alojaron en el Central Animal Service of the University bajo cuidado veterinario y no se registraron episodios adversos en las hojas de ingreso veterinarias. En cuanto a los ingredientes activos probados, no se observaron interacciones de naturaleza adversa entre las sustancias activas.

Conclusiones

25 50 A partir de lo anterior, se demostraba que una combinación triple de meloxicam y codeína y paracetamol, administrada oralmente en una sola dosis a ratas, produce actividad antihiperalgésica significativa, esto es, capacidad para aliviar dolor del tipo que se produce en indicaciones en las que son funcionales inhibidores de ciclooxygenasa (NSAID, COXIB, analgésicos no narcóticos). La dosis de meloxicam requerida, cuando está en combinación con codeína y paracetamol, es aproximadamente un décimo de la dosis de meloxicam requerida si se administra como un solo agente, lo que significa que combinar meloxicam con codeína y paracetamol mejora la eficacia antihiperalgésica del meloxicam en aproximadamente diez veces. Esta potenciación resulta de las sinergias entre los tres componentes, debido a que la ED₅₀ de la combinación triple está compuesta por dosis a las que cada uno de los componentes es inactivo por sí mismo. Así, la combinación triple de meloxicam y codeína y paracetamol es un posible producto antihiperalgésico sinérgico.

55 60 Aunque no se realizaron determinaciones formales de episodios adversos asociados con la administración de la combinación triple, cada rata del grupo pertinente recibía la combinación triple en cuatro ocasiones en diversas dosis, lo que incluía recibir dos veces una dosis cinco veces superior que la ED₅₀. Los investigadores no observaron un cambio en la ganancia de peso, la conducta, la actividad o los signos vitales de las ratas, y estaban en una condición excelente al final del estudio. No tenían razones para esperar sinergia de episodios adversos en la combinación triple.

65 Lo anterior también demuestra que una combinación de meloxicam y codeína produce una actividad analgésica significativa, esto es, la capacidad para aliviar el dolor del tipo que se produce en una indicación en la que los

opioides son activos. La dosis ED₅₀ de meloxicam y codeína necesaria para producir una actividad analgésica significativa era aproximadamente diez veces superior que sus contribuciones en la dosis ED₅₀ de la combinación triple para la actividad antihiperalgésica. Las restricciones físicas relacionadas con la insolubilidad del paracetamol evitaban la investigación de si la adición de paracetamol, en la relación apropiada, a la combinación de meloxicam/codeína 5 potenciaría la actividad analgésica. Sin embargo, se cree que es altamente improbable que el paracetamol reduzca la actividad analgésica, así que, por extrapolación, la combinación triple de meloxicam, codeína y paracetamol producirá una actividad analgésica similar a la de los opioides significativa, pero solo a dosis muy superiores a las dosis necesarias para la actividad antihiperalgésica.

10 Como la combinación triple proporciona actividad tanto antihiperalgésica (similar a la de los inhibidores de cíclooxygenasa) como analgésica (similar a la de los opioides), es un candidato para una medicación indicada para una amplia gama de tipos de dolor, tanto dolor condicionado (por ejemplo, dolor e inflamación, dismenorrea) como dolor no condicionado (por ejemplo, mialgia no inflamatoria).

15 La combinación de meloxicam y codeína, sin paracetamol, producía una analgesia similar a la de los opioides significativa, pero necesitaba una alta dosis de codeína. El tramadol es otro opiáceo que tiene mayor eficacia analgésica que la codeína, y no lleva consigo percepciones de provocar constipación y abuso potencial que tiene la codeína. Por lo tanto, parece razonable que una combinación de meloxicam con tramadol produzca una mejor analgesia, y por consiguiente permita o bien dosis inferiores o bien situarse con mayor potencia, que una mezcla de meloxicam/codeína 20 que se probaba.

25 Se cree que el efecto sinérgico del ingrediente activo proporciona un producto farmacéutico que aporta altos efectos antihiperalgésicos mientras que cada principio activo puede estar a una dosis subterapéutica. Así, se cree que proporcionará un producto con un bajo perfil de efectos secundarios. Por otra parte, debido a las bajas dosis de principios activos, el coste del producto farmacéutico para tratar estados hiperalgésicos podría reducirse.

Referencias

- 30 **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.
- 24 **GELGOR, L., PHILLIPS, S. & MITCHELL, D.** (1986). Hyperalgesia following ischaemia of the rat's tail. *Pain*, 24, 251-257.
- 35 **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.
- 40 **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.
- 45 **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.
- 16 **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.
- 50 **ZIMMERMAN, M.** (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 16, 109-110.

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0,5 mg a 30 mg, fosfato de codeína en una dosis diaria de 10 mg a 360 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4000 mg.
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el meloxicam, el fosfato de codeína y el paracetamol se proporcionan en cantidades tales que la combinación es terapéuticamente eficaz para tratar el dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.
- 15 3. Una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0,5 mg a 30 mg, fosfato de codeína en una dosis diaria de 10 mg a 360 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4000 mg, como ingredientes activos, para el uso en el tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre, seleccionándose las cantidades de los ingredientes activos de modo que la combinación sea terapéuticamente eficaz.
- 20 4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el dolor está asociado con la inflamación.
- 25 5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el dolor está asociado con trauma, osteoartritis, artritis reumatoide, mialgia no inflamatoria o dismenorrea.
6. El uso de una combinación de meloxicam en una dosis diaria de 0,5 mg a 30 mg, fosfato de codeína en una dosis diaria de 10 mg a 360 mg y paracetamol en una dosis diaria de 60 mg a 4000 mg, como ingredientes activos, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento del dolor, en un estado algésico y/o hiperalgésico, con o sin fiebre.
- 30 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el medicamento se proporciona en una forma de dosificación seleccionada del grupo que comprende comprimidos, cápsulas, gránulos, suspensiones, soluciones y otras formas líquidas.
- 35 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el medicamento es para administrar oralmente, rectalmente, transdérmicamente, intramuscularmente o intravenosamente.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la forma de dosificación es para la administración a un paciente de 1 a 4 veces al día.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el medicamento es para la administración como una infusión, continua o de otro modo.

40

45

50

55

60

65

Fig.1

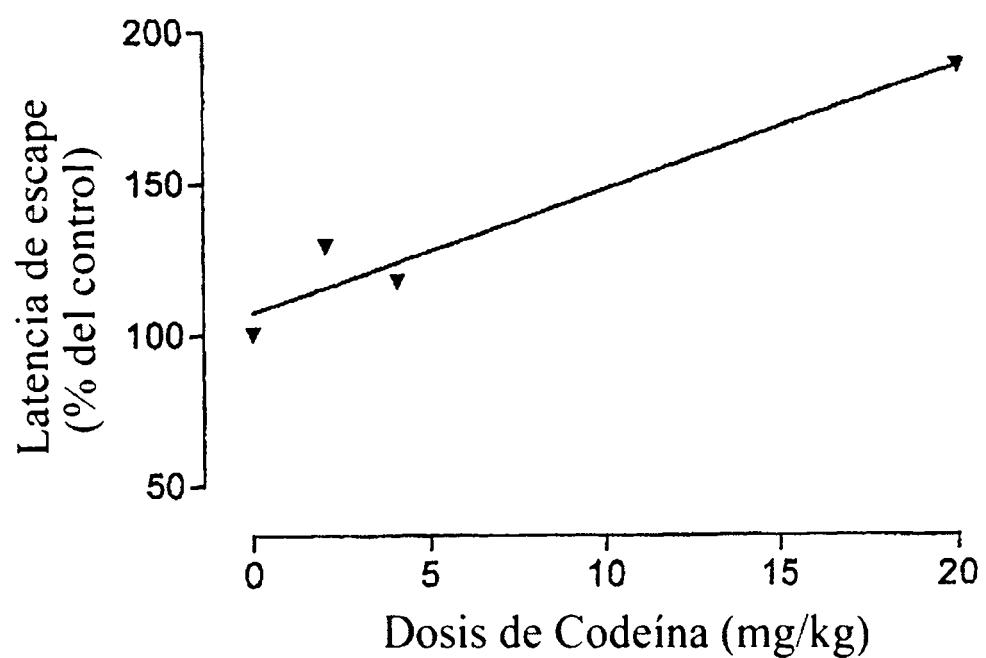


Fig.2

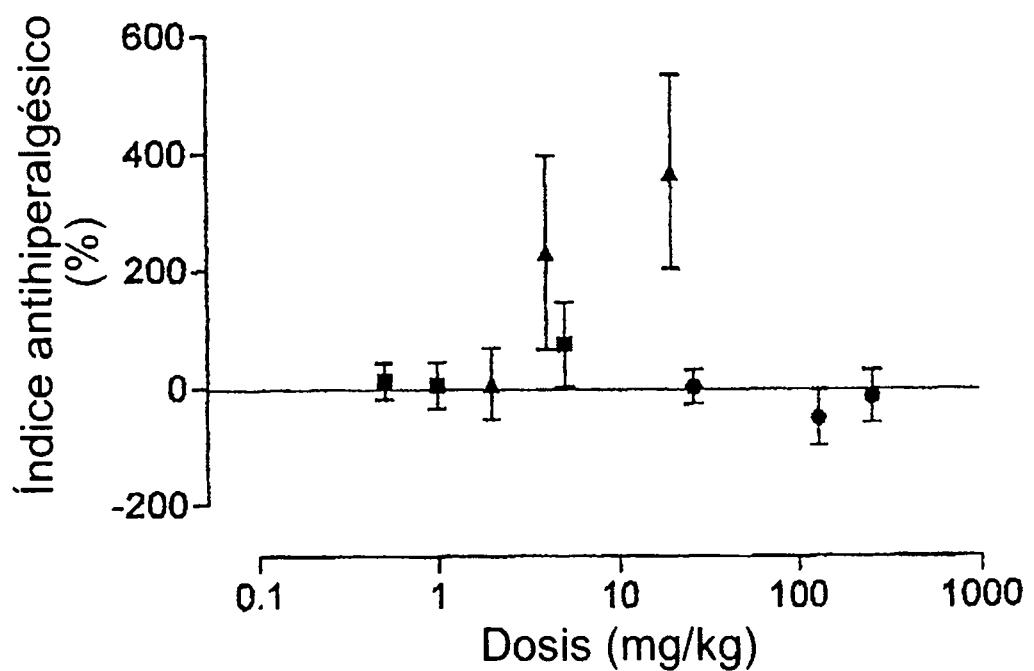


Fig.3

