

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

(22) Data de pedido: 2004.12.09	(73) Titular(es): MEDA PHARMA GMBH & CO. KG BENZSTRASSE 1 61352 BAD HOMBURG DE
(30) Prioridade(s): 2003.12.17 US 529761 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.09.06	(72) Inventor(es): JOACHIM MAUS DE PETER JÜRGEN CNOTA DE ISTVAN SZELENYI DE
(45) Data e BPI da concessão: 2011.09.21 248/2011	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE FLUPIRTINA E TRAMADOL**

(57) Resumo:

O MOTIVO DA PRESENTE INVENÇÃO É PROPORCIONAR UMA COMBINAÇÃO DE DOIS ANALGÉSICOS DE ACTUAÇÃO CENTRAL, FLUPIRTINA E TRAMADOL, OU SEUS RESPECTIVOS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, PARA O TRATAMENTO DA DOR.

RESUMO

"COMBINAÇÃO DE FLUPIRTINA E TRAMADOL"

O motivo da presente invenção é proporcionar uma combinação de dois analgésicos de actuação central, flupirtina e tramadol, ou seus respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis, para o tratamento da dor.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÃO DE FLUPIRTINA E TRAMADOL"

A matéria da presente invenção é proporcionar uma combinação de dois analgésicos de actuação central, flupirtina e tramadol, ou os seus respectivos sais farmacologicamente aceitáveis, para o tratamento da dor causada por indicações seleccionadas de cancro, dor reumática, síndrome de dor lombar, ísquio-lombalgia, as resultantes de lesões da medula espinal, osteoporose, rigidez/espasticidade ou neuralgia/neuropatia (e. g. dor miofascial, neuralgia do trigémeo, neuralgia herpética), cefaleia episódica (de tensão), enxaqueca, dor pós-cirúrgica, dor pós-traumática (e. g. fractura óssea), dor dentária, síndrome de paraperesia espástica dos membros inferiores, tetraparesia (e. g. paraspasmo inferior, mielite transversal, esclerose múltipla, paraplegia espástica hereditária dos membros inferiores (paraplegia de Stuenkel), perturbações da circulação sanguínea da medula espinal, paralisia cerebral com pareses espásticas dos membros inferiores) ou cólica biliar ou renal.

A dor de múltiplas etiologias continua a ser um problema significativo para muitos doentes em ambiente clínico.

A gestão da dor aguda e crónica é importante, não só para o bem-estar do doente, mas também para evitar complicações no longo prazo e morbidez. Além disso, a dor aguda pode rapidamente evoluir para dor crónica se não for tratada. A dor crónica continua a ser um problema porque frequentemente não é tratada.

Os efeitos adversos e as preocupações de segurança associadas a muitos analgésicos têm limitado a utilização destes agentes e contribuíram para o subtratamento da dor. Em relação aos fármacos mais correntemente utilizados para controlar a dor, os analgésicos de actuação central (e. g., morfina, codeína) estão associados a depressão respiratória, tolerância e dependência, e a maioria dos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID) clássicos produzem efeitos gastrointestinais adversos.

O tramadol (trans-(+/-)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclo-hexanol) é um agente analgésico com um mecanismo de acção duplo, que inclui efeitos agonistas fracos no receptor μ de opióides bem como a inibição da reabsorção de neurotransmissores (e. g. noradrenalina). O tramadol tem uma baixa afinidade para os receptores de opióides e também inibe a reabsorção de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) dentro das vias da dor no sistema nervoso central. A afinidade do tramadol para receptores μ do SNC permanece baixa, sendo 6000 vezes mais baixa do que a da morfina e 10 vezes mais fraca do que a da codeína (Raffa, *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001; 26:257-64, Raffa *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 260:275-85, Lee *et al. Drugs* 1993; 46:313-40). O (+)-tramadol e os seus metabolitos são agonistas selectivos de receptores μ (Raffa *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267: 331-40). O isómero (-) inibe, principalmente, a reabsorção da NA. Assim, os dois enantiómeros são complementares e sinérgicos (Raffa *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267:331-40, Raffa, *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001; 26:257-64). O mesmo é válido para os principais metabolitos farmacodinamicamente activos (Garrido *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 295:352-9).

No tratamento da dor aguda e crónica de diversas origens, o tramadol tem demonstrado ser eficaz (*i. e.* Lewis e Han, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 15 de Março de 1997; 54(6):643-52, Hoogewijs *et al.*, *Eur. J. Emerg. Med.* 2000; 7: 119-23, Courtney e Cabraal, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 127:385-8). Verificou-se que o tramadol administrado por via oral era um analgésico eficaz nos passos 2 e 3 das directrizes da Organização Mundial de Saúde para o tratamento de doentes com dor de cancro. No entanto, o tramadol é menos eficaz para certos tipos de dor crónica, tal como a lombalgia (Lewis e Han, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 15 de Março de 1997; 54(6):643-52).

Para além da analgesia, a administração de tramadol pode produzir uma constelação de sintomas (incluindo tonturas, sonolência, náuseas, obstipação, vómitos, sudorese e prurido) semelhantes ao de um opióide (Silvasti *et al.*, *Eur. J. Anaesthesiol.* 1999; 16:834-9). Da mesma forma que outros opiáceos/opioides, o tramadol causa depressão respiratória (PDR, 2002). Em estudos de toxicidade em roedores, os sinais clínicos de intoxicação foram sobretudo perturbações comportamentais e convulsões (Matthiesen *et al.*, *Toxicol. Lett.* 1998; 95:63-71). Assim, em doses mais elevadas e especialmente em crianças, o tramadol pode causar crises epilépticas.

A popularidade clínica dos opióides está limitada até certo ponto pela sua propensão para causar rigidez muscular (hipertonia músculo-esquelética, PDR, 2002). A rigidez muscular induzida por opióides também é evidente em animais de laboratório como demonstrado por Havemann *et al.* (*Life Sci.* 1982; 31:2319-22), Jerussi *et al.* (*Pharmacol. Biochem. Behav.* 1987; 28:283-9), Nickel *et al.* (*Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990a; 40:909-11, *Arzn. Forsch./Drug Res* 1997; 47:1081-6). Há provas em

estudos com animais que o tramadol, à semelhança de outros opiáceos, pode aumentar o tónus muscular esquelético (Nickel *et al.*, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990a; 40:909-11, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990b; 40:905-908, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1997; 47:1081-6). A falta de efeito de relaxação muscular do tramadol pode explicar a sua baixa eficácia no tratamento da síndrome de lombalgia dolorosa. O mesmo também pode ser válido em doentes com dor musculo-esquelética aguda (Turturro *et al.*, 1998).

O tramadol tem um potencial para causar dependência psíquica e física do tipo da morfina. O fármaco foi associado ao comportamento de desejo e procura do fármaco e ao desenvolvimento de tolerância. Foram descritos casos de abuso e dependência de tramadol (Senay *et al.*, *Drug Alcohol Depend.* 2003; 69:233-41). O tramadol não deve ser utilizado em doentes dependentes de opióides. O tramadol pode reiniciar a dependência física em doentes que tenham sido anteriormente dependentes ou que utilizem cronicamente outros opióides.

A flupirtina é um derivado de triaminopiridina e é utilizado como um agente analgésico não opióide com propriedades relaxantes musculares. Foi demonstrado que a flupirtina reduziu o tónus muscular esquelético em doses comparáveis com as suas doses antinociceptivas eficazes (Nickel *et al.*, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990a; 40:909-11). O modo dos efeitos farmacodinâmicos da flupirtina está relacionado com a sua actividade de abertura dos canais de potássio, que também pode explicar a actividade antagonista de NMDA funcional da flupirtina. Além disso, a flupirtina activa as vias noradrenérgicas descendentes de modulação da dor.

Uma vez que o diazepam e outras benzodiazepinas são amplamente utilizados como relaxantes musculares, era óbvio comparar as características farmacodinâmicas da flupirtina com as das benzodiazepinas. Em estudos de ligação a receptores, não foi encontrada nenhuma afinidade para ligação específica a [³H]flunitrazepam até 10 µmol/L (Nickel *et al.*, *Arzn Forsch/Drug Res* 1990b; 40:905-908). Há provas de que a flupirtina apresenta a sua actividade antinociceptiva através da activação de vias noradrenérgicas descendentes (Szelenyi *et al.*, *Ann. Emerg. Med.* 1998; 32:139-43). Investigações recentes apontam para que a flupirtina active os canais de potássio independentes de voltagem (Komhuber *et al.*, *J. Neural. Transm.* 1999; 106:857-67). Além da activação das vias noradrenérgicas descendentes de modulação da dor, este efeito de abertura dos canais de potássio da flupirtina pode ser responsável pela sua actividade analgésica e relaxante do músculo esquelético.

Demonstrou-se que a flupirtina tem um potencial anti-epiléptico significativo (Kupferberg e Swinyard, Study Report, Report No. D-09998/FP2-01/00, 6 de Agosto de 1980, Viatris AG). Este efeito pode ser explicado pelas suas propriedades de abertura de canais de K⁺ e propriedades funcionais antagonistas de NMDA.

Além disso, há provas de que a flupirtina é capaz de atenuar os sintomas de abstinência do abuso de opiáceos (Nickel e Szelenyi, Luzern, 17-19 de Agosto de 1993, *Regional Anesthesia* 1993; 18 (Suppl.):4).

A flupirtina podem ser efectivamente utilizada na gestão de doenças dolorosas como a dor resultante da episiotomia,

procedimentos cirúrgicos ou dentários (McMahon *et al.*, *Postgrad. Med. J.* 1987; 63 (Suppl 3):81-5), dor pós-traumática, cancro, doenças reumáticas (e. g. artrose, artrite), neuralgia, dismenorreia, em doentes idosos com osteoporose (Ringe *et al.*, *Arzneimittelforschung* 2003; 53:496-502), enxaqueca, cefaleia ou dor de cabeça de tipo tensional (Worz *et al.*, *Fortschr. Med.* 1995; 113:463-8). Também pode ser utilizada para doenças com aumento do tónus muscular esquelético, tais como cervicobraquialgia, síndrome da dor lombar, ísquio-lombalgia. Além disso, para a dor miofascial, é de recomendar a flupirtina por causa das suas acções analgésica e normalizadora do tónus muscular (Worz *et al.*, *Fortschr. Med.* 2000; 142:27-33).

No tratamento de animais que sofrem de dor causada por doenças degenerativas das articulações a flupirtina é um medicamento útil, como demonstrado no documento WO 01/08682. As combinações com outros analgésicos, e. g. tramadol, podem aumentar a eficiência.

Frequentemente é difícil conseguir o controlo completo da dor utilizando um único fármaco. Há numerosos fármacos no mercado, contudo a sua utilidade clínica é muitas vezes questionável ou limitada pelos seus efeitos indesejáveis. Em certos casos, combinações significativas podem superar os possíveis efeitos indesejados de mono compostos. Além disso, existem várias doenças dolorosas que são frequentemente acompanhadas por aumento do tónus muscular esquelético. Como consequência, muitas vezes, também é necessário reduzir o tónus muscular esquelético aumentado. A terapêutica dessas doenças envolve, por exemplo, benzodiazepinas que têm, contudo, um potencial de abuso acentuado e portanto a sua administração é muito limitada.

Pode ser demonstrado um alívio melhorado da dor e os efeitos adversos minimizados, por combinações analgésicas multimodais. Provas substanciais fundamentam a combinação de analgésicos para a gestão da dor e, em alguns casos, têm um efeito moderador heterogéneo farmacodinâmico. Analgésicos de combinação de doses fixas com eficácia e segurança comprovadas são amplamente utilizados para a gestão da dor (*i. e.*, McClellan e Scott, *Drugs* 2003; 63:1079-1086, Wilder-Smith *et al.*, *Anesth. Analg.* 2003; 97:526-33). Por vezes, a administração combinatória de tramadol com NSAID, tal como o diclofenac, parece ser menos vantajosa, porque a aplicação oral de diclofenac atrasou significativamente a consolidação de fracturas em ratos. Este efeito pode ser comparável com outros NSAID e consolidação de fracturas em humanos (Beck *et al.*, *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2003; 123:327-32).

O problema subjacente à presente invenção foi, portanto, a apresentação de uma combinação de fármacos para o tratamento da dor, causada por indicações seleccionadas de cancro, dor reumática, síndrome de dor lombar, isquio-lombalgia, as resultantes de lesões da medula espinal, osteoporose, rigidez/espasticidade ou neuralgia/neuropatia (*e. g.* dor miofascial, neuralgia do trigémeo, neuralgia herpética), cefaleia episódica (de tensão), enxaqueca, dor pós-cirúrgica, dor pós-traumática (*e. g.* fractura óssea), dor dentária, síndrome de paraperesia espástica dos membros inferiores, tetraparesia (*e. g.* paraspasmo inferior, mielite transversal, esclerose múltipla, paraplegia espástica hereditária dos membros inferiores (paraplegia de Stuenkel), perturbações da circulação sanguínea da medula espinal, paralisia cerebral com parese espástica dos membros inferiores) ou cólica biliar ou renal, que

oferece eficiência melhorada e efeitos secundários reduzidos. É encontrada uma solução por combinação de tramadol e flupirtina ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção mostra que, com base nas propriedades farmacodinâmicas de compostos que influenciam os receptores μ de opiáceos (*i. e.*, tramadol) e abridor de canais de potássio flupirtina, a actividade antinociceptiva/analgésica do tramadol ou flupirtina pode ser intensificada por combinação de ambos os fármacos.

Em combinação, menores quantidades dos fármacos são suficientes para produzir o mesmo efeito analgésico que se qualquer dos fármacos fosse utilizado sozinho. Surpreendentemente, o efeito analgésico da combinação tem natureza sobre-aditiva. Utilizando menos quantidades de ambos os fármacos os efeitos secundários associados a cada um são reduzidos em número e grau. Além disso, a flupirtina elimina o aumento do tónus muscular esquelético, um efeito típico de opióides. Acresce que a flupirtina não causa qualquer depressão respiratória, um efeito secundário típico do tramadol e outros opiáceos/opióides. Além disso, a flupirtina é capaz de reduzir os sintomas após a retirada dos opiáceos. Devido ao seu efeito anticonvulsivo, a flupirtina pode atenuar a possível acção convulsiva de tramadol.

Além disso, a actividade relaxante do músculo esquelético da flupirtina elimina o efeito de aumento do tónus muscular do tramadol. Acresce que se sabe que o tramadol pode causar crises epilépticas. Por outro lado, também é sabido que flupirtina tem actividades anticonvulsivas. Assim, a flupirtina pode compensar a possível actividade convulsiva do tramadol resultando numa

melhor aceitação da combinação. É conhecido que o tramadol pode induzir depressão respiratória. Uma vez que a dose de tramadol pode ser reduzido na combinação com flupirtina, é consideravelmente diminuído o risco de uma possível depressão respiratória causada pelo tramadol.

Dados experimentais

Parte 1: Efeitos antinociceptivos nas contorções induzidas por acetilcolina em murganhos

Murganhos machos com peso de 22-24 g foram mantidos em grupos de 4 em condições normais (temperatura $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$, humidade: 40-50%, ritmo claro-escuro: 12/12 h), com comida e água disponíveis livremente. Todos os protocolos foram aprovados pela Comissão de Saúde Animal, que é responsável pelos cuidados e utilização adequada dos animais experimentais.

Contracções abdominais (contorções) foram induzidas por injeção intraperitoneal (i. p.) de acetilcolina (ACh) (cloreto, 5,5 mg/kg) num volume de 10 mL/kg. Imediatamente depois, os murganhos foram colocados numa gaiola de plástico e o número de contracções abdominais (contorções) foi contado durante 10 min. Calculou-se o número total de contracções abdominais por animal e número de animais com contracções.

Os fármacos foram preparados diariamente. Todos os compostos foram administrados por via oral. Cloridrato de tramadol e maleato de flupirtina foram administrados 30 min antes da injeção de acetilcolina.

Os valores da ED₅₀ foram estimados tanto pela proporção de animais protegidos de contorções em relação ao número de animais nos grupos ou pelo número médio de contorções em cada grupo de animais. Os valores foram calculados utilizando regressão linear. A análise estatística das diferenças entre os efeitos calculados e medidos foi feita pelo teste de Kruskal-Wallis. Os asteriscos (*) indicam o nível de significância $p < 0,05$.

Tanto a flupirtina como o tramadol protegeram os animais das contorções e reduziram consideravelmente o número de contorções em murganhos conscientes. Os correspondentes valores da ED₅₀ estão sumariados na Tabela 1.

Tabela 1. Efeito da flupirtina e tramadol administrados por via oral em contorções induzidas por acetilcolina em murganhos.

	Valores da ED ₅₀ oral calculados com base em	
	animais protegidos das contorções	redução do número de contorções
Flupirtina	27,25	21,00
Tramadol	4,87	4,14

As Tabelas 2 e 3 sumarizam os resultados obtidos após a administração oral combinada de várias doses de flupirtina e tramadol.

Tabela 2. Efeito da combinação de flupirtina com tramadol nas contorções induzidas por acetilcolina em murganhos

Tratamento		Número de animais sem contorções em %	
		calculada	determinada
Flupirtina 5 mg/kg	+ Tramadol 1 mg/kg	39	60*
Flupirtina 5 mg/kg	+ Tramadol 2 mg/kg	50	70*
Flupirtina 5 mg/kg	+ Tramadol 4 mg/kg	73	90*

Tabela 3. Efeito da combinação de tramadol com flupirtina nas contorções induzidas por acetilcolina em murganhos

Tratamento		Número de animais sem contorções em %	
		calculada	determinada
Tramadol 2 mg/kg	+ Flupirtina 5 mg/kg	50	60+
Tramadol 2 mg/kg	+ Flupirtina 10 mg/kg	56	70*
Tramadol 2 mg/kg	+ Flupirtina 20 mg/kg	68	80*

Os dados apresentados nas Tabelas 2 e 3 indicam claramente que o efeito antinociceptivo da flupirtina foi reforçado de forma sobre-aditiva pelo tramadol e vice versa, a flupirtina também reforçou a actividade analgésica do tramadol de uma forma sobre-aditiva em murganhos conscientes.

Parte 2: Influência de tramadol e flupirtina em crises epilépticas induzidas por pentetrazol submáximo em murganhos

É conhecido que o tramadol pode causar crises epilépticas em doses mais elevadas e especialmente em crianças. Em estudos de toxicidade em roedores, também foi demonstrado que o tramadol pode induzir convulsões (Matthiesen *et al.*, Toxicol. Lett. 1998; 95:63-7). Era, portanto, de interesse, demonstrar que o tramadol pode influenciar crises epilépticas induzidas por doses subconvulsivas de pentilenotetrazol (pentetrazol). Além disso, também foi investigado o efeito da flupirtina sobre as crises epilépticas induzidas por pentetrazol.

Utilizou-se murganhos machos com peso de 22-24 g. Os animais foram alojados em grupos de 4 em condições normais (temperatura de 22°C, 40-60% de humidade) com água e comida disponíveis livremente. As luzes estavam acesas das 06:00 às 18:00 h. As experiências foram aprovadas pela Comissão de Saúde Animal da Universidade, que é responsável pelos cuidados e utilização adequada dos animais experimentais.

As crises epilépticas foram induzidas pela administração intraperitoneal de pentetrazol na dose subconvulsiva de 30 mg/kg. A latência da primeira reacção epiléptica, a intensidade da crise epiléptica e o número de animais com as crises epilépticas foram calculados durante os primeiros 10 minutos após a injeção i.p. de pentetrazol. Tramadol (cloridrato) e flupirtina (maleato) foram administrados por via intraperitoneal (15 min antes da administração do pentetrazol). Os fármacos foram preparados diariamente em soro fisiológico a 0,9%.

Tabela 4. Efeito de tramadol e flupirtina em crises epilépticas induzidas por doses de pentetrazol subconvulsivas (30 mg/kg i.p.) em murganhos (n = 10).

Tratamento			Intensidade (pontuação)	Número de animais com crises epilépticas
Soro Fisiológico	---	---	0,14	3
---	Tramadol 20 mg/kg	---	170*	8*
---	Tramadol 40 mg/kg	---	3,00*	10*
---	---	Flupirtina 10 mg/kg	0,20	2
---	---	Flupirtina 20 mg/kg	0,10	1
---	Tramadol 20 mg/kg	Flupirtina 10 mg/kg	0,30 [#]	2 [#]
---	Tramadol 20 mg/kg	Flupirtina 20 mg/kg	0,30 [#]	1 [#]
	Tramadol 40 mg/kg	Flupirtina 10 mg/kg	0,40 [#]	3 [#]
	Tramadol 40 mg/kg	Flupirtina 20 mg/kg	0,30 [#]	2 [#]
* Significativo (p <0,05) (comparação com o grupo tratado com soro fisiológico)				
[#] Significativo (p <0,05) (em comparação com os animais tratados com tramadol)				

Os resultados sumariados na Tabela 4 indicam que, em contraste com a flupirtina, o tramadol possui efeitos proconvulsivos sobre no modelo de crises epilépticas agudas induzidas por doses subconvulsivas de pentetrazol; e a flupirtina contraria esse efeito do tramadol. Na combinação, a flupirtina atenuou quase completamente a actividade proconvulsiva do tramadol.

Parte 3: Alterações do tônus muscular esquelético em ratos conscientes após administração intraperitoneal de tramadol e flupirtina, sós e em combinação

A montagem experimental foi descrita em todos os pormenores numa publicação anterior (Nickel *et al.*, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1997; 47; 1081-6). Resumidamente, a medição do tônus muscular esquelético foi feita através da gravação, sucessivamente, da resistência dos músculos flexores e extensores que neutralizou o endireitamento e flexão forçados do pé na articulação do tornozelo. As mudanças de pressão induzidas pelos movimentos do pé foram registadas continuamente. Os sinais foram analisados num computador pessoal. Um programa de computador correspondente calculou os valores da resistência dos flexores e extensores do pé durante períodos de gravação de 10 min.

Foram utilizados ratos Sprague-Dawley machos com peso de 200-220 g. Os animais foram alojados em grupos de 2 em condições padrão (temperatura de 22 °C, 40-60% de humidade) com água e comida disponíveis livremente. As luzes estiveram acesas da 06:00-18:00 h. Todos os protocolos foram aprovados pela Comissão de Saúde Animal, que é responsável pelos cuidados e utilização adequada dos animais experimentais.

Os fármacos (cloridrato de tramadol, maleato de flupirtina) foram preparados diariamente em soro fisiológico e administrados por via intraperitoneal.

A análise estatística das diferenças entre os efeitos calculados e medidos foi realizada por ANOVA a um factor. Os asteriscos (*) indicam o nível de significância $p < 0,01$.

O aumento dependente da dose do tónus muscular esquelético por tramadol administrado por via intraperitoneal foi demonstrado em estudos anteriores (Nickel *et al.*, *Arzn. Forsch./Drug Res.* 1990; 40:909-11). A flupirtina (5-10 mg/kg i.p.) aboliu completamente a rigidez do músculo esquelético induzida por tramadol em ratos conscientes (Tabela 5).

Tabela 5. Efeito do tramadol e flupirtina administrados intraperitonealmente sobre o tónus muscular esquelético em ratos conscientes.

Tratamento		Alterações do tónus muscular (em % em comparação com o placebo)
Tramaldol 20 mg/kg	---	+12%
Tramaldol 40 mg/kg	---	+47%*
Tramaldol 20 mg/kg	Flupirtina 10 mg/kg	-14%*
Tramaldol 40 mg/kg	Flupirtina 10 mg/kg	-12%*

Os dados apresentados na Tabela 5 indicam, claramente, que o tramadol aumenta o tónus muscular esquelético. A flupirtina foi capaz de atenuar a rigidez do músculo esquelético induzida pelo tramadol.

Parte 4: Efeitos Eméticos de Tramadol e Flupirtina em Cães

Foram utilizados cães sem raça definida de ambos os sexos com peso até 15 kg. Foram privados de alimento de um dia para o

outro mas tiveram acesso a água *ad libitum*. Os compostos de teste foram administrados aos animais conscientes por uma perfusão lenta através da veia safena. As respostas eméticas (indução de vômitos, vômitos de salivação forte com produção) foram monitorizadas durante 60 min após a administração do fármaco (Borison e Wang, 1953). Todos os cães receberam 14 mg de tramadol/kg i.v. repetidamente com um intervalo de uma semana. Os cães com resposta positiva foram seleccionados e utilizados em experiências adicionais.

Como se pode ver na Tabela 6, o tramadol induziu uma resposta emética em todos os cães. A flupirtina, na dose de 7 mg/kg i.v. causou emese em 3 de 5 cães. Quando foi administrado tramadol em combinação com flupirtina (dada imediatamente após a administração do tramadol), a resposta emética induzida pelo tramadol foi consideravelmente reduzida ou completamente abolida.

Tabela 6. Efeito da flupirtina na emese induzida por tramadol em cães sem raça definida conscientes (n = 5).

Tratamento	Resposta emética*	
Soro fisiológico	em nenhum de 5 cães	0%
Tramadol 14 mg/kg, i.v.	em 5 de 5 cães**	100%
Flupirtina 7 mg/kg, i.v.	em 3 de 5 cães	60%
Flupirtina 7 mg/kg, i.v. + Tramadol 14 mg/kg i.v.	em 1 de 5 cães	20%
Flupirtina 1 mg/kg, i.v. + Tramadol 14 mg/kg i.v.	em nenhum de 5 cães	0%
* a resposta emética foi monitorizada durante os primeiros 60 minutos após a administração dos fármacos		
** estes cães que deram resposta foram totalmente utilizados em todas as experiências		

Os dados apresentados na Tabela 6 indicam, claramente, o efeito "anti-emético" surpreendente da flupirtina quando foi administrada em combinação com tramadol administrado na dose emetogénica alta de 14 mg/kg.

A combinação de tramadol e flupirtina ou dos seus respectivos sais mostra eficiência acrescida com um efeito sobre-aditivo no tratamento da dor em doses menores do que cada composto por si só. Os efeitos secundários como convulsões, tónus muscular aumentado e emese são simultaneamente reduzidos.

Portanto, a combinação de acordo com a invenção pode ser útil no tratamento dos distúrbios dolorosos de várias origens tal como cancro, dor reumática, síndrome de dor lombar, ísquio-lombalgia, as resultantes de lesões da medula espinal, osteoporose, rigidez/espasticidade ou neuralgia/neuropatia (e. g. dor miofascial, neuralgia do trigémeo, neuralgia herpética), cefaleia episódica (de tensão), enxaqueca, dor pós-cirúrgica, dor pós-traumática (e. g. fractura óssea), dor dentária, síndrome de paraperesia dos membros inferiores, tetraparesia (e. g. paraspasmo inferior, mielite transversal, esclerose múltipla, paraplegia espástica hereditária dos membros inferiores (paraplegia de Stuenkel), perturbações da circulação sanguínea da medula espinal, paralisia cerebral com parese espástica dos membros inferiores) ou cólica biliar ou renal.

Os compostos da combinação de acordo com a invenção podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente ou numa combinação fixa. Podem ser administrados conjuntamente numa forma de dosagem única. Ou podem ser administrados como duas formulações que podem ser iguais ou diferentes. Podem ser

administrados ao mesmo tempo (simultaneamente) ou podem ser administrados próximo no tempo ou remotamente, tal como quando a flupirtina é administrada à noite e o tramadol é administrado de manhã.

A combinação de acordo com a invenção pode ser administrada por via oral, rectal intravenosa, transdérmica, subcutânea ou intracutânea.

A combinação de tramadol e flupirtina ou dos seus respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis pode ser formulada, por exemplo, como comprimidos, xaropes, gotas, cápsulas, preparação de libertação controlada, pastilhas, micropastilhas, pó, granulado ou formulações efervescentes. Quando se utiliza um comprimido, pode ser utilizado qualquer veículo farmacêutico correntemente utilizado em formulações sólidas. Exemplos desses veículos incluem estearato de magnésio, terra alba, talco, gelatina, acácia, ácido esteárico, amido, lactose e sacarose. A formulação de xarope geralmente consiste numa suspensão ou solução do composto ou do seu sal num veículo líquido, por exemplo etanol, óleo de amendoim, azeite, glicerina ou água com um agente aromatizante ou corante. Quando a composição está na forma de uma cápsula, é adequada qualquer encapsulação corrente, por exemplo utilizando os veículos anteriormente referidos num invólucro de cápsula de gelatina dura. Quando a composição está na forma de uma cápsula de invólucro de gelatina mole, pode ser considerado qualquer veículo farmacêutico correntemente utilizado para a preparação de dispersões ou suspensões, por exemplo, gomas aquosas; celulosas, silicatos ou óleos e incorporada num invólucro de cápsula de gelatina mole. Para aumentar a duração do efeito farmacodinâmico, também pode ser retardado um ou ambos os

componentes da preparação de combinação. Além disso, a combinação pode ser administrado por via rectal utilizando supositórios.

Os ingredientes activos da combinação de acordo com a invenção podem ser administrados 1 a 8 vezes por dia, o suficiente para apresentar a actividade desejada. De um modo preferido, os componentes activos são administrados cerca de uma vez a quatro vezes por dia, de um modo mais preferido, duas vezes por dia.

Quanto à quantidade de fármaco administrada, o tramadol pode ser administrado em conformidade com a rotulagem aprovada na quantidade entre 50 e ≥ 400 mg/dia a um humano adulto, de um modo preferido, de 100 a 400 mg/dia dependendo da intensidade da dor. A flupirtina pode ser administrada em conformidade com a rotulagem aprovada numa quantidade de 100 a 800 mg/dia, de um modo preferido, entre 200 e 400 mg/dia.

Quanto à quantidade de fármaco administrada numa forma retardada, o tramadol pode ser administrado em conformidade com a rotulagem aprovada na quantidade entre 100 e 400 mg/dia a um humano adulto, de um modo preferido, de 50 a 200 mg/dia dependendo da intensidade da dor. A flupirtina pode ser administrada em conformidade com a rotulagem aprovada numa quantidade de 100 a 600 mg/dia, de um modo preferido, entre 100 e 200 mg/dia.

As seguintes formas farmacêuticas dão exemplos da apresentação da combinação de acordo com a invenção, sem a limitar.

A combinação contém 1 parte de flupirtina e 1 parte de tramadol. A dose única para tramadol corresponde a 10-50 mg/dose. A dose oral única de flupirtina corresponde a 50-100 mg/dose. A combinação pode ser administrada uma vez a oito vezes por dia.

A combinação de liberação contínua contém 1 parte de flupirtina retardada e 1 parte de tramadol retardado. A dose única de tramadol corresponde a 50-200 mg/dose. A dose oral única de flupirtina corresponde a 100-200 mg/dose. A combinação pode ser administrada uma a duas vezes por dia.

Lisboa, 5 de Dezembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de flupirtina em combinação com tramadol ou os seus respectivos sais fisiologicamente aceitáveis para a produção de um medicamento para o tratamento da dor causada por indicações seleccionadas de cancro, dor reumática, síndrome de dor lombar, ísquio-lombalgia e as resultantes de lesões da medula espinal, osteoporose, rigidez/espasticidade ou neuralgia/neuropatia (e. g. dor miofascial, neuralgia do trigémeo, neuralgia herpética), cefaleia episódica (de tensão), enxaqueca, dor pós-cirúrgica, dor pós-traumática (e. g. fractura óssea), dor dentária, síndrome de paraperesia espástica dos membros inferiores, tetraparesia (e. g. paraspasmo inferior, mielite transversal, esclerose múltipla, paraplegia espástica hereditária dos membros inferiores (paraplegia de Stuenkel), perturbações da circulação sanguínea da medula espinal, paralisia cerebral com parese espástica dos membros inferiores) ou cólica biliar ou renal
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o medicamento ser para administração oral, rectal, intravenosa, transdérmica ou subcutânea ou intracutânea.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por a dosagem diária de tramadol estar entre 50 e 400 mg/dia e a dosagem diária de flupirtina estar entre 100 e 800 mg/dia.

Lisboa, 5 de Dezembro de 2011