

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 607**

21 Número de solicitud: 201590124

51 Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.05.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.10.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/MX2013/000070

71 Solicitantes:

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A. (100.0%)
Calle Emiliano Zapata N°. 72 - Col. Portales
033000 Delegación Benito Juárez MX

72 Inventor/es:

AGUILERA SUÁREZ, Graciela De Los Ángeles;
JUÁREZ LORA, Martha Rosaura y
GÓMEZ SÁNCHEZ, Carmen Miguel

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Mónica

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos principios activos siendo uno de ellos un analgésico antiinflamatorio no esteroideo conocido como meloxicam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el otro un analgésico antiinflamatorio no esteroideo conocido como clonixinato de lisina. Cuando se combinan ambos fármacos en proporciones específicas, la combinación produce efectos farmacológicos de analgesia que indican una super-aditividad (sinergia) así como una potenciación del efecto antiinflamatorio, por lo que es posible usar menos cantidad de ambos fármacos para lograr los mismos efectos terapéuticos que cuando se usan solos. Al disminuir la cantidad de cada fármaco en la combinación, los efectos colaterales asociados con cada uno de ellos se reducen en número y en grado, por lo tanto esta estrategia terapéutica puede ser una herramienta promisoría en el alivio del dolor agudo moderado a severo con la ventaja de tener menos efectos adversos.

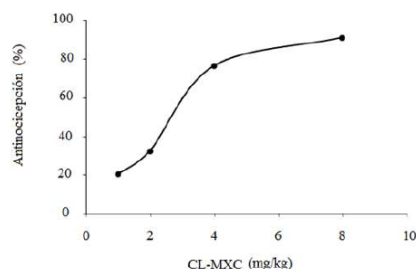


FIG. 6

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS
ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO

DESCRIPCIÓN

5 Sector de la Técnica

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos principios activos del grupo conocido como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo uno de ellos clonixinato de lisina (CL) y el otro, meloxicam (MXC). El clonixinato de lisina al que se refiere la presente invención es la sal de lisina del ácido 2-[(3-
10 cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico y pertenece al grupo de los derivados del ácido nicotínico. El meloxicam al que se refiere la presente invención es el compuesto con nombre 4-Hidroxi-2-metil-*N*-(5-metil-2-tiazolil)-2*H*-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido y pertenece al grupo de los ácidos enólicos (oxicams).

15 De acuerdo a su farmacocinética, los niveles plasmáticos de CL indican que éste es un fármaco de inicio rápido (T_{max} de 0.44 a 0.84 h) y duración corta ($t_{1/2}$ de 1 a 1.5 h), (Marcelin G, Angeles C, Garcia A, et al. 2010). A diferencia del CL, el MXC es un fármaco de inicio lento (T_{max} de 5 a 6 h) y duración prolongada ($t_{1/2}$ de 15 a 20 h) (Marcelin G, Hernández J. Angeles C, et al. 2005). Cuando se combina clonixinato de lisina con
20 meloxicam (CL-MXC), en proporciones específicas, la combinación produce efectos farmacológicos de analgesia que indican una súper-aditividad (sinergia), además el efecto antiinflamatorio es 3 veces mayor que el que resulta de la administración separada de los fármacos. Lo anterior permite disminuir la dosis terapéutica de los fármacos cuando se administran de manera separada.

25

Por las características de los fármacos que la componen, la combinación CL-MXC, está diseñada para el tratamiento de la inflamación y el dolor agudo moderado a severo del sistema músculo-esquelético, para el tratamiento del dolor postoperatorio y en el tratamiento del dolor dental, en migraña y cefalea. El perfil de efectos adversos que se observa
30 después de la administración de la combinación CL-MXC sugiere que esta estrategia terapéutica puede ser una herramienta promisorio en el alivio del dolor agudo moderado a severo y en los procesos inflamatorios que lo acompañan, con la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia.

Antecedentes de la Invención

Los procesos dolorosos implican la participación de diferentes mecanismos periféricos y
5 centrales, así como también de numerosas sustancias y receptores que son responsables
de la transmisión y la modulación de la respuesta dolorosa. En ocasiones, la monoterapia
analgésica puede no ser eficaz para el tratamiento del dolor agudo, cuando esto ocurre se
pueden utilizar combinaciones de fármacos. Esto puede lograrse bloqueando las vías del
dolor a diferentes niveles de manera simultánea y/o incrementando el intervalo de acción,
10 combinando un analgésico de inicio rápido y acción corta con uno de inicio lento y duración
prolongada. De igual manera cuando se usa una combinación los efectos aditivos y
sinérgicos de diferentes analgésicos hacen posible el uso de dosis menores, esto permite al
mismo tiempo que se reduzcan los efectos adversos (Barkin R, 2001).

15 La estrategia de emplear combinaciones de fármacos para el tratamiento del dolor fue
propuesta en 1986 por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1986). La propuesta de
la OMS reconocía que la mayoría de los casos de dolor por cáncer podían ser aliviados
empleando un tratamiento médico simple basado en lo que se denomina “la escalera
analgésica de 3 peldaños”, la cual, dependiendo de la severidad del dolor del paciente,
20 recomienda el uso de varios tipos de analgésicos combinándolos también con fármacos
adyuvantes cuando es necesario. El razonamiento que soporta la terapia analgésica
combinada, es que se puede conseguir el bloqueo de las vías del dolor a diferentes niveles
de manera simultánea. Se puede además incrementar el intervalo de tiempo del efecto
terapéutico al combinar analgésicos de inicio rápido y acción corta con analgésicos de inicio
25 lento y duración prolongada que en general tienen distintos mecanismos de acción.

El concepto “analgesia balanceada” fue empleado por primera vez al inicio de los noventa
a partir de estrategias empleadas para lograr una mejor solución en el tratamiento del dolor
en el periodo post-operatorio (Dahl J, Rosenberg J, Dirkes W, et al. 1990). Los estudios en
30 los que se administraron de manera conjunta analgésicos con distintos mecanismos de
acción, demostraron que el empleo de este tipo de analgesia produce un efecto
aditivo o sinérgico entre los distintos analgésicos empleados, con una concomitante

reducción en los efectos adversos, debido a una reducción en las dosis empleadas de cada fármaco (Kelhet H, Werner M y Perkins F, 1999).

En la presente invención se logró una combinación de dos fármacos: el clonixinato de lisina, un analgésico de inicio rápido y acción corta, y el meloxicam, de inicio lento y duración prolongada, de tal manera que se incrementó el potencial terapéutico analgésico de cada uno de ellos por separado.

Explicación de la invención

La principal actividad de los AINES, es la inhibición de la actividad de las enzimas prostaglandina endoperoxidase G/H synthetase, también llamada ciclooxigenasa (COX) y de la enzima lipooxygenase (LOX), en sus distintas isoformas: COX-1, COX-2, COX-3 y LOX-5, LOX-12 y LOX-15 respectivamente (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, et al. 2000). En su conjunto, las isoformas de la COX como las de la LOX, forman parte del complejo enzimático que interviene de manera fundamental en la respuesta inflamatoria del organismo así como en la reparación de los tejidos dañados (Gronert K, 2008). Ambas familias enzimáticas metabolizan, por distintas vías, al ácido araquidónico (AA) liberado de la membrana celular para dar lugar a moléculas conocidas genéricamente como prostanoides: Prostaglandinas (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$), prostaciclinas (PGI_2 , PGI_3), tromboxanos (TXA_2 , TXB_2); leucotrienos (LTA_4 , LTB_4 , LT_4 , LTD_4) y lipoxinas (LXA_4 y LXB_4). Derivados del ácido araquidónico, también se producen los ácidos eicosatrienoicos generados por la actividad de enzimas epoxigenasas-citocromo P450 (CYP). Todas estas moléculas derivadas del ácido araquidónico, tienen actividades locales que ejercen un control fisiológico complejo sobre muchos sistemas del organismo, actuando también en los procesos patológicos principalmente en la inflamación y la respuesta inmune, y como mensajeros en el sistema nervioso central.

La actividad enzimática de la COX-1 se expresa principalmente de manera constitutiva en la mayoría de las células, mientras que la expresión de la COX-2 es principalmente inducida por mediadores de la inflamación y el cáncer, tales como las citocinas y factores de crecimiento. Clásicamente se consideraba que las funciones de la COX-1 eran únicamente de tipo fisiológico tales como la de la cito-protección del epitelio gástrico, mientras que las de

la COX-2 estaban relacionadas exclusivamente con la respuesta inflamatoria e inmunológica, no obstante, estudios posteriores demostraron que ambas isoformas de la COX se encuentran involucradas tanto en procesos fisiológicos como patológicos del organismo, por ejemplo la actividad de la COX-2 es fundamental para la producción de la prostaciclina vascular y también los prostanoïdes que se producen por acción de la COX-2 participan en el desarrollo y la función normal del riñón (Gronert K, 2008; Ong C, Lirk P et al. 2007). Por su parte, los productos del metabolismo de las lipooxigenasas, leucotrienos y las lipoxinas, epilipoxinas y hepoxilinas, tienen también un papel importante en la inflamación y además participan en anafilaxias (Vandana R, 2007). En general se considera que la acción biológica de los prostanoïdes es compleja debido a que una sola molécula puede tener distintas funciones, algunas de las cuales son opuestas entre sí, y dependen del tipo celular, la naturaleza de la respuesta estimuladora y del tipo de receptor.

El alivio del dolor y la inflamación es sin lugar a dudas la principal causa para la indicación terapéutica de los inhibidores de la COX. Desde hace más de 3 décadas y hasta la fecha, la participación de los prostanoïdes y sus receptores en la generación del dolor, ha sido un área de intensa investigación. Se sabe que estas moléculas son mediadores de las respuestas inmune e inflamatoria, ya que su administración reproduce los principales signos de la inflamación incluyendo la hiperalgesia. Algunos prostanoïdes contribuyen a la generación del dolor actuando tanto a nivel central como periférico, de manera indirecta, sensibilizan a los nociceptores, en particular la PGE₂ y la PGI₂ producen una fuerte sensibilización activando a los receptores EP e IP respectivamente en las terminales nerviosas periféricas (Samad T, Sapirstein A. y Woolf C, 2002; Tilley S, Coffman T y Koller B, 2001; Zeilhofer H 2007).

En el sistema nervioso central, una de las vías críticas para la generación de la hipersensibilidad al dolor implica la inducción de la COX-2 en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Latremolier A y Wolf C, 2009).

Al presentar actividades tan variadas en distintos órganos, la inhibición de las isoformas de la enzima COX trae como consecuencia que los AINES, además de suprimir la respuesta inflamatoria y el dolor, se asocien a un gran número de efectos adversos. El tipo y severidad de los efectos adversos depende de la proporción inhibitoria hacia COX-1 o COX-2 que es

característica de cada AINE. Los efectos adversos de los AINES incluyen alteraciones en la función renal, efectos sobre la presión sanguínea, daño hepático e inhibición plaquetaria. La administración de AINES a pacientes con trastornos de la hemostasia o en estados perioperatorios, incrementan el riesgo de hemorragias por inhibición de las funciones plaquetarias los cuales pueden resultar en un aumento del sangrado (Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E et al., 1989).

En la clínica, lo que se observa con mayor frecuencia en cuanto a efectos adversos de los AINES con actividad inhibitoria no específica sobre la COX-1 y la COX-2, son los efectos gastrointestinales. Por su parte, distintos estudios clínicos han demostrado un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que toman inhibidores específicos de la COX-2. En diversos estudios llevados a cabo in vitro se ha determinado la actividad inhibitoria de distintos AINES tanto para la COX-1 como para la COX-2, obteniéndose la concentración de AINE que inhibe el 50 % (CI_{50}) de la actividad de cada una de estas isoformas, así como su relación: $CI_{50}COX-2/CI_{50}COX-1$ (Mitchell J, Akarasereenont P, Thiemermann C. et. al. 1994; Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A et al. 1995; Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E et al., 1989). Uno de los valores de la relación $CI_{50} COX-2/CI_{50} COX-1$ más altos encontrados, es para la aspirina, ya que inhibe 166 veces más a la COX-1 constitutiva que a la COX-2. Como es bien sabido el ácido acetil-salicílico es un AINE con elevada irritabilidad gastrointestinal y efecto inhibitorio en la agregación plaquetaria.

Aun cuando la relación $CI_{50} COX-2/CI_{50} COX-1$ ha sido empleada para tener una idea de la selectividad inhibitoria de los analgésicos hacia COX-2 o COX-1, la actividad de los AINES depende en gran medida de la expresión de ambas isoformas en cada tejido, y de si este se encuentra intacto o en estado de inflamación. En este sentido, se ha encontrado que ni el clonixinato de lisina, ni el meloxicam provocan efectos adversos en el tracto gastrointestinal ni en la función plaquetaria de manera tan severa como lo hacen otros AINES (Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K et al. 1998; Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. 1998; Kramer E, Sasseti B, Kaminker A et al. 2001).

El clonixinato de lisina empleado en la presente invención tiene el nombre químico: sal de lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico, representado por la

fórmula $C_{13}H_{11}ClN_2O_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$, su fórmula estructural se muestra en la figura 1. Es un analgésico clasificado en el grupo de los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), derivado del ácido nicotínico. Como otros AINES, el CL inhibe de manera reversible la actividad de la COX-1 y la COX-2, habiéndose también demostrado acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos por inhibición de la lipooxigenasa (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M et al. 2000). La acción analgésica anti-prostaglandínica del CL se produce debido al papel que desempeñan la PGE_2 y la PGI_2 al sensibilizar las terminales nerviosas a la acción irritativa de la serotonina, bradicinina, etc. También, como se mencionó, como inhibidor de la COX-2 el efecto analgésico también puede darse a nivel central (Latremoliere A y Wolf C 2009).

Además de su efecto inhibitorio en la síntesis de prostaglandinas, se han propuesto otros mecanismos de acción para explicar la eficacia de este potente AINE. Por ejemplo, otro efecto que se ha estudiado del CL es la inhibición de la síntesis de óxido nítrico por inhibición de la NO-sintetasa (Di Girolamo G, Farina M, Ribeiro M et al. 2003). La producción de óxido nítrico (NO) tiene un papel importante en la inflamación, en estas circunstancias se induce la producción de la enzima NO-sintetasa y el NO que se produce, forma parte de la respuesta de defensa del organismo y la reparación de los tejidos.

El NO también es sintetizado en neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal y su papel en el proceso del dolor ha sido implicado en los mecanismos de sensibilización central (Latremolier A y Wolf C 2009). También, se ha descrito que CL posee una acción analgésica indirecta a nivel central, puesto que se ha encontrado en estudios hechos en rata, que regula los receptores μ y k , en cerebro de rata (Orti E, Coirini H y Pico J. 1999).

El CL está indicado para el alivio de cefaleas, dolores musculares, articulaciones, algias neuríticas, odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos. Su actividad analgésica es 20 veces más intensa que la del ácido acetil-salicílico (Ferrari P, 1976). El CL es efectivo en el manejo del dolor agudo, además es usado particularmente en el periodo postoperatorio. Su eficacia farmacológica es reconocida para el tratamiento de síndromes dolorosos moderados a severos como cefalalgias, dolores musculares, dolores articulares, dolores neuríticos; odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos e incluso en el tratamiento de migraña (Krymchantowski A, Barbosa J, Cheim C et al. 2001).

Una de las principales ventajas del CL es que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Los valores de los parámetros farmacocinéticos después de una dosis oral de 250 mg de CL, son los siguientes:

5 concentración plasmática máxima (C_{max}): $32.39 \pm 8.32 \mu\text{g/ml}$; tiempo al pico de concentración máxima (t_{max}): $0.64 \pm 0.2 \text{ h}$; área bajo la curva de 0 a 8 horas (ABC 0–8h): $48.92 \pm 16.51 \mu\text{g.h/ml}$; tiempo de vida media ($t_{1/2}$): $1.3 \pm 0.24 \text{ h}$; aclaramiento (Cl): $5.64 \pm 1.99 \text{ l/h}$ y volumen de distribución aparente (V_d): $10.22 \pm 2.9 \text{ l}$, (Marcelin G, Angeles C, Garcia A et al. 2010).

10

Las concentraciones en suero de CL son muy similares cuando se administra por vía IV o por vía oral después de 45 minutos, y las áreas bajo la curva respectivas también son muy similares demostrando el alto grado de biodisponibilidad por la ruta oral. Estas características de la farmacocinética hacen que la respuesta analgésica al CL sea casi

15 inmediata.

Aún cuando cuenta con un potente efecto analgésico, el CL no deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el número ni la función plaquetaria (Kramer E, Sassetti B, Kaminker A et al. 2001). Siendo un analgésico no

20 narcótico, no altera las constantes vitales ni el estado de conciencia de los pacientes. En un estudio comparativo realizado en ratas, a las cuales se les administraron v.o. 2.5, 10 y 30 mg/kg de clonixinato de lisina, o 1 mg/kg de ketorolaco trometamina, se estudió la liberación de prostanoïdes en cerebro, mucosa gástrica, pulmón y riñón incubados ex vivo (Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A et al, 1995). En todos los órganos

25 investigados se encontró que ambos fármacos inhiben la ciclooxigenasa (COX) de una manera dependiente de la dosis, aunque el ketorolaco fue más potente y tuvo un efecto más duradero que el clonixinato de lisina.

El meloxicam (MXC) es un AINE que pertenece al grupo de los derivados del ácido enólico

30 “oxicams”. Su nombre químico es 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido. Se representa por la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Su fórmula estructural se muestra en la figura 2. Igual que otros AINES, el meloxicam inhibe a la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), por lo que el efecto del meloxicam es la reducción del

dolor por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El meloxicam ha sido considerado como un AINE de segunda o tercera generación, con actividad inhibitoria preferencial hacia COX-2 (Lazer E, Miao C, Cywin C et al. 1996).

- 5 En estudios preclínicos, se ha demostrado el efecto anti-inflamatorio, analgésico y antipirético en una variedad de modelos animales (Engelhardt G, Homma D, Schlegel K et al. 1995). En el modelo de inducción de edema por carragenina en la rata, el meloxicam mostró tener una acción antiinflamatoria superior a piroxicam, indometacina y diclofenaco, asimismo se demostró la inhibición del dolor somático de manera potente y
10 prolongada. En el modelo de inducción de artritis en la rata, el meloxicam fue un inhibidor más potente que el piroxicam, la indometacina, el diclofenaco y el naproxeno.

En un estudio realizado para conocer el efecto en la mucosa gástrica humana del meloxicam comparado con la indometacina, se incubaron piezas de mucosa gástrica
15 humana para determinar su actividad inhibitoria en la síntesis de prostanoïdes. Los resultados mostraron que el meloxicam es un inhibidor menos potente de la síntesis de eicosanoides en la mucosa gástrica comparada a indometacina, mostrando una diferencia en la CI_{50} de prostaglandina E (PGE), de 11.8 y 1.8 μM , respectivamente (Tavares I, 2000). Esto favorece que el meloxicam tenga una buena tolerabilidad
20 gastrointestinal.

En un estudio realizado en condrocitos humanos in vitro aislados de cartílago articular sano, se estudió el efecto de fármacos antiinflamatorios en la actividad de COX-1 y COX-2 en condiciones en reposo y de estimulación con IL-1. (Blanco F, Guitian R, Moreno J et al.
25 1999). Los fármacos estudiados fueron: meloxicam, dexametazona, diclofenaco, indometacina y ácido acetil-salicílico. Entre todos ellos, el meloxicam resultó ser el AINE con la mejor relación inhibitoria COX-2/COX-1 ($r = 0.12$). En estudios hechos en pacientes con osteoartritis, el MXC mostró una mayor selectividad inhibitoria hacia la COX-2, con una reducción significativa de eventos adversos comparados a los que se encuentran con el uso
30 de diclofenaco o piroxicam, con la misma eficacia y seguridad que éstos (Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. 1998).

El meloxicam se administra por vía oral, aunque también se puede administrar por vía intramuscular o rectal. A diferencia del CL, después de la administración oral de MXC, la absorción es lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas más elevadas a las 4-5 horas, no obstante la biodisponibilidad absoluta es del 90%. El fármaco experimenta una recirculación gastrointestinal, ya que se observa un segundo pico de concentraciones máximas a las 12-14 horas. La absorción del fármaco no es afectada por la presencia de alimentos, pero sí aumentan en un 22% las concentraciones plasmáticas máximas. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma (99%) en particular a la albúmina. En el líquido sinovial las concentraciones plasmáticas observadas son del 40-50%, aunque debido al menor contenido en albúmina del líquido sinovial, es mayor la fracción libre del fármaco. El meloxicam se metaboliza extensamente por el sistema enzimático CYP2C9 (con una contribución menor del CYP3A4), produciendo 4 metabolitos inactivos. El 43% de la dosis administrada se excreta en la orina, sobre todo en forma de metabolitos, mientras que el resto se excreta en las heces. El porcentaje de fármaco nativo en la orina y las heces es de 0.2% y 1.6%, respectivamente (Gates B, Nguyen T, Setter S et al. 2005).

El meloxicam exhibe un perfil farmacocinético lineal, con un tiempo de vida media de eliminación de 15 a 20 horas. El estado estacionario se alcanza después de cinco dosis (con una toma al día). En la mujer las concentraciones plasmáticas de meloxicam son más bajas en comparación con las del hombre de la misma edad. En el estado estacionario, el tiempo de vida media de eliminación es de 17.9 horas en la mujer y de 21.4 horas en el hombre (Marcelin G, Hernández J. Angeles C et al. 2005). Sin embargo, las concentraciones máximas son similares para ambos sexos.

En comparación con los AINES tradicionales, el meloxicam no inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno o ácido araquidónico. También se ha demostrado una mayor tolerabilidad gástrica del meloxicam comparado con indometacina, la cual está relacionada a una inhibición relativamente baja de la COX-1 en la síntesis de PGE de la mucosa gástrica (Tavares I, 2000).

Tomando en cuenta todos los antecedentes mencionados, la idea de combinar clonixinato de lisina y meloxicam (CL-MXC) tiene el objetivo de obtener un medicamento con una

elevada eficacia analgésica con una acción inmediata. La sinergia entre ambos se puede lograr en la combinación, entre otras causas, por estar compuesta ésta por un analgésico de inicio rápido y acción corta, y uno de inicio lento y duración prolongada respectivamente (Fig. 3). Por su composición, otro de los objetivos al hacer la combinación CL-MXC es
 5 elevar el efecto antiinflamatorio. En términos generales, al mejorar la eficacia terapéutica, se puede utilizar en la formulación de CL-MXC, menor cantidad de cada fármaco que la que se usa en la clínica con menos eventos adversos.

Es por tanto un objeto de la presente invención, una nueva combinación farmacéutica
 10 analgésica caracterizada porque comprende: una combinación de meloxicam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y de clonixinato de lisina así como sus hidratos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una proporción que puede variar desde 1:1 hasta 1:600 (p/p) respectivamente.

Es también un objeto de la presente invención, la combinación farmacéutica anteriormente descrita caracterizada porque las proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:25, 1:33 y 1:50.

Es también un objeto de la presente invención, la composición farmacéutica que contiene la
 20 combinación anterior y excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento en la forma de solución inyectable.

Es también un objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene la combinación farmacéutica anterior y excipientes farmacéuticamente aceptables para
 25 preparar un medicamento caracterizado porque tiene una forma farmacéutica de dosificación que se puede seleccionar del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.

Es también objeto de la presente invención la combinación farmacéutica anterior y la
 30 composición farmacéutica que la contiene junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y su uso en terapia analgésica y/o antiinflamatoria.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la fórmula estructural de la sal de lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico (CL).

- 5 La figura 2 representa la fórmula química estructural del meloxicam (MXC) cuyo nombre químico corresponde con 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido.

La figura 3 representa la curva de concentración plasmática en el tiempo de la administración separada de CL y MXC.

- 10 En la figuras 4 y 5 se muestra los resultados de la respuesta antinociceptiva obtenidas después de la administración i.p. de clonixinato de lisina y meloxicam respectivamente.

La figura 6 representa la curva dosis-respuesta antinociceptiva con distintas dosis de la combinación MXC y CL.

- 15 La figura 7 representa el isoblograma de la interacción sistémica entre MXC y CL, en el efecto antinociceptivo en la prueba de dolor inflamatorio de la formalina.

En la figura 8 se muestra el porcentaje de inflamación (%), determinado a las 4, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración subcutánea de carragenina, en ratas tratadas con la combinación MXC y CL.

- 20 En la figura 9 se muestra la actividad ulcerogénica después de la administración repetida (2 veces por día durante 7 días) de la combinación CL-MXC (1:33) en tres niveles de concentración en comparación con los fármacos individuales CL y MXC

Ejemplos

Eficacia Analgésica de CL-MXC

- 25 Para demostrar la idea subyacente en la presente invención, empleando CL y MXC se realizaron distintos estudios preclínicos para investigar la posible sinergia analgésica de la combinación. Por ello el objetivo primordial del presente estudio fue determinar la proporción de la combinación CL-MXC que tuviera la mayor eficacia analgésica en el modelo experimental de formalina en ratones. Posteriormente, se determinó el tipo y la magnitud de
- 30 la interacción analgésica entre meloxicam y clonixinato de lisina mediante análisis isobolográfico.

Animales. Se utilizaron ratones ICR macho de 6-8 semanas de edad, con un peso de 20-30 g, que fueron adquiridos de la empresa Harlan México, S.A de C.V. Los animales se mantuvieron en cajas con alimento y agua ad libitum y con ciclos luz-oscuridad de 12 x 12 h hasta el momento del experimento. La duración del experimento fue siempre lo más corto posible, considerando que el número de animales empleados fuera el mínimo necesario. Cada animal se utilizó para un solo experimento y se sacrificó inmediatamente después del mismo siguiendo los lineamientos éticos para la investigación del dolor en animales de experimentación (Zimmermann M. 1983).

- 10 Fármacos y reactivos. Se emplearon MXC y CL en calidad de materia prima provistos por Farmacéuticos Rayere S.A. El formaldehído se adquirió grado reactivo (Sigma Chemical S.A.) mientras que la solución salina estéril al 0.9% fue de grado farmacéutico y se adquirió de fuentes comerciales. Después de valorar la solubilidad en distintos sistemas de disolventes, se ha establecido que los fármacos pueden ser disueltos en agua mineral
- 15 desgasificada para consumo humano (pH = 7.5) por lo que de esta manera fueron administrados (10 ml/kg, vía oral). En el caso de la formalina se preparó en una concentración del 3% en solución salina (0.9%).

- Modelo experimental de la administración de formalina para evaluar la respuesta analgésica para el dolor inflamatorio agudo. El modelo de la formalina, representa un modelo de dolor inflamatorio agudo, que consiste en la administración subcutánea de formalina en la zona dorsal de la pata posterior derecha del ratón y la subsiguiente observación de su comportamiento (Dubuisson y Dennis, 1977). Se utilizaron cilindros transparentes de 20 cm de diámetro X 40 cm de altura, con espejos. Al inicio del experimento, los ratones se
- 25 colocaron en los cilindros por un periodo de 60 minutos para ambientación. Después de este tiempo, los ratones se removieron para la administración de 20 µL de formalina (solución al 3% de formaldehído). Inmediatamente después de la administración de formalina, se regresó el ratón al cilindro para la observación del comportamiento característico el cual consiste en el conteo del número de lamidas de la pata inyectada
- 30 durante periodos de 5 minutos hasta un tiempo total de 45 minutos.

Se emplearon diferentes grupos para caracterizar la curva dosis-respuesta de los analgésicos, administrando éstos por vía intraperitoneal 20 minutos antes de la inyección

de la formalina. Las dosis que se emplearon para meloxicam fueron 0.042, 0.063, 0.083 y 0.125 mg/kg y para clonixinato de lisina: 2.08, 4.16, 8.33 y 75 mg/kg. Se utilizaron grupos de animales con una $n \geq 6$. Se administró por vía intraperitoneal, una solución salina fisiológica 0.9% como control de cada juego experimental.

5

El tiempo de lamida que se empleó fue el registrado en la fase 2 o fase de dolor inflamatorio, medido en los tiempos de 15 a 45 minutos posteriores al estímulo nociceptivo. Se graficó el porcentaje de antinocicepción en función de la dosis de los dos analgésicos de manera individual o en combinación. Los datos de la curva dosis-respuesta se analizaron por un análisis de varianza (ANOVA), seguido de una prueba de Tukey. Las curvas dosis-respuesta se ajustaron usando una regresión lineal de mínimos cuadrados, y los valores de DE_{30} y sus errores estándares fueron calculados (Tallarida R 2000).

10

15 En la figuras 4 y 5 se muestra los resultados de la respuesta antinociceptiva obtenidas después de la administración i.p. de clonixinato de lisina y meloxicam respectivamente de manera individual, los datos se presentan como el promedio ($n = 6$) $\pm$ e.e, los asteriscos indican valores de $p < 0.05$ respecto al grupo control en cada caso. Se puede apreciar que ambos fármacos disminuyen progresivamente el efecto nociceptivo al aumentar la
20 dosis, encontrándose un efecto techo característico de los AINES en este modelo.

25

Debido al efecto techo encontrado, para el análisis isobolográfico de la combinación CL-MXC, se tomaron los valores de las dosis que causaron el 30 % del efecto antinociceptivo (DE_{30}) del clonixinato de lisina y el meloxicam (Tallarida, 2000). La DE_{30} para meloxicam fue de 0.12 ± 0.004 mg/kg, mientras que para clonixinato de lisina fue de 9.80 ± 1.83 mg/kg, lo que condujo a la estimación en el isoblograma de una DE_{30} aditiva teórica de la combinación (dosis de la combinación que solo produce un efecto de sumación), de 4.96 ± 0.92 mg/kg, está fue posteriormente comparada con la dosis experimental obtenida.

30

Posteriormente se valoró el efecto de distintas proporciones de la combinación CL-MXC para seleccionar aquella con una mejor respuesta analgésica. Las dosis que se utilizaron para este ensayo corresponden a aquellas reportadas como eficaces en el ser humano, considerando que un ser humano promedio pesa 60 kg. Con ese razonamiento y para

determinar qué proporción de la combinación MXC-CL proporciona la mayor eficacia analgésica se evaluaron las siguientes proporciones: 1:16.7, 1:25, 1:33.3, 1:66.7, 1:50 y 1:100 (MXC:CL). En la tabla 1, se muestran las proporciones y dosis probadas en mg/kg de peso.

5

Tabla 1.

Proporción No.	(MXC:CL)	MXC (mg/Kg)	CL (mg/Kg)	Total (mg/Kg)
I	1:16.7	0.13	2.08	2.21
II	1:25.0	0.08	2.08	2.16
III	1:33.3	0.06	2.08	2.14
IV	1:50.0	0.04	2.08	2.12
V	1:66.7	0.06	4.17	4.23
VI	1:100	0.04	4.17	4.21

Como resultado de la valoración del efecto analgésico se seleccionó la proporción 1:33, como la que proporcionó el mayor efecto analgésico medido como la disminución del tiempo total acumulado de lamida en los ratones.

10

Empleando la proporción MXC:CL (1:33), se hizo una curva dosis-respuesta antinociceptiva con distintas dosis de la combinación. En la figura 6 se puede ver, en la curva dosis respuesta, que el efecto antinociceptivo máximo que se obtuvo con una dosis de 8.6 mg/kg de peso de CL-MXC fue de 91 %. lo cual representa que es posible superar el efecto analgésico techo mostrado por los fármacos individuales. La DE₃₀ experimental que se obtuvo fue de 1.53 ± 0.08 mg/kg.

15

Empleando una prueba t de Student se calculó la diferencia entre la DE₃₀ teórica (4.96 ± 0.92 mg/kg) y la DE₃₀ experimental (1.53 ± 0.08 mg/kg) encontrándose una diferencia

20

significativa entre ambas ($p < 0.05$). Esto quiere decir que la coadministración por vía intraperitoneal de MXC y CL en este modelo de nocicepción produce una interacción sinérgica discreta. La magnitud de la interacción se calculó en base a la siguiente fórmula:

$$\gamma = \frac{\text{dosis del fármaco 1 en la } DE_{30} \text{ de la combinación}}{DE_{30} \text{ individual del fármaco 1}} + \frac{\text{dosis del fármaco 2 en la } DE_{30} \text{ de la combinación}}{DE_{30} \text{ individual del fármaco 2}}$$

5

En donde γ es el índice de interacción de los fármacos, DE_{30} individual es la dosis del fármaco 1 que tiene el mismo efecto (30 % de antinocicepción) que el fármaco 2 de la combinación, y la DE_{30} de la combinación, es la dosis que tiene el mismo 30 % del efecto de la antinocicepción. El índice de interacción describe la DE_{30} experimental como una fracción de la DE_{30} teórica; los valores cerca de 1 indican una interacción aditiva, mientras que valores mayores que 1 implican una interacción antagónica y valores menores que 1 interacción sinérgica entre los fármacos después de una administración intraperitoneal. Es decir después de una co-administración i.p. de MXC y CL, el índice de interacción calculado fue de 0.308 ± 0.079 , lo que sugiere que cuando se combinan MXC:CL en una proporción (1:33), el efecto analgésico resultante es cerca de 3 veces superior al obtenido con la administración individual de los fármacos.

10

15

20

25

La figura 7 representa el isoblograma de la interacción sistémica entre MXC y CL, en el efecto antinociceptivo en la prueba de dolor inflamatorio de la formalina. En cada eje se grafican los valores de las dosis de CL y MXC, la línea que conecta los puntos que representan la DE_{30} de cada fármaco se llama isobola o línea de aditividad, y en esta línea están contenidos todas las posibles combinaciones de los dos fármacos que producirán solamente un efecto teórico de aditividad o sumación. El punto T corresponde a la DE_{30} teórica para este estudio (4.96 ± 0.92 mg/kg). El punto E es la DE_{30} experimental (1.53 ± 0.08 mg/kg) de la combinación, y en este caso está por debajo de la isobola, indicando una interacción sinérgica entre MXC y CL ($*p < 0.05$). Por el contrario, si el punto experimental hubiera caído por arriba de esta línea de aditividad, se hablaría de que se produjo un antagonismo al co-administrar los dos fármacos, lo cual no fue el caso. Haciendo

el mismo cálculo para las proporciones 1:25 y 1:50, se obtuvieron valores del índice de interacción y de 0.379 ± 0.082 y de 0.235 ± 0.059 respectivamente. Ambos valores de γ son menores a 1 por lo que estas proporciones también producen un efecto analgésico sinérgico.

5

Eficacia Antiinflamatoria de CL-MXC.

Para evaluar el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC, se empleó la proporción 1:33 (MXC:CL), en el modelo de inflamación por carragenina en la rata.

10

Animales: Se utilizaron ratas Wistar macho de 10-12 semanas de edad, con un peso de 180 y 220 g. Los animales se mantuvieron en cajas con alimento y agua ad libitum hasta el momento del experimento, y con ciclos luz-oscuridad de 12 x 12 h. Todos los experimentos se realizaron siguiendo los lineamientos éticos para la investigación del dolor en animales de experimentación (Zimmermann, 1983).

15

Fármacos y reactivos: Se emplearon tanto meloxicam como clonixinato de lisina, en calidad de materia prima provistos por Farmacéuticos Rayere S.A. Los demás reactivos fueron de grado reactivo. La carragenina (fracción lambda) se compró a Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) y la solución salina estéril al 0.9% de fuentes comerciales. Los fármacos administrados de manera individual y en las combinaciones, se disolvieron en agua purificada (CL) o en agua mineral desgasificada (MXC) y fueron administrados por vía oral (1 ml/kg).

20

Modelo experimental de Carragenina para Evaluar la Respuesta Antiinflamatoria: El modelo de la carragenina consiste en la administración subcutánea, en el cojinete plantar inferior derecho de la rata, de 0.1 ml de una suspensión de carragenina al 1 % en solución salina (0.9%). La inflamación inducida se mide por pletismografía tal como ha sido previamente descrito (Winter C, Risley E y Nuss G, 1962).

25

El modelo de carragenina, es uno de los más utilizados para desarrollar edema en modelos animales, porque presenta las siguientes ventajas:

- Que la sustancia agresora (carragenina) es estable y las cantidades necesarias para producir un cuadro de inflamación semejante al de la artritis reumatoide humana, han sido estandarizadas.

- Que puede emplearse como un modelo agudo, sub-agudo o crónico de inflamación.

5 • La evolución de la inflamación, es similar a la experimentada en el hombre.

- Es altamente reproducible y presenta baja variabilidad inter-sujetos.

- Es un modelo que permite una valoración cuantitativa de la inflamación producida, de manera que las determinaciones no son subjetivas o indirectas.

10 La producción de edema por la carragenina ha sido ampliamente estudiada, se ha comprobado que produce un incremento en la permeabilidad vascular y daño al tejido conectivo (Crunkhorn P y Meacock S, 1971; Ferreira S, Moncada S, Parsons M et al. 1974).

Para verificar el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC, se formaron grupos

15 de 6 ratas cada uno y se evaluó el efecto antiinflamatorio de la combinación

CL-MXC (MXC:CL 1:33.3; 0.04 mg/Kg + 1.49 mg/Kg po.), así como de dosis correspondientes a 2 y 4 veces, en comparación con los fármacos originales a las dosis más altas en la combinación y el control (vehículo), en un esquema de administración oral múltiple (C 8/h) por un periodo de 48 después de la aplicación de un estímulo inflamatorio en

20 ratas.

En la figura 8 se muestra el porcentaje de inflamación (%), determinado a las 4, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración subcutánea de carragenina, en ratas tratadas con dosis orales repetidas (c/8 h) de MXC (0.17 mg/Kg), CL (5.95 mg/Kg) solos o combinados

25 en una proporción 1:33.3 en dosis de 6.12 mg/Kg. La administración de los fármacos se realizó a partir de las 8 horas posteriores a la inyección de carragenina y los fármacos se administraron 20 min antes del inicio de las determinaciones. El efecto antiinflamatorio se aprecia a las 12 horas en los grupos CI y CL-MXC (* $p < 0.05$ respecto al control). En el grupo tratado con la combinación CL-MXC el porcentaje de inflamación disminuyó de 3 a 4

30 veces respecto a los grupos tratados con los fármacos individuales, lo cual sugiere que su efecto antiinflamatorio es semejante al proporcionado por dosis 3 a 4 veces superiores a las requeridas por los fármacos individuales, lo cual podría traducirse en un manejo clínico más

favorable y seguro para el tratamiento de padecimientos que cursan con dolor de origen inflamatorio.

Perfil Toxicológico de CL-MXC

5

Para conocer los posibles efectos tóxicos de la combinación CL-MXC, se realizaron estudios preclínicos de la combinación CL-MXC y de los fármacos individuales CL y MXC, empleando niveles de dosis equivalentes a las máximas dosis permitidas clínicamente con los fármacos individuales (MXC: 0.25 y CL: 11.5 mg/kg/día p.o.). Se emplearon modelos experimentales para determinar la toxicidad gastrointestinal aguda y subcrónica de la combinación CL-MXC a través de ensayos de ulcerogenicidad, también se evaluó la toxicidad motora y del SNC después de la administración aguda y subcrónica de los tratamientos en ratones, así como el efecto de la exposición continua a la combinación CL-MXC sobre algunos indicadores de la función hepática en ratas.

10

15

20

25

En la figura 9 se muestra la actividad ulcerogénica después de la administración repetida (2 veces por día durante 7 días) de la combinación CL-MXC (1:33) en tres niveles de concentración en comparación con los fármacos individuales CL y MXC, a los máximos niveles de dosificación (mg/kg), y el control administrado con vehículo en ratones en grupos de 6 c/u. El IU se calculó como la longitud total sumada de las úlceras y/o zonas de irritación que presentara el tejido GI. La evaluación estadística consistió en la prueba de bondad de ajuste por Ji-cuadrada para la escala ordinal y se realizó un análisis de varianza seguido por una prueba de Dunnet para evaluar el IU. Se consideró que existían cambios significativos cuando $p < 0.05$. Los resultados muestran que la combinación CL-MXC, presenta los valores más bajos de IU en comparación con los tratamientos de los fármacos individuales, inclusive con la dosis más alta de 0.5:18.6 mg/kg (MXC:CL). Se indican los grupos * $p < 0.05$ vs control; ** $p < 0.05$ respecto al tratamiento con mayor efecto ulcerogénico (CL 5.75 mg/Kg).

30

En cuanto a los posibles daños en el sistema nervioso central y autónomo, ni la administración aguda (dosis única) o subcrónica (dosis 2/día por 7 días), de la combinación CL-MXC indujo cambios a nivel neurológico ni a nivel vegetativo en los dos niveles inferiores de dosis. Únicamente se observó que la administración de la dosis mayor probada, provocó un incremento en el estado de alerta y en la actividad exploratoria en menos del 10%

de los animales evaluados. Tampoco el perfil enzimático hepático presentó cambios importantes, los valores que se encontraron en los grupos tratados con la CL-MXC, estuvieron en los niveles fisiológicos normales. La dosis letal 50 (DL₅₀), de la combinación que se encontró en el estudio de letalidad fue de 1594.1 mg/kg, lo cual representa una dosis
5 más de 1000 veces superior a las dosis terapéuticas sumadas (CL + MXC).

Las evidencias presentadas comprobaron que la combinación de clonixinato de lisina y meloxicam produce una potenciación de los efectos analgésico y antiinflamatorio que hacen posible la formulación de composiciones farmacéuticas seguras, con menor contenido de CL
10 o MXC que cuando se emplean estos fármacos de manera individual, y con un mayor perfil de seguridad. Estas preparaciones están dirigidas al tratamiento del dolor agudo moderado a severo y a los procesos inflamatorios que lo acompañan, con la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia.

15 BIBLIOGRAFIA

Barkin RL. Acetaminophen, aspirin, or ibuprofen in combination analgesic products. American Journal of Therapeutics. 8 (6): 433-442, 2001.

20 Blanco F, Guitian R, Moreno J, de Toro F, Galdo F. Effect of antiinflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. J Rheumatol. 26(6):1366-73, 1999.

Crunkhorn P y Meacock S. Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. Br J Pharmacol.42(3): 392-402, 1971.

25 Dahl J, Rosenberg J, Dirkes W, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. Br J Anaesth. 64(4):518-20, 1990.

Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Isomäki
30 H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br. J. Rheumatol. 37: 946-951, 1998.

Di Girolamo G, Farina M, Ribeiro M, Ogando D, Aisemberg J, de los Santos A, Marti M, Franchi A. Effects of Cyclooxygenase Inhibitor Pretreatment on Nitric Oxide production, nNOS and iNOS expression in rat cerebellum. *Br. J. Pharmacol.* 139:1164-1170, 2003.

5

Dubuisson D., Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain.* 4 (2): 161-174, 1977.

Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R y Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*, 44 (10): 423-433, 1995.

10

Ferrari P. Analgesic method containing Lysine 2-(2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate. United States Patent 3,973,027, August 3, 1976.

15

Ferreira S, Moncada S, Parsons M y Vane J. Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. *Br J Pharmacol.* 52(1): 108P–109P, 1974.

Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, Marti M. Accion Diferencial de los Antiinflamatorios No esteroides Sobre la Ciclooxygenasa y Lipooxygenasa de Vesicula Biliar Humana. *Medicina* (Buenos Aires). 60:580-586, 2000.

20

Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 6(12):2117-40, 2005.

25

Gronert K. Lipid autacoids and privileged injury responses. *Molecular Interventions.* 8:28-35, 2008.

Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Dequeker J, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenaco in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatol.* 37:937–945, 1998.

30

Kelhet H, Werner M, Perkins F. Balanced Analgesia: What is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs*. 58:793-797, 1999.

Kramer E, Sassetti B, Kaminker A, De Los Santos A, Martí M, Di Girolamo G. Effects of lysine clonixinate on platelet function. Comparison with other non-steroidal anti-inflammatory agents. *Medicina (B Aires)*. 61(3):301-7, 2001.

Krymchantowski A, Barbosa J, Cheim C, Alves L. Oral lysine clonixinate in the acute treatment of migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Arq. Neuropsiquiatr*. 59(1):46-49, 2001.

Latremoliere A, Woolf C. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10 (9): 895-926, 2009.

Lazer E, Miao C, Cywin C, Sorcek R, Wong H, Meng Z, Potocki I, Hoermann M, Snow R, Tschantz M, Kelly T, McNeil D, Coutts S, Churchill L, Graham A, David E, Grob P, Engel W, Meier H, Trummelitz G. Effect of structural modification of enol-carboxamide-type nonsteroidal antiinflammatory drugs on COX-2/COX-1 selectivity. *J Med Chem*. 40(6):980-9, 1997.

Marcelin G, Hernández J. Angeles C, Contreras A, Hinojosa M, Morales M, Rivera L, Martínez L y Fernández A. Bioequivalence evaluation of two brands of meloxicam tablets (Promotion and Mobicox): pharmacokinetics in a healthy female Mexican population. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 26(5):167-71, 2005.

Marcelin G, Angeles C, Garcia A, Morales M, Rivera L y Martin-del-Campo, A. Bioequivalence of 250 mg lysine clonixinate tablets after a single oral dose in a healthy female mexican population under fasting conditions. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 48:349-354, 2010.

Mitchell J., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R. y Vane J. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Pharmacology*. 90:11693-11697, 1994.

Ong C., Lirk P., Tan C. y Seymour R. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*. 1:19-34, 2007.

Orti E., Coirini H. y Pico J. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinato on rat brain opioid receptors. *Pharmacology*. 58:190-199, 1999.

Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A, Atkins DJ, Rohleder G, Nagyivanyi P, Peskar BA. Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. *Life Sci*. 57(2):83-9, 1995.

Samad T., Sapirstein A. y Woolf C. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 8:390–396, 2002.

Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E, Polloni A, Bianchi R y Materazzi F. Platelet activation in outpatients undergoing esophagogastroduodenoscopy. *J Nucl Med Allied Sci*. 33:22-25, 1989.

Tallarida R. Drug synergism and dose-effect data analysis. New York. Chapman & Hall/CRC. pp. 1-72, 2000.

Tavares I. A. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid synthesis by fresh human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 14:795-799, 2000.

Tilley S., Coffman T. y Koller B. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*. 108:15–23, 2001.

Vandana R. Autacoids: Angiotensin, plasma kinins. *Pharmacology*, Publ. Maulana Azad Medical College & associated Hospitals, New Delhi, pp 1-35, 2007.

Winter C., Risley E., Nuss G. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 111:544-7, 1962.

World Health Organization (WHO). Cancer Pain Relief. Albany, NY: WHO Publications Center; 1986.

Zeilhofer H. Prostanoids in nociception and pain. *Biochem Pharmacol*. 73:165–174, 2007.

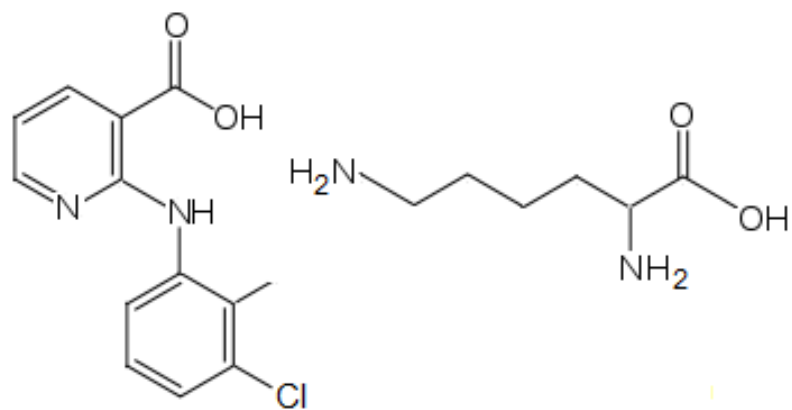
5

Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations on experimental pain in conscious animals. *Pain*. 16: 109-110, 1983.

10

REIVINDICACIONES

1. Una nueva combinación farmacéutica analgésica caracterizada porque comprende: una combinación de meloxicam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y de
5 clonixinato de lisina así como sus hidratos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una proporción que puede variar desde 1:1 hasta 1:600 (p/p) respectivamente.
2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las
10 proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:25, 1:33 y 1:50.
3. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento en la forma de solución inyectable.
15
4. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento caracterizado porque tiene una forma farmacéutica de dosificación que se puede seleccionar del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones orales,
20 suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.
5. Una nueva combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 2 para usarse en terapia analgésica.
- 25 6. Una nueva combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 2 para usarse en terapia antiinflamatoria.
7. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 3 a 4 para usarse en terapia analgésica.
30
8. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 3 a 4 para usarse en terapia antiinflamatoria.



CL

FIG. 1

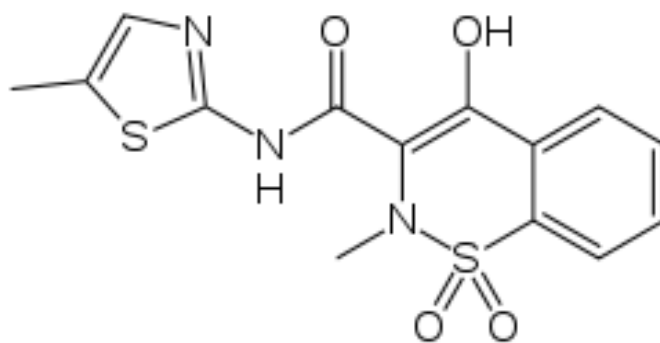


FIG. 2

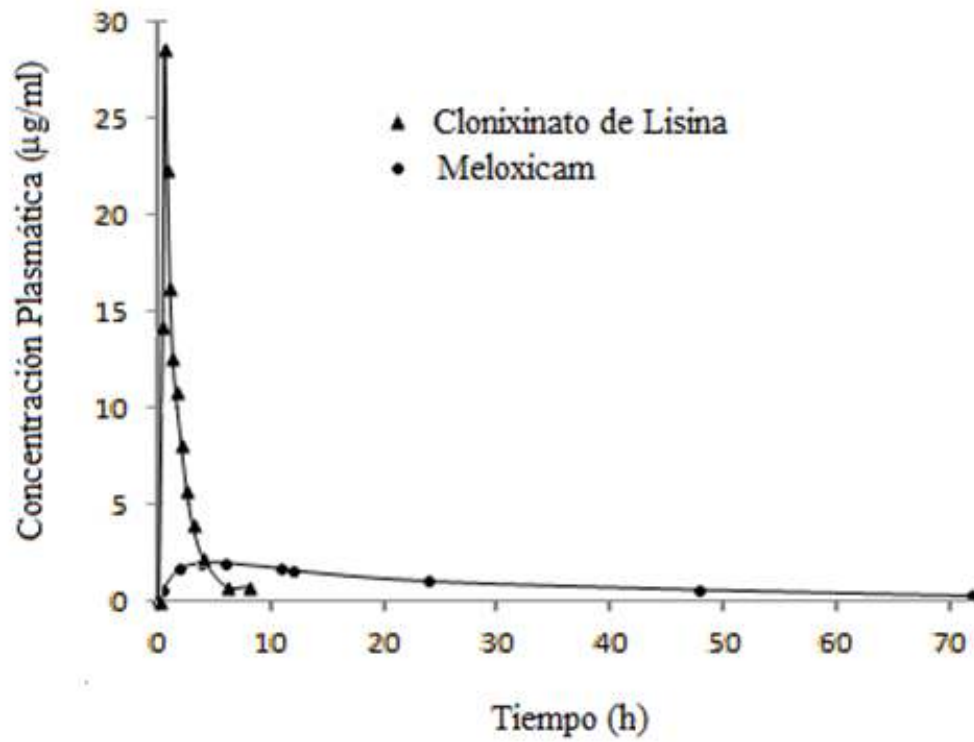


FIG. 3

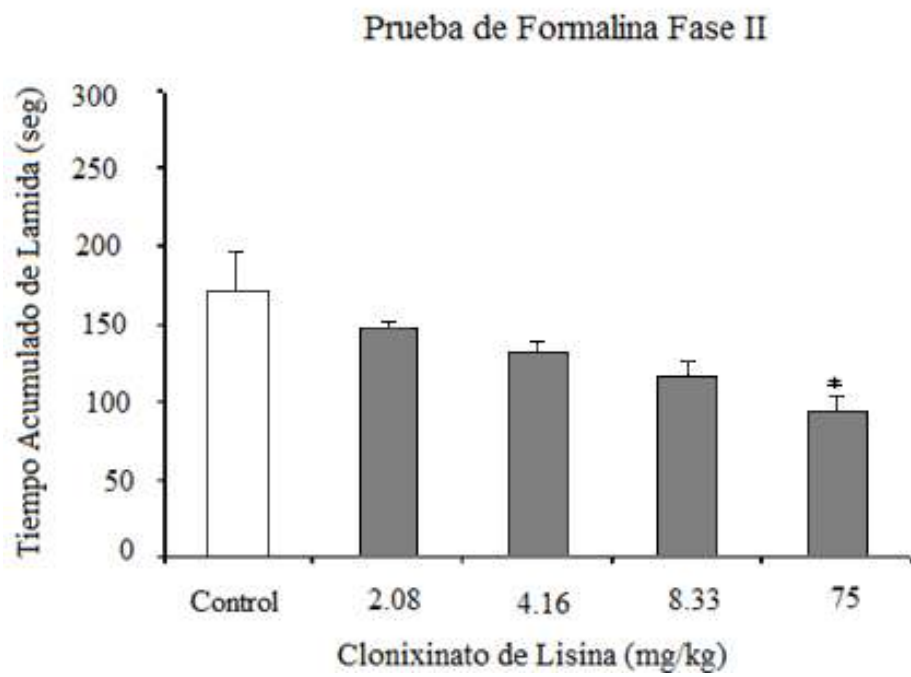


FIG. 4

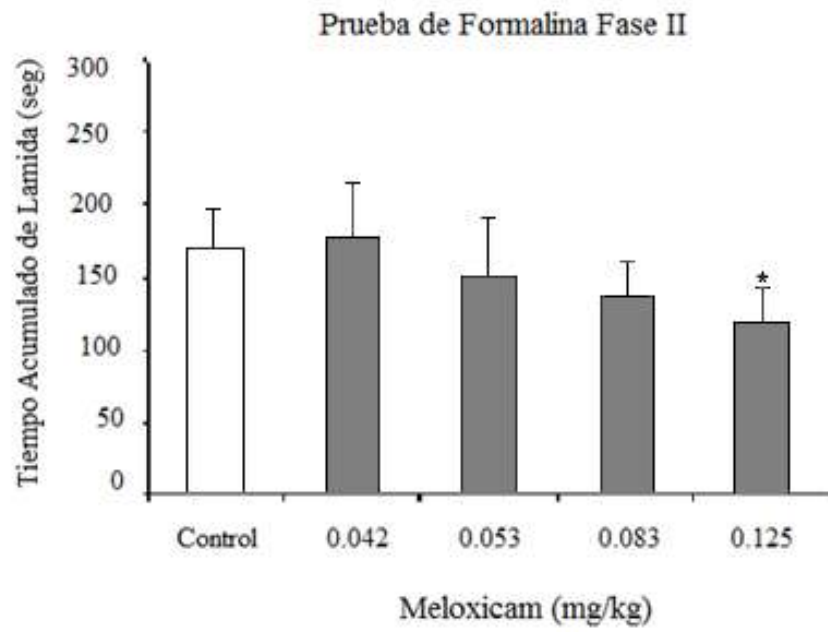


FIG. 5

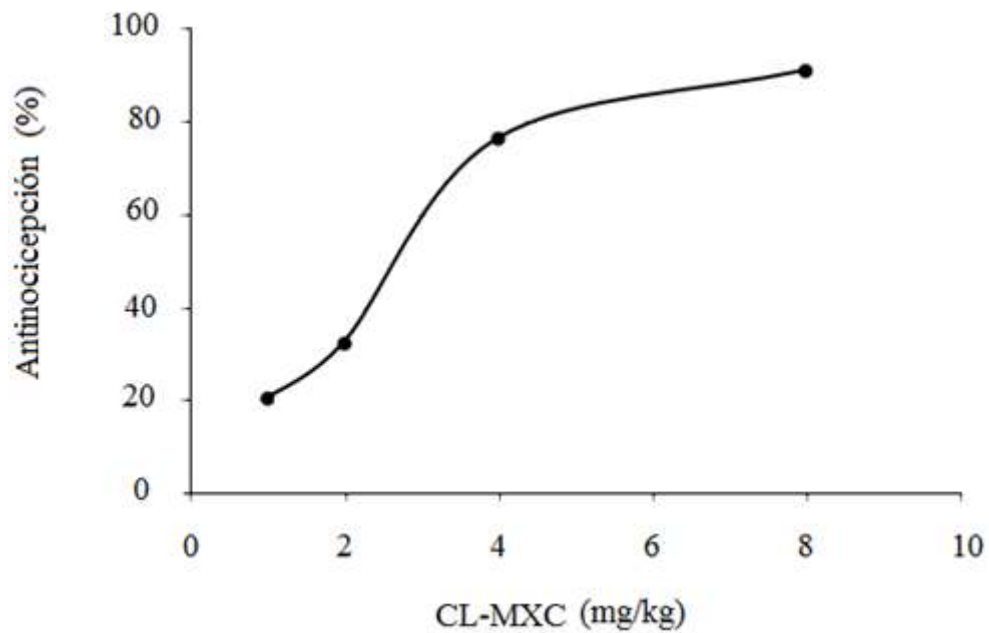


FIG. 6

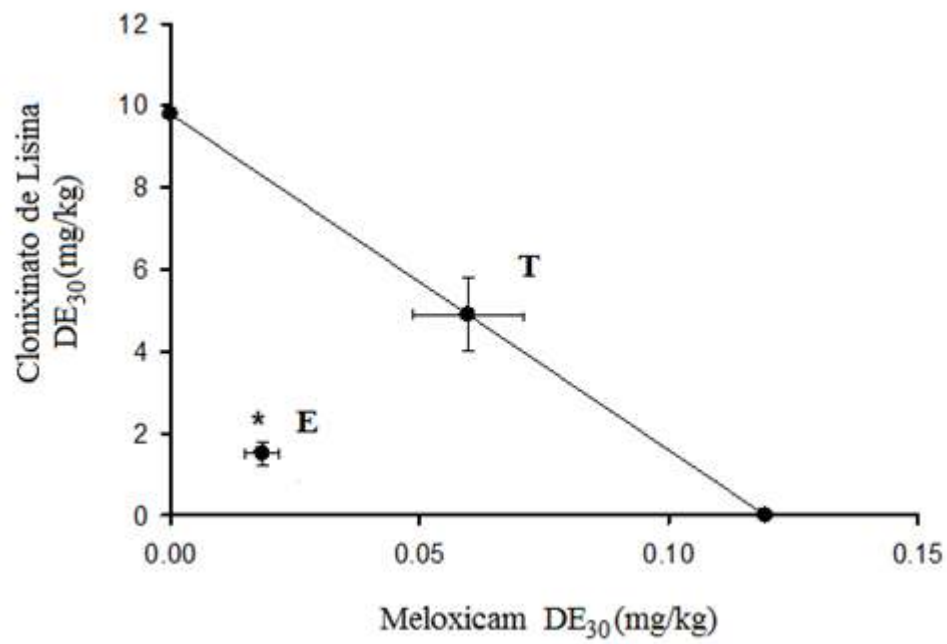


FIG. 7

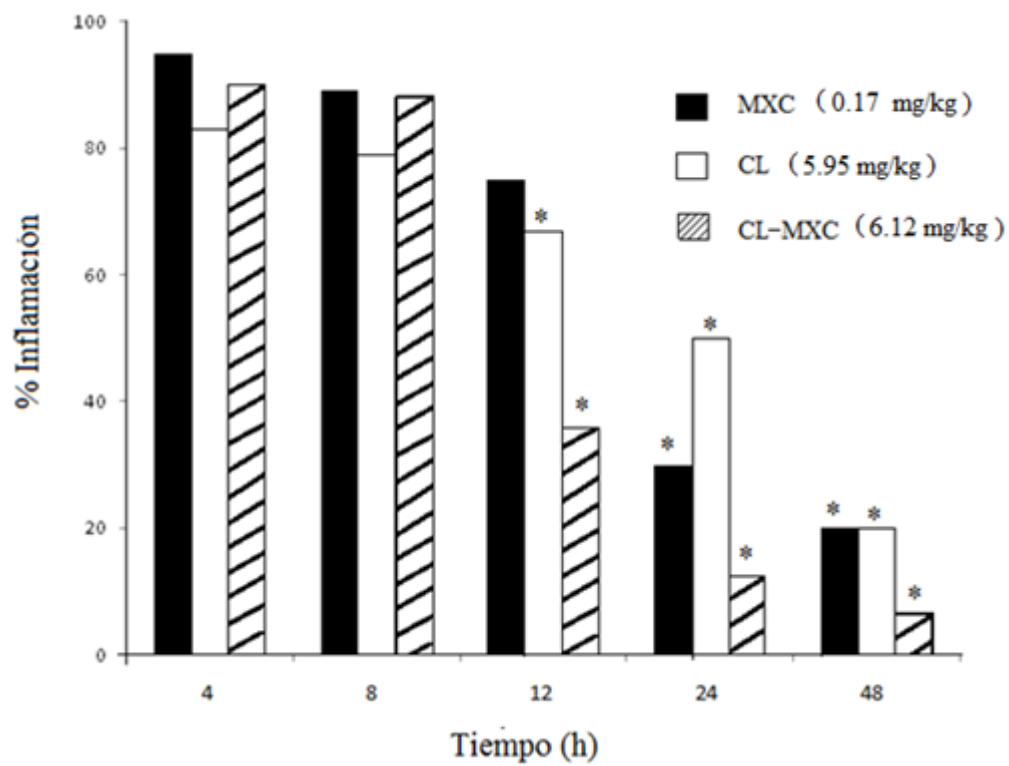


FIG. 8

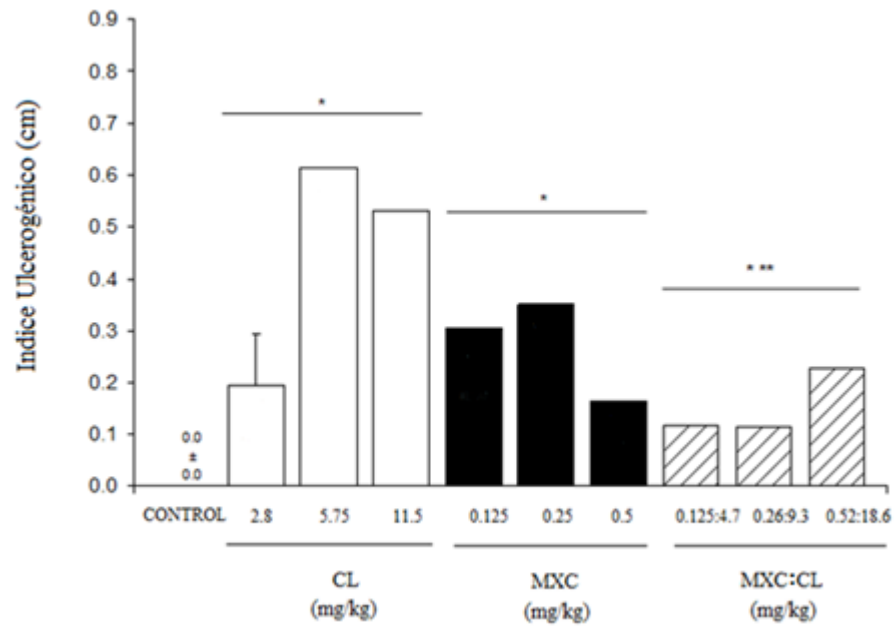


FIG. 9