

**No. 09-128266- -00009-0000**Fecha: 2013-02-15 15:36:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 54

P-2371

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **09.128.266**✓Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.**, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 18303 notificado por fijación en lista el 16 de octubre de 2012, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 09 de enero de 2013, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 2 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Análisis de la Prioridad

El examinador objeta la prioridad de la solicitud, argumentando que el contenido del documento de prioridad no corresponde con el de la solicitud. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

Es el caso que la solicitud prioritaria MX/a/2007/006091 consta de IDENTICO texto a excepción de la reivindicación 5 eliminada en el proceso de oposición, a razón de estar reivindicando en tal cláusula un uso, materia no patentable según la Decisión 486. Además esto está permitido según lo establecido en el art. 34 de la Decisión antes mencionada.

000001

P-2371

Por lo anterior, consideramos que dicho análisis no tiene fundamento ni motivación, por lo que consideramos deberá ser aceptada la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada (art. 9, D. 486).

3. Claridad de la Solicitud

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el cual considera subsanadas las objeciones presentadas por el examinador.

Por otro lado, respecto a las objeciones presentadas a la claridad de la descripción, el solicitante hace las siguientes anotaciones:

El Examinador ha manifestado que en el capítulo descriptivo de la solicitud existen incoherencias para la materia reclamada en las reivindicaciones, ya que considera que no queda claro cuáles son las dosis de administración, para lo cual cita la pág. 36, línea 15 a 17.

En dichas líneas se puede leer lo siguiente:

“El vehículo administrado en un volumen de 2 mg/ kg de peso corporal fue Gabapentina (3.0-300.0 mg/ kg), Meloxicam (0.1-30.0 mg/ kg), o la mezcla de Gabapentina y Meloxicam (0.0001-300.0 mg/ kg de la dosis total).”

Al respecto hacemos la aclaración que este párrafo describe la cantidad de vehículo (excipientes requeridos para la administración de los activos), en el cual se administraron las cantidades hipotéticas experimentales en los rangos descritos para cada activo, es decir:

Gabapentina: 3.0-300.0 mg/kg

Meloxicam: 0.1-30.0 mg/kg

Combinación Gabapentina + Meloxicam 0.0001-300.0 mg/kg

Sin embargo, efectivamente consideramos que tal redacción no es clara y causa confusión, por lo que se ha redactado un nuevo párrafo en el cual se describe de mejor manera la cantidad de excipiente administrado. Por lo que ahora dicho párrafo se encuentra redactado de la siguiente manera:

“Los activos Gabapentina (3.0-300.0 mg/ kg), Meloxicam (0.1-30.0 mg/ kg), o la mezcla de Gabapentina y Meloxicam (0.0001-300.0 mg/ kg de la dosis total), fueron administrados en un vehículo (excipientes) con un volumen de 2 mg/ kg de peso corporal para cada fármaco.”

000002

De estos rangos, en los estudios isobolográficos se van experimentando diferentes dosis, hasta llegar a las dosis efectivas y en este caso sinérgicas. La dosis efectiva media (DE50) de cada activo y de la combinación de ambos está descrita en la página 37, líneas 1 a 5:

“La Gabapentina y el Meloxicam fueron administrados en radios de dosis fijas de 50:1, 10:1, 1:1. Estos radios de dosis fijas fueron elegidas por un rango del valor de la DE50 de cada medicamento y el recíproco de este radio...”

y página 38, líneas 18 a 20 y página 39, líneas 3 a 5:

“El valor de DE50 para la Gabapentina fue de 19.2 mg/kg (con un rango de 5.4-43.1 mg/kg).”

“El valor de DE50 para el Meloxicam fue de 0.46 mg/kg (con un rango de 0.04 – 1.37 mg/kg).”

Por lo tanto, la combinación está formada por los DE50 de cada activo por separado (página 40, líneas 2 a 5).

Adicionalmente, dice que, en la descripción, la dosificación se está especificando en mg/kg de peso, y en las reivindicaciones se menciona mg por unidad de dosis.

Por lo anterior, considera lo siguiente:

“...una persona medianamente versada en la materia no estaría en capacidad de reproducir la invención y por lo tanto, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486.”

Como se puede apreciar, lo descrito en la solicitud es un estudio preclínico, es decir, un estudio realizado con animales de experimentación, en este caso ratas Sprague-Dawley.

La manera de establecer la dosis en este tipo de estudio es la llamada dosis ponderal, la cual se cuantifica en función del peso, en este caso, el de la rata. El rango de dosificación experimental en estudio fue el descrito en el propio estudio y en las reivindicaciones, es decir, 0.1-30.0 mg para Meloxicam, 3.0-300.0 para Gabapentina y 0.0001-300.0 mg para la mezcla de ambos (Gabapentina y Meloxicam).

Y bajo este esquema es que se establece que dicha dosis será aplicada en miligramo por kilogramo de peso, es decir, en dosis ponderal. En el caso de las

000003

ratas, y ya que estas tienen un peso de entre 200-300 gramos, el rango de dosis hipotético experimental es ajustado al peso correspondiente del animal, el cual será mucho menor ya que, como se ha explicado, es establecido en función del peso de cada animal empleado en el estudio.

De los rangos de dosis descritos (0.1 a 30.0 mg para Meloxicam y 3.0 a 300.0 para Gabapentina) fueron encontrados los rangos de dosis efectivas (dosis efectivas de Gabapentina 5.4 a 43.1 mg/kg y Meloxicam 0.04 a 1.37mg/kg).

Por lo tanto, el señalamiento de que es aplicada en mg por kilogramo de peso, se refiere al método de cuantificación de la concentración de los fármacos administrados al animal en el contexto de dicho estudio preclínico; sin embargo, lo reivindicado se refiere a la concentración de los fármacos administrados por unidad de dosificación, que es la dosis aplicable en humano, por lo que lo descrito en la descripción y las reivindicaciones es correcto.

A la luz de las modificaciones mencionadas anteriormente, el solicitante considera que la descripción establece claramente el objeto de la invención, el cual recae en lo siguiente:

“La composición farmacéutica motivo de la presente invención está compuesta por la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente anticonvulsivante, Gabapentina, y de un agente antiinflamatorio no esteroideo, Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral...”

Por lo anterior, la combinación de principios activos descrita es el objeto de la invención, es decir, Gabapentina y Meloxicam en una misma unidad de dosificación. Lo aportado por el estudio preclínico es lo relacionado a las proporciones resultantes como sinérgicas: 50:1, 10:1 y 1:1.

Debido a que en farmacéutica es de interés general buscar dosificaciones menores con mejor efectividad y menores efectos adversos, se estableció combinar la dosis mínima conocida para Meloxicam, es decir 7.5 mg, con la proporción aproximada de Gabapentina que resultó sinérgica en preclínica, es decir 50:1. Dicha dosis hipotética fue experimentada de nueva cuenta en preclínica (Anexo 1 presentado anteriormente en el presente proceso), y dado que los resultados de este estudio evidenciaron también una interacción sinérgica positiva, se decidió experimentar posteriormente dichas dosis en clínica (Anexo 2 presentado anteriormente en el presente proceso). Es de esta manera es como se logró establecer la dosis ahora reivindicada de 300 mg de Gabapentina

000004

combinados con 7.5 y 15 mg de Meloxicam, esto basado en las proporciones que resultaron sinérgicas en el estudio preclínico descrito en la solicitud (50:1 y 10:1).

Sin embargo, por un error de omisión la dosificación objeto de la presente invención solo fue mencionada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por lo que, a fin de subsanar esta omisión se han incluido en la página 34 líneas 12 y 13, (**Anexo 3**) las dosis reivindicadas, con la limitación realizada en razón de lo solicitado por el Examinador en el Examen Técnico que se contesta, quedando como sigue:

“La composición farmacéutica motivo de la presente invención está compuesta por la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente anticonvulsivante, conocido como: Gabapentina, en una concentración de 300 mg, y de un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como: Meloxicam, en una concentración de 7.5 y 15 mg, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral...”

El estudio preclínico descrito en la solicitud describe la proporción necesaria para que en combinación, los activos presenten una interacción sinérgica. Dado que la solicitud está dirigida a una persona medianamente versada en la materia, no es necesario incluir características, ni detalles que ya son bien conocidos, solo se deben divulgar las características **esenciales** para poner en práctica la invención.

En virtud de que la invención recae en la combinación de dos activos, los cuales son sinérgicos, es suficiente para un experto en la materia saber las dosis en las que se presentará el efecto deseado, sin que sea necesario describir un proceso de formulación, ya que ese no es el objeto de la invención, por lo que con lo descrito en la solicitud y, con las bases descritas en el estudio preclínico, una persona normalmente versada en la materia está en condiciones de reproducir la invención.

Con la aclaración anterior no se amplía la protección inicialmente solicitada, y una persona normalmente versada en la materia comprende cual es el problema y la solución propuesta al mismo, el cual consiste en proporcionar un medicamento mejorado utilizando menor concentración de los activos que lo componen y, en consecuencia, con menores efectos adversos, cumpliendo en consecuencia con lo establecido en el art. 28 de la Decisión 486.

4. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la reivindicación 1, a la luz de la

000305

combinación de las anterioridades D1 y D2. Al respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

Después de realizar una comparación de las características técnicas esenciales de la presente invención con respecto a las del documento denominado **D1 US2005070524A1** con fecha de publicación 31 de Marzo de 2005, el Examinador ha considerado lo siguiente:

*“El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un tratamiento de los desórdenes del sistema nervioso central que comprende administrar una combinación de un agente anticonvulsivante (Reivindicación 1) como la gabapentina (Pág. 56, tabla C) en una dosis de 600 a 4800 mg/día, la cual es dividida en 3 a 4 veces por día (**Pág. 50, párrafo [0462]**), y un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (Reivindicación 1) como el meloxicam (Pág. 56, tabla C) en una dosis de 0.1 a 2000 mg, preferiblemente de 0.5 a 500 mg y más entre 1 a 200 mg, la cual es dividida de 1 a 4 veces por día (**Pág. 47, párrafo [0433]**).*

La diferencia entre la combinación definida en la reivindicación 1 y la definida en D1 consiste en que la primera es una selección de las combinaciones divulgadas en la anterioridad, no solo en la elección de los fármacos sino en las dosis de cada uno de ellos, cuyos rangos de dosificación se encontraban igualmente divulgados en la anterioridad.

...” (Énfasis añadido)

Con respeto diferimos de la apreciación del Examinador en relación a la diferencia existente entre el documento D1 y lo reivindicado en la solicitud, en virtud de lo siguiente:

Analizando lo divulgado en el D1 podemos establecer que se intentan reivindicar 3 diferentes invenciones:

1.- Reivindicaciones 1-18 y 31-33 se relacionan con un método para tratar un desorden relacionado con el sistema nervioso central y condiciones relacionadas, el método comprende: a) diagnosticar al sujeto, y b) administrar un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 y un agente anticonvulsivante, donde el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 es un compuesto cromeno, el cual comprende un benzotiopirano, una dihidroquinolina o un dihidronaftaleno.

2.- Reivindicaciones 1-12, 19-24 y 31-33, están dirigidas a un método para tratar un desorden del sistema nervioso central o una enfermedad relacionada, el método comprende: a) diagnosticar al sujeto, y b) administrar al sujeto un

000006

inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 y un agente anticonvulsivante, donde el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 es un compuesto tríciclico, el compuesto tríciclico contiene una bencensulfonamida o una fracción metilsulfonilbenceno.

3.- Reivindicaciones 1-12 y 25-33, son dirigidas a un método para tratar un desorden del sistema nervioso central o una enfermedad relacionada, el método comprende: a) diagnosticar al sujeto, y b) administrar al sujeto un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 y un agente anticonvulsivante, donde el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 es un compuesto ácido fenil acético.

Como podemos observar en las anteriores reivindicaciones, se han descrito combinaciones GENERALES de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 y un agente anticonvulsivante.

Un gran número de combinaciones posibles intentan ser descritas en esta solicitud; sin embargo, no existe evidencia en la descripción que soporte una invención que incluya una composición farmacéutica con la gran cantidad de compuestos mencionados. Un experto en la materia no podría llevar a cabo lo descrito en dicha solicitud ya que no se describe de manera específica ni clara un método de tratamiento, mucho menos la combinación materia de la presente solicitud.

No se describe la sinergia de los compuestos GABAPENTINA y MELOXICAM para el tratamiento de DOLOR NEUROPATICO, solo se habla ambiguamente de la combinación de DOS FAMILIAS de principios activos en un método de tratamiento para tratar un desorden del Sistema Nervioso Central, y enfermedades relacionadas, lo cual es por demás inespecífico y general, ya que hay una INMENSA lista de desórdenes que pudieran considerarse en esta categoría que van desde la Epilepsia, Meningitis con todas sus variedades y tipos, y un listado que podrían ser, a manera de ejemplo, las siguientes: Encefalopatías / Ambliopía, Encefalopatías Metabólicas, Edema Encefálico, Traumatismos Encefálicos, Neoplasias Encefálicas, Demencia, Esclerosis Cerebral Difusa de Schilder, Encefalitis, Encefalomalacia, Epilepsia, Trastornos de Cefalalgia, Hidrocefalia, Hipertensión Intracraneal, Efusión Subdural, Encefalomiелitis, Enfermedades por Prión, Síndrome de Fatiga Crónica, Síndrome de Angelman, Degeneración Hepatolenticular, Neurodegeneración asociada a Pantotenato Quinasa, Estrabismo, Neumocéfalo, Enfermedades de la Médula Espinal, Esclerosis Amiotrófica Lateral, Atrofia Muscular Espinal, Poliomielitis, Compresión de la Médula Espinal, Traumatismos de la Médula Espinal, etcétera.

000007

Asimismo, en el párrafo **0023** de dicha solicitud se menciona un método y una composición para el tratamiento o control de convulsiones o desordenes relacionados. La composición descrita comprende la combinación de 2 familias de principios activos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 y los agentes anticonvulsivantes; sin embargo, en dicha combinación de familias pudieran haber una inmensa cantidad de combinaciones y no se especifica, o sugiere, o enseña si alguna tiene sinergia en relación con el dolor neuropático.

En el párrafo **0096** efectivamente se menciona que uno de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 pudiera ser el Meloxicam; sin embargo, así como se menciona en dicho párrafo la posibilidad del uso de Meloxicam, también se describe en los subsecuentes párrafos el uso de TODOS los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 para dicha invención, esto hasta el párrafo **0426**, es decir 330 párrafos que hablan de los posibles inhibidores de la COX2, señalando que son “ejemplos” de la invención, no se establece bajo ningún parámetro que la combinación de Meloxicam con ALGUN anticonvulsivo haya sido medida en cuanto a la sinergia de los compuestos para el tratamiento del dolor neuropático.

Además, aunque se menciona que un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 que pudiera ser usado es el Meloxicam, no se establece con cuál de TODOS los anticonvulsivos citados se obtendría una combinación efectiva y segura. El Meloxicam solo es mencionado en forma GENERAL como uno de tantos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 que existen, lo cual no puede ser considerado específico ni que está describiendo las características de la invención.

En el párrafo **0433** indicado por el Examinador se señala, en forma general, que las composiciones farmacéuticas pueden contener un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 en:

- un rango de aproximadamente 0.1 a 2000 mg.,
- más preferentemente, en un rango de aproximadamente 0.5 a 500 mg.,
- y aún más preferentemente, entre aproximadamente 1 y 200mg.

- Una dosis diaria de:
- 0.01 a 100 mg./kg. de peso corporal,
- o más preferentemente, entre 0.1 y cerca de 50 mg/kg. de peso corporal,
- y aún más preferentemente, desde aproximadamente 1 a 20 mg/kg. de peso corporal.

000008

Aclarando que se hace el señalamiento de que dichas cantidades y dosis “pueden ser apropiadas”, es decir, también se interpreta que puede ser que NO. También señala que la dosis diaria es generalmente administrada en aproximadamente 4 veces al día. Todos estos señalamientos se hacen en forma por demás ambigua, inespecífica y expresamente se refieren a que son aplicables a todos y cada uno de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2. Un experto en la materia no pudiera establecer con la información tan ambigua a cuál de TODOS los inhibidores de la COX 2 descritos se están refiriendo.

Asimismo, respecto a lo mencionado en este párrafo **0433**, no se puede ni se debe interpretar que, ya que en el documento se habla de la dosis para un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, dicha dosis aplica al Meloxicam en particular. Un experto en la materia sabe sin lugar a dudas que **NO SE PUEDE GENERALIZAR UNA DOSIS PARA CUALQUIER PRINCIPIO ACTIVO SOLO PORQUE PERTENEZCA A LA MISMA FAMILIA.**

Cada principio activo tiene características estructurales diferentes y propiedades químicas, físicas, biológicas y microbiológicas específicas que permiten distinguir a cada uno de ellos de sus propios productos de degradación, u obtener información sobre su estabilidad a fin de definir su período de eficacia en determinadas condiciones de envasado y almacenamiento, tales como temperatura, humedad, luz, etc.

Por lo tanto, las características fisicoquímicas concretas de cada principio activo marcarán en cada caso la dosis efectiva de éste, ya que, por ejemplo, mientras la dosis efectiva para Diclofenaco es de 150 mg, para Meloxicam es de 7.5 mg. siendo que ambos principios activos pertenecen a la misma familia; además de caracterizar su comportamiento farmacológico y su rendimiento dentro de una formulación.

Con lo divulgado un experto en la materia tampoco pudiera deducir que dosis seria la adecuada para conseguir una sinergia en combinación con el principio activo Gabapentina, ya que los rangos que se mencionan son aplicables, según este documento, a CUALQUIER INHIBIDOR DE LA COX 2, y además se menciona en este párrafo (0433) que la cantidad del ingrediente activo variará dependiendo del paciente y del particular modo de aplicación, con lo cual básicamente **NO SE TRATA** de una descripción específica de una dosificación de Meloxicam.

Por otro lado, el párrafo **0453** de la misma solicitud de patente (D1) en donde se señala inespecíficamente que “...ejemplos representativos de otros agentes anticonvulsivantes adecuados para su uso en la invención incluyen, entre

000009

otros,...", posteriormente señala a 22 veintidós anticonvulsivantes posibles para la invención. En total en dicho párrafo se mencionan como posibles anticonvulsivantes la cantidad de **49 principios activos** para la invención. Esto por supuesto no define una invención, no delimita su alcance, no establece nada en forma clara, ni sugiere en ninguna forma ni medida la combinación específica de Gabapentina con Meloxicam para el tratamiento del dolor neuropático.

El Examinador señala que en *el párrafo 0462 se describe la dosis de Gabapentina, la cual el documento describe que es de 600 a 4800 mg/ día, misma que es dividida en 3 a 4 veces por día (Pág. 50, párrafo [0462])*.

Si bien es cierto que en este párrafo se señala que la "dosis inicial" de Gabapentina suele ser de 300 a 900 mg. por día "aproximadamente", esto se explica porque en este tipo de enfermedades o desordenes del Sistema Nervioso Central (en adelante SNC) hay que encontrar la dosis efectiva para cada paciente, específicamente PARA LOGRAR INHIBIR LAS CONVULSIONES (EFECTO ANTICONVULSIVANTE), por esta razón no está estipulada ninguna dosis fija para este fármaco puesto que cada paciente responde diferente, lo que nosotros aportamos con la invención es una composición farmacéutica con dosis fija, en donde concentraciones bajas de Gabapentina combinadas con Meloxicam logran un efecto sinérgico **PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO.**

Es **importante** no perder de vista que la dosis efectiva de Gabapentina PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR oscilaba entre 3600 a 4800 mg/día, la cual es bastante elevada en comparación con la composición reclamada que comprende una concentración de Gabapentina de 300.0 mg. AL DIA en combinación con Meloxicam de 7.5 y 15.0 mg, que logran un efecto sinérgico eficaz en el TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, brindando la ventaja de administrar menores concentraciones de Gabapentina combinadas con Meloxicam, consiguiendo la prescripción de UNA SOLA DOSIS AL DÍA.

Es importante señalar que la administración de Gabapentina sola a la dosis efectiva que era conocida hasta antes de la invención (entre 3600 a 4800 mg/día) DEBIA ser fraccionada, ya que para un experto en la materia es claro que tiene que dividir hasta 3 veces al día su administración para evitar un elevado porcentaje de efectos adversos y el abandono del tratamiento por esta misma causa.

Por lo anterior, NO hay bases con las que se pueda asegurar que en estos párrafos (0433 y 0462) ha quedado descrita una dosis concreta, o un rango

000010

efectivo para Gabapentina que sea óptimo, eficaz, seguro y sinérgico en combinación con el principio activo Meloxicam para el tratamiento del dolor neuropático, combinación motivo de la presente invención.

El Examinador también ha manifestado:

“No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, esto debido a que si bien, los resultados del estudio preclínico (usando ratas) muestran potenciación de los efectos con el uso de la combinación en ciertas dosis específicas de cada uno de los componentes, estos resultados como bien dice el solicitante no se pueden extrapolar a los humanos, ya que en este tipo de combinaciones es usual que modificando la dosis en humanos se pierda el efecto sinérgico o se modifique.” (Énfasis añadido)

Al respecto, transcribimos lo mencionado en el estudio preclínico presentado y citado por el Examinador:

“Estas últimas dosis son particulares para la rata o ratón y no pueden ni deben ser extrapoladas al humano, en donde el rango de dosis útil de cada fármaco y combinación es diferente”.

Como podemos analizar, lo que se mencionó en nuestro estudio preclínico citado por el Examinador está relacionado exclusivamente a la DOSIS, NO ASI AL **RESULTADO O BIEN AL EFECTO** como lo ha señalado el Examinador, es decir, que el estudio preclínico no tiene como finalidad establecer dosis terapéuticamente efectivas en el humano, como ha señalado el Examinador en el Examen Técnico que se contesta, sino que dicho estudio evalúa la interacción de ambos activos entre sí, es decir, si se presenta o no sinergia en la combinación. Con esa única finalidad es que se realizó el estudio preclínico en cuestión.

No obstante lo anterior, con los resultados evidenciados en los estudios preclínicos se encuentran las bases para establecer como sinérgicas las concentraciones reivindicadas, en las proporciones probadas, con lo que posteriormente, probadas en clínica, demuestran eficacia **A DOSIS NO CONOCIDAS HASTA ANTES DE LA PRESENTE INVENCION**, con lo cual **se corroboran** los resultados arrojados en preclínica.

Recordemos que los estudios preclínicos más allá de su condición obligatoria por parte de los organismos de regulación, la principal utilidad de estos es su capacidad para estimar los resultados *in vivo*.

000011

Efectivamente, la dosis de humano no puede ser exactamente la probada en animales, es decir, evidentemente una dosis de 300 mg de Gabapentina combinada con 7.5 mg de Meloxicam (dosis de humano) no puede ser administrada a la rata pues sería fatal. Sin embargo, la dosis conocida de Meloxicam que es administrada al humano sirvió de base para establecer la dosis de la combinación a evaluar.

Por esta misma razón, una dosis de rata no sería efectiva si es extrapolada al humano. Sin embargo, **ESTO NO IMPIDE QUE LAS PROPORCIONES PROBADAS EN EL ESTUDIO PRECLÍNICO Y SU RESULTADO PUEDA SER INFORMACIÓN ÚTIL PARA LA ETAPA CLÍNICA.** Por lo que la proporción de la cual se partió para establecer las dosis experimentales en el humano SI ESTA BASADA EN EL RESULTADO DE LOS ESTUDIOS PRECLINICOS, dado que el resultado de dicha proporción es la que se presentó en clínica, como fue probado en dicho estudio que se realizó utilizando dosis no conocidas como efectivas para el dolor neuropático.

En otras palabras, las dosis de humano y rata no son extrapolables, pero las dosis probadas en preclínica evidencian las proporciones que en dosis humanas presentan sinergia.

Además debemos recordar que al ser moléculas o principios activos conocidos, la información de los mismos es parte del estado de la técnica de donde se parte para la realización de un nuevo medicamento mejorado, no es necesario experimentar para buscar resultados que ya se encuentran en el estado de la técnica, como es el caso de las dosis efectivas en el humano para cada activo, la aportación de la invención está relacionada a que **EL EFECTO QUE TIENEN AMBOS PRINCIPIOS ACTIVOS ACTUANDO EN COMBINACIÓN ES POTENCIALIZADO Y MEJORA SU EFECTIVIDAD,** por lo que se pueden **USAR DOSIS MENORES NO CONOCIDAS COMO EFECTIVAS.**

Ahora bien, el Examinador señala que *“es usual que modificando la dosis en humanos se pierda el efecto sinérgico o se modifique”*; sin embargo, esto no es una regla, por eso es que se experimenta más allá de solo un estudio preclínico y con todos los datos recabados **se establece claramente** que la combinación **es sinérgica** y que en humanos dicha sinergia resulta en un medicamento eficaz con una menor dosificación de Gabapentina a la conocida hasta antes de esta invención.

Si los estudios preclínicos no arrojaran resultados útiles para la elaboración de medicamentos en humanos, que caso tendría realizar dichos estudios?

000012

Ahora bien, el problema que resuelve el doc. D1 está relacionado con un problema general y no particular, es decir, una afección del Sistema Nervioso Central, en comparación con esta invención, la cual resuelve un problema específico: el dolor neuropático.

La solución propuesta en D1 es una gran cascada de probabilidades, tanto de principios activos como de dosificaciones, QUE NO DESCRIBE NINGUNA COMBINACION ESPECIFICA, NI DOSIFICACION ESPECIFICA PARA LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, en cambio, con esta invención se aporta claramente un medicamento mejorado que con menor dosificación de los principios activos que lo componen y, en consecuencia, con menores efectos adversos, alcanza eficacia debido a la sinergia de sus componentes.

El Examinador añade lo siguiente:

“Por otro lado, el estudio realizado en humanos no es suficiente, ya que no se realiza una comparación entre la eficacia y seguridad de la administración de cada uno de los fármacos por separado (en las mismas dosis de la combinación) y la combinación en las mismas condiciones de ensayo y no solo usando datos de la bibliografía; este tipo de estudios permitirían definir inequívocamente si a las dosis usadas se presenta una real sinergia o simplemente se da una adición.”

En relación a lo manifestado por el Examinador en este párrafo, creemos que se debe evitar emitir valoraciones subjetivas que lleven a menospreciar la actividad inventiva de la invención, ya que la valoración de la misma debe basarse en la comparación entre la invención y el estado de la técnica, y en el efecto técnico proporcionado por esta invención.

Consideramos que la comparación según lo descrito por D1 y lo reivindicado en esta invención de conformidad con sus características esenciales, es como sigue:

Características esenciales	Características esenciales
Solicitud	D1
Composición farmacéutica caracterizada por estar compuesta por la combinación de	Método para el tratamiento de desórdenes del Sistema Nervioso Central
Gabapentina en una concentración de 300 mg	Un agente anticonvulsivante
y Meloxicam en una concentración de 7.5 y 15 mg	Un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2

000013

excipientes farmacéuticamente aceptables formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrados una vez al día.	Pueden ser administrados en forma simultánea en una sola unidad de dosificación, simultáneamente en formas de dosificación separadas, o simultáneamente o secuencialmente o en tiempos distintos, por ejemplo, en un horario escalonado.
---	--

Por lo anterior, la aportación objetiva del documento D1 está relacionada con un método de tratamiento para tratar afecciones del Sistema Nervioso Central que consiste en administrar un agente anticonvulsivante en una dosificación de 600 a 4800 mg al día con un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2.

Esta invención, en cambio, aporta un medicamento que consiste en la combinación sinérgica de Gabapentina en una concentración de 300 mg con Meloxicam en una concentración de 7.5 y 15 mg para tratar el dolor neuropático.

Esta característica técnica consiste en que, actuando en forma combinada, debido a que se potencializa el efecto de los fármacos en cuestión, es posible disminuir la dosis conocida de Gabapentina, por lo que en consecuencia se disminuyen los efectos adversos.

Este avance técnico no se deriva directamente, o de manera obvia de ningún documento o combinación de documentos y necesariamente se tuvo que pasar por una etapa inventiva para llegar al él, con lo cual en consecuencia implica nivel inventivo.

Y respecto a que el Examinador postula que idealmente se tendría que haber realizado otro tipo de estudio (comparación entre la eficacia y seguridad de la administración de cada uno de los fármacos por separado, en las mismas dosis de la combinación y la combinación en las mismas condiciones de ensayo), consideramos que, teniendo el conocimiento de que la dosis de Gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático se encuentra de entre 600 a 4800 mg diarios, no hay necesidad de experimentar para tener un conocimiento que es accesible en el estado de la técnica. Los estudios clínicos y preclínicos deberán apegarse a prácticas éticas, por lo que realizar experimentación para conocer un resultado conocido lo consideramos innecesario.

En este caso, el Meloxicam al ser un agente conocido como inhibidor de la ciclooxigenasa 2, sabemos que por sí solo no tendrá un efecto sobre el Sistema Nervioso Central para el alivio del dolor, por lo que con este conocimiento

000014

aunado a la dosis conocida como eficaz y segura de Gabapentina, y con la evidencia experimental preclínica, consideramos que existen las bases y evidencia suficiente para comprobar que la combinación reivindicada es sinérgica.

Consideramos que para la valoración del nivel inventivo es necesario analizar el contenido global de los documentos y no sus aspectos aislados, ya que por un lado se reconoce la actividad sinérgica de la combinación, pero por otro lado se considera insuficiente la evidencia experimental; sin embargo, consideramos que los documentos presentados en su conjunto demuestran el efecto inesperado y el avance técnico que esto significa al estado de la técnica y en consecuencia se prueba el nivel inventivo de nuestra solicitud.

El Examinador también señala lo siguiente:

“... en el mismo documento D1 se sugiere que dicha combinación de Gabapentina + Meloxicam puede ser administrada por ejemplo en una única cápsula (Pág. 5, párrafo [0477]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce la eficacia de la combinación en el tratamiento del dolor neuropático, estaría motivada a administrar dichos fármacos en una misma unidad de dosificación en las dosis sugeridas dentro de la misma anterioridad, más aun conociendo que dichos intervalos de dosificación son los que habitualmente se utilizan en adultos llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

El párrafo [0477] señalado por el Examinador, se refiere al tiempo de administración del inhibidor selectivo de la COX2 en relación a la administración del agente anticonvulsivante (o anticonvulsivantes), (en ningún caso especificando a cual activo se refiere) en dicho párrafo se señala que puede variar de sujeto a sujeto y depende del paciente, el trastorno del SNC o condición relacionada a tratar, y el tipo de agente anticonvulsivante utilizado. De lo anterior podemos establecer que, básicamente, depende de la pericia del médico tratante el uso de la combinación de ambos activos, es decir, que NO se está estableciendo de hecho un método claro de tratamiento, ya que deja en manos del profesional y a discreción de éste usar la combinación de ambas familias.

Un método lo podemos definir como camino, vía, medio para llegar al fin, es decir, un camino que conduce a un lugar, en este caso a tratar con éxito un padecimiento. El D1 no establece en forma específica, clara y descriptiva un método para tratar ALGO en particular. Realmente habrá que interpretar su contenido, lo cual en el ramo de la medicina (y de las patentes) no es posible considerar como algo eficaz el solo intentar interpretar lo que quisieron describir con esta “invención”. Un experto en la materia entiende que en este D1 no está

000015

descrito nada en específico, para nada en particular, y lo que se dice en este documento no puede tomarse como base para un tratamiento, ya no se diga para la fabricación de un medicamento que comprende dos principios activos, Gabapentina y Meloxicam, útil en el tratamiento ESPECIFICO del dolor neuropático.

Ahora bien, en dicho párrafo se menciona que el inhibidor selectivo de la COX2 y el agente anticonvulsivante pueden ser administrados en forma simultánea en una sola unidad de dosificación, también señala que pudieran ser administrados simultáneamente en formas de dosificación separadas, o simultáneamente o secuencialmente o en tiempos distintos, por ejemplo, en un horario escalonado.

En este sentido, el conocimiento sobre la sinergia, eficacia y seguridad de la combinación de Gabapentina con Meloxicam en una sola unidad de dosificación no puede ser considerado como aportado por el documento D1, ya que la eficacia de la combinación de dichos principios activos y la seguridad de su administración conjunta en una misma forma farmacéutica era desconocida hasta antes de esta invención, es decir, es un conocimiento *a posteriori* que ha requerido de investigación científica, experimentación fisicoquímica y farmacológica y de la experiencia preclínica y clínica, dicho en otras palabras, se ha aportado un nuevo conocimiento técnico.

También se señala en este párrafo en comentario que podría ser posible que el inhibidor de la COX2 sea administrado MAS o hasta MENOS frecuentemente que el agente anticonvulsivante.

Lo anterior deja duda en un experto en la materia acerca de si verdaderamente se ha aportado algún conocimiento técnico nuevo para el tratamiento de cualquier enfermedad, pues no se menciona siquiera de cual principio activo se está hablando, ya que solo se hace alusión a las familias de activos, y por otro lado señalan que, como puede ser administrado de una forma, puede ser administrado de otra y todo eso lo deberá decidir el experto en la materia...

Como podría entonces considerarse descrito un método de tratamiento bajo estas condiciones?, mucho menos una composición farmacéutica compuesta por dos principios activos formulados en una sola unidad de dosificación. No consideramos que existan bases para aseverar que dicho documento D1 aporta conocimiento sobre la eficacia de nuestra combinación para el tratamiento del dolor neuropático, es decir, una combinación SINERGICA de DOS principios activos, en específico GABAPENTINA y MELOXICAM, cuando en este documento no se describe la interacción de NINGUN principio activo, así como

000016

ninguna SINERGIA de ALGUNA combinación.

Si bien es cierto que en la página 56 cuadro 4-c esta mencionada la posible terapia de Meloxicam con Gabapentina, ésta es solo parte de una lista de 3 páginas que señalan TODAS las combinaciones posibles de un agente inhibidor de la ciclooxigenasa 2 con TODOS los agentes anticonvulsivos citados. Dicha lista es ENUNCIATIVA, más no limitativa ni DESCRIPTIVA. El hecho de que ambos principios activos estén mencionados en un lista de sus familias correspondientes no se puede considerar como revelado un conocimiento técnico específico de una composición farmacéutica con las características específicas que han sido establecidas en esta invención, como es la sinergia de ambos principios activos para el tratamiento del dolor neuropático.

Es indispensable no perder de vista que dicho documento D1 describe en forma general las familias de los principios activos, y EL CONTEXTO de dicha aseveración es que la terapia combinada es usada para tratar o controlar los siguientes padecimientos: episodios de convulsiones o desordenes de convulsiones, epilepsia, desordenes del humor, tales como manía, depresión, o desordenes bipolares, control de ansiedad, desordenes de ansiedad, desordenes de sueño o agitación, desorden neurodegenerativo o relacionado con el Sistema Nervioso Central, o bien para tratar a un sujeto que sufre del retiro de sustancias adictivas.

Todas estas enfermedades distan de su etiología en relación con el dolor neuropático, dado que el dolor neuropático se produce por una alteración en la propia vía somatosensitiva y persiste aunque desaparezca la causa que lo provocó. Puede originar hiperalgesia, cuando estímulos dolorosos de pequeña intensidad (mecánicos, químicos o térmicos) crean una gran sensación dolorosa desproporcionada a la intensidad del estímulo, y también alodinia, cuando estímulos de tipo o intensidad no dolorosos son capaces de producir sensaciones dolorosas. Y es para este padecimiento que está indicada esta invención, lo cual no ha sido descrito en el D1.

En NINGUNA parte del documento D1 se establece que el método de tratamiento propuesto pudiera ser utilizado para el tratamiento del dolor neuropático.

Ahora bien, de la comparación de las características técnicas esenciales de esta invención con respecto a las del documento **D2 WO9912537A1** con fecha de publicación 18 de marzo de 1999, el Examinador concluye lo siguiente:

000017

“La diferencia entre la combinación definida en la reivindicación 1 y la definida en D2 consiste en que la primera utiliza un AINEs del tipo de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa como el meloxicam.

No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente,...

Por otro lado, el estudio realizado en humanos no es suficiente, ya que no se realiza una comparación entre la eficacia y seguridad de la administración de cada uno de los fármacos por separado... y la combinación en las mismas condiciones de ensayo y no solo usando datos de la bibliografía;...”

Al respecto consideramos que se ha aportado evidencia suficiente para acreditar un efecto técnico sorprendente más allá de lo conocido en el estado de la técnica. Aunado a esto, no existe disposición legal alguna que establezca de manera precisa o específica qué clase de documentos deberá presentar como evidencia experimental un solicitante de patente, por lo que se interpreta en consecuencia que el solicitante cuenta con libertad para presentar la evidencia que haya sido realizada con el fin de llevar a cabo la invención; por lo tanto, consideramos que la actividad inventiva deberá valorarse con los documentos presentados, los cuales en su conjunto evidencian el avance tecnológico que aporta esta invención, sin que sea requisito legal presentar específicamente ciertos estudios para que se valore como acreditado el nivel inventivo de las solicitudes de patente.

Asimismo, dado que la descripción de la presente invención está dirigida a una persona medianamente versada en la materia, y que es de conocimiento general (debido a que esta invención no se trata de un principio activo de nueva creación), las dosis conocidas como efectivas de los principios activos empleados en esta invención, el hecho de que se acredite que la combinación es efectiva a una dosis no conocida, una persona medianamente versada en la materia sabe que esto es un efecto sorprendente por sí mismo, y no es necesario probar con los principios activos por separado, porque es un conocimiento que ya existe en el estado de la técnica.

También manifiesta el Examinador:

“Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “como modificar la combinación conocida en D2 para obtener una alternativa farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático.

Sin embargo, en el mismo documento D2 se menciona al Meloxicam como uno de los AINEs del tipo de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 y además señala que estos compuestos presentan ventajas en su administración por ser menos dañinos para la mucosa gástrica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce la

000018

eficacia de la combinación en el tratamiento del dolor neuropático, estaría motivada a remplazar el naproxeno por meloxicam con la expectativa de obtener una combinación con la que se logre el objetivo de disminuir el dolor neuropático y que al tiempo se disminuya la incidencia de efectos secundarios de cada agente por separado, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

Con todo respeto consideramos que en el documento D2 no existen bases para poder deducir que Gabapentina tiene un efecto sinérgico con el principio activo Meloxicam. En todo el documento solo se establece una sinergia: la lograda entre el principio activo Gabapentina y Naproxeno sódico. Y si en base a este documento fuera deducible que la Gabapentina tiene un efecto sinérgico con Meloxicam, entonces también fuera deducible que la Gabapentina tiene un efecto sinérgico con todos los inhibidores selectivos de la COX 2, y al respecto, consideramos que solo se está aportando un nuevo conocimiento técnico: la sinergia única y exclusivamente entre Gabapentina + Naproxeno en las condiciones descritas.

El hecho de pertenecer a la misma familia de compuestos respecto a los descritos en el documento D2, en este caso la Gabapentina y el Meloxicam, no es indicativo de que tendrán un comportamiento sinérgico a la luz de D2. Esto en razón de que, una persona normalmente versada en la materia sabe que cada principio activo tiene características estructurales diferentes y propiedades químicas, físicas, biológicas y microbiológicas específicas que permiten distinguir a cada uno de ellos, incluso de sus propios productos de degradación, y obtener información sobre su estabilidad a fin de definir su período de eficacia. Por lo tanto, las características fisicoquímicas concretas de cada principio activo determinarían en cada caso la dosis efectiva de éste, su comportamiento farmacológico y su rendimiento dentro de una formulación.

La ley señala que se considera que existe un paso inventivo cuando estamos ante la no obviedad. Algo obvio se puede traducir como una situación en la que **no es necesaria la investigación para saber el resultado de una teoría o un problema determinado**.

Con la información aportada en el documento D2 no se puede deducir que la combinación de Gabapentina + Meloxicam será segura, ni tampoco se puede deducir que será sinérgica, o bien, suponiendo sin conceder que se pudiera deducir una sinergia, como se deduce a que dosis se logrará dicha sinergia sin antes realizar investigación al respecto?

El conocimiento científico está irremediablemente precedido por la investigación científica. El conocimiento técnico específico que aporta esta invención, es decir, LA SINERGIA EXISTENTE ENTRE GABAPENTINA Y MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y LA DOSIS EFECTIVA Y SEGURA DE DICHA COMBINACIÓN, no está descrita ni se

000019

puede deducir de forma obvia o evidente a razón de los conocimientos aportados por los documentos citados en el Examen Técnico que se contesta. Por lo tanto, esta invención cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo contemplados en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de claridad y nivel inventivo respecto al compuesto expuesto en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.L
notificaciones@clarkemodet.com.co

000020

**COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN
AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE
ANTICONVULSIVANTE.**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención ha sido desarrollada para ser
utilizada en el campo de la industria farmacéutica y describe
una composición farmacéutica compuesta por la combinación
sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como
lo es el principio activo: Meloxicam y un agente
10 anticonvulsivante, tal como el principio activo: Gabapentina,
los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de
dosificación, misma que está indicada para el tratamiento del
Dolor Neuropático provocado por diversas etiologías.

La combinación de los agentes terapéuticos mencionados
15 anteriormente produce un mayor efecto cuando son
administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a
diferencia de cuando éstos se administran de forma
independiente, generando beneficios como lo son: menores
dosis administradas, mayor rapidez del efecto terapéutico y
20 menores efectos colaterales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es una experiencia que ha formado parte de la
existencia humana desde que comenzó la creación del hombre
sobre la tierra. Al transcurrir por las diferentes épocas en
25 las que ha vivido el ser humano, éste, según su grado de
conocimiento, trataba de explicar las causas y los mecanismos
que producían el dolor.

000021

De acuerdo a la diversidad de culturas existentes, el dolor ha adquirido diferentes significados y es asociado a un sinfín de sentimientos. En nuestra cultura, el dolor es percibido desde dos importantes puntos de vista: como una
5 sensación de amenaza a la integridad física y/o biológica de un individuo, lo que revela una enfermedad para la cual se requiere buscar una cura; o como una emoción que provoca sufrimiento y que es ocasionada por la ruptura de relaciones interpersonales, laborales, etc.

10 El ser humano percibe de forma constante una gran cantidad de estímulos desde su cuerpo (internos), así como del medio ambiente (externos) que llegan a su corteza cerebral, son analizados e integrados por el cerebro y éste emite una respuesta para cada uno de ellos. El dolor es
15 producto de distintos estímulos que tienen como principal función la de alertar al organismo y de acuerdo a la intensidad que tenga cada estímulo, puede o no convertirse en nocivo para el cuerpo humano.

El Dolor es una experiencia emocional (subjetiva) y
20 sensorial (objetiva) desagradable que se asocia con una lesión tisular, siendo éste el síntoma más frecuente por el cual los pacientes acuden a consultarse con los médicos.

El Dolor esta clasificado de acuerdo a diversas categorías las cuales se describen a continuación: según el
25 Tiempo de Evolución, pudiendo ser de dos tipos: **Dolor Crónico**, que es el dolor que dura más de tres meses y **Dolor Agudo**, que es el dolor que generalmente dura alrededor de dos semanas; según su Fisiología, pudiendo ser: **Dolor**

Fisiológico, que es el producido por una estimulación breve de los nociceptores (receptores del dolor) que provoca una activación de las vías nociceptivas manifestada por una sensación dolorosa de pocos minutos de duración y poca lesión tisular; **Dolor Inflamatorio**, que es un estímulo más prolongado en tiempo, provocado usualmente como consecuencia de una lesión tisular que ha llegado a un estadio de inflamación, en el cual existe una activación permanente de las vías nociceptivas que puede evolucionar a la resolución del dolor cuando cesa la inflamación al cabo de días, a la cronicidad o a la transformación en un dolor neuropático; y **Dolor Neuropático**, en el cual el estímulo nociceptivo ha provocado una lesión nerviosa, de tal manera que el dolor se manifiesta ante la presencia de estímulos mínimos e incluso sin que éstos existan; y según la Localización del Dolor, pudiendo ser: **Dolor Somático**, que es un dolor sordo, continuo y bien localizado, producido por la activación de los nociceptores encontrados en la piel, hueso y partes blandas; **Dolor Visceral**, que es un dolor pobremente localizado, profundo y opresivo, ocasionado por la activación de los nociceptores presentes en procesos tales como: infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales, torácicas y espasmos de la musculatura lisa en vísceras huecas. Cuando es agudo se acompaña frecuentemente de manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia y aumento de la presión arterial, siendo frecuente que el dolor se refiera a

localizaciones cutáneas que se encuentran distantes de la lesión que motiva dicha manifestación.

En la actualidad, el Dolor Neuropático es uno de los mayores problemas en el campo del dolor crónico no neoplásico y también del dolor provocado por cáncer, convirtiéndose en un gran desafío para la industria farmacéutica el realizar la investigación y el desarrollo de alternativas farmacéuticas que aporten beneficios para el control y tratamiento del dolor de tipo neuropático, el cual esta considerado como uno de los más frecuentemente encontrados en la práctica clínica; sin embargo y a pesar de dicha consideración, la eficacia y el éxito de su tratamiento permanece aún distante.

El Dolor Neuropático influye de forma significativa en el funcionamiento efectivo y la calidad de vida de las personas que lo padecen, ya que presentan dificultad para dormir, concentrarse, trabajar, caminar, falta de energía, somnolencia, depresión, e incluso algunas personas manifiestan dificultad para vestirse dado que el contacto de la ropa sobre la piel genera una sensación de ardor insoportable.

El dolor neuropático es provocado por la presencia de daño neurológico de cualquier origen en los nervios periféricos, que son estructuras del sistema nervioso que se encargan de llevar la información que proviene del cerebro desde la médula espinal hacia todos los órganos del cuerpo, y viceversa. Pueden provocar problemas en el movimiento y en las sensaciones, y dependiendo de la magnitud del daño, los problemas que se pudieran presentar van desde una pequeña

molestia hasta la parálisis o la pérdida total de la sensibilidad.

El dolor neuropático, producto de alteraciones en el sistema de transmisión nociceptiva es un grave síndrome con gran repercusión sobre el paciente. La Diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causantes de dolor neuropático.

El dolor neuropático es un síndrome que agrupa a numerosas enfermedades, mecanismos fisiopatológicos, topografía y manifestaciones clínicas. El dolor neuropático no existe como una entidad única, no se trata de un solo síntoma, ya que lo forman una variedad de síntomas sensoriales positivos con mecanismos fisiopatológicos diferentes que los pacientes manifiestan como dolor ya que evocan una emoción negativa. En un mismo paciente puede coexistir más de un síntoma que será debido a más de un mecanismo diferente, de la misma forma, pacientes que presentan los mismos síntomas responden de un modo diferente al mismo tratamiento, sin que sepamos predecir que pacientes van a responder a un determinado tratamiento.

El dolor crónico puede tener distintos orígenes, pudiendo tratarse de dolor nociceptivo o de dolor neuropático. El dolor nociceptivo es consecuencia de un estímulo mecánico, térmico o químico, por daño directo o inflamación de tejidos somáticos o viscerales, activándose los nociceptores del sistema musculoesquelético, cutáneos o viscerales y respondiendo al estímulo en forma de potencial de acción. Este tipo de dolor suele corresponder en

intensidad al estímulo que lo desencadena y su objetivo es defender al organismo de una agresión externa.

El dolor neuropático es un síndrome doloroso muy complejo, con diversos síntomas y signos que fluctúan con el tiempo en número e intensidad. El dolor neuropático es resultado de un daño o alteración del sistema nervioso, ya sea a nivel periférico, central o ambos, produciéndose una alteración en la transmisión nerviosa del dolor, por lo que se desencadena en ausencia de estímulos reconocibles. Es muy frecuente en la práctica clínica, observándose en un 2 a un 40% de la población que acude a consulta médica. Ejemplos de síndromes con dolor neuropático son: los cuadros clínicos producidos por infecciones virales (Herpes simple y zoster, neuralgia post-herpética, VIH asociado a neuralgia); las alteraciones metabólicas (Diabetes mellitus: neuropatía diabética); síndrome de dolor regional complejo; trauma del nervio periférico o atrapamiento (como en la neuralgia del trigémino o el dolor del miembro fantasma); síndrome de dolor post-accidente (isquémico, cerebrovascular); traumatismo del tronco nervioso; algunos tipos de dolor relacionado con las neoplasias o con su tratamiento; alteraciones de la médula espinal (como la esclerosis múltiple).

Tipos de Neuropatías Periféricas.

-Polineuropatía periférica. Es la forma más frecuente de presentación. Su localización suele ser simétrica y distal en MMII con distribución "en calcetín" y produce acorchamiento, parestesias, hiperestesias intensas y dolor. El dolor puede ser intenso, urente y suele empeorar por la noche,

000026

acompañándose de hiperestesias que hacen que el paciente no tolere el roce de la sabanas.

La afectación de las fibras propioceptivas origina alteraciones de la marcha y artropatía (articulación de Charcot). A la exploración física destaca la abolición de los reflejos tendinosos y la pérdida de la sensibilidad vibratoria.

-Polineuropatía simétrica proximal. Se caracteriza principalmente por una pérdida de fuerza que afecta sobre todo la cintura pelviana.

Amiotrofia diabética: Se produce un déficit motor asimétrico en músculos proximales de los MMII.

Mononeuropatías: Con afectación característica de pares craneales (III, IV y VI). Las lesiones suelen ser unilaterales y de buen pronóstico.

Radiculopatía: Es un síndrome sensitivo en el que el dolor aparece en la distribución de uno o varios nervios raquídeos, principalmente en la pared torácica o abdominal.

-Neuropatía autonómica: Puede afectar a múltiples órganos. El aparato gastrointestinal es uno de los más afectados, pudiendo manifestarse como disfunción esofágica, alteraciones de la deglución, retraso en el vaciamiento gástrico, diarreas (postprandiales y nocturnas) o estreñimiento. A veces se observa hipotensión ortostática y síncope manifiesto. Puede aparecer impotencia y eyaculación retrógrada. La vejiga neurógena puede obligar a la colocación de una sonda permanente. Otras posibles

manifestaciones son la sudoración excesiva, la dishidrosis, las alteraciones pupilares y las hipoglucemias inadvertidas.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente, su incidencia oscila entre 1 y 2% de la población.

5 La forma más frecuente es la diabetes mellitus no insulín dependiente (DMNID). El dolor neuropático es una de las complicaciones más frecuentes y molestas del paciente diabético, afectando aproximadamente a un 45% de los diabéticos de más de 25 años de edad y a más del 50% de
10 pacientes diabéticos de más de 60 años de edad. El dolor puede presentarse en varios de los distintos tipos de neuropatía diabética, pero tiene una incidencia y grado de intensidad variable y su naturaleza es subjetiva. Aunque rara vez es causa directa de mortalidad, sí es de morbilidad y
15 puede afectar casi a cualquier parte del sistema nervioso.

El dolor neuropático en pacientes diabéticos se asocia frecuentemente con una repercusión en el estado de ánimo, alteraciones del sueño, sufrimiento emocional, deterioro funcional y alteraciones en las relaciones sociales, lo que
20 provoca que la calidad de vida del paciente disminuya de manera considerable. No obstante, sólo una minoría de los pacientes que presentan neuropatía diabética refieren sintomatología clínica, por lo que la ausencia de síntomas no descarta la presencia de la neuropatía.

25 La neuralgia post-herpética (NPH) no es una continuación del herpes zoster, sino una complicación del mismo. El Herpes zoster (HZ) es una enfermedad ocasionada por un virus, caracterizada por dolor radicular unilateral, que se suele

acompañar de una erupción vesiculosa, normalmente limitada al dermatoma inervado por un mismo ganglio sensitivo, automilitada en el tiempo a unas tres semanas, resolviéndose habitualmente sin complicaciones. Se entiende por NPH al dolor continuo a lo largo de un nervio y de sus ramificaciones, por lo común sin fenómenos inflamatorios, que acontece durante más de un mes una vez desaparecidas las lesiones cutáneas, otros autores lo consideran a partir de dos meses. El Forum Internacional para el Tratamiento de Herpes ha introducido un nuevo término " dolor asociado al zoster" donde el dolor se mantendría de forma continuada a lo largo de todo el proceso. Así pues, durante el rash y en la fase aguda del herpes puede haber dolor y por supuesto precisar tratamiento, pero lo que realmente nos preocupa es el dolor crónico tras la curación de la fase aguda, que puede persistir durante meses y años. La incidencia de HZ es de $125/10^5$ /año en la población general. No parece haber predisposición estacional, ni sexual, ni racial. La incidencia de HZ es muy baja en niños y en adultos hasta la quinta década de la vida, incrementándose en ancianos (mayores de 80 años $5-10/10^3$ pacientes/año) probablemente por una disminución de la inmunidad, siendo la causa de mayor incidencia en pacientes con enfermedades malignas e inmunosupresión iatrogénica (trasplantes de órganos, entre otros), variando su incidencia del 2 al 50%. El HZ oftálmico presenta una incidencia del 10-17% de los casos de HZ, siendo el más frecuente después del HZ torácico. Se estima que el 10% de los pacientes que padecen un HZ tendrán una NPH, el

50% de los mayores de 60 años y el 75% de los mayores de 70 años. Según Watson, el 5% de los pacientes que han padecido HZ sufren dolor severo a los tres meses y entre el 2-3% al año. La forma clínica más frecuente es la intercostal afectando a uno o dos pares de raíces y ganglios intercostales de un lado, con la aparición de vesículas en disposición metamérica, que progresivamente pueden adoptar una posición semicircular, desde la línea media posterior hasta el plano anterior. A la vez surgen los dolores locales de tal intensidad que pueden llegar a dificultar la propia respiración. El HZ bilateral es poco frecuente.

La lesión más frecuente de los pares craneales es en el trigémino y con frecuencia existe una inflamación del ganglio de Gasser. Generalmente la erupción herpética se limita a una sola rama, siendo la oftálmica la más frecuentemente afectada, dando lugar al HZ oftálmico, que se acompaña de: dolor en el 93% de los pacientes (persiste a los seis meses en el 31% de los casos, porcentaje que asciende al 71% de los casos en los mayores de 80 años). Las localizaciones más frecuentes del HZ son: torácica, craneal, I-II rama del trigémino y finalmente, la porción lumbar y sacra.

El dolor neuropático no solo causa dolor intenso a largo plazo y reduce la calidad de vida de las personas, también produce una disminución de la capacidad de trabajo y una necesidad aumentada de los servicios para el cuidado de la salud. Ahora es bien sabido que el daño al sistema nervioso central y periférico produce una cascada de eventos neurobiológicos en el cordón espinal y en las estructuras del

cerebro que reciben información del área dañada. En estos cambios interviene la sensibilización además de una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo dolores exagerados y prolongados, así como diferentes tipos de dolores evocados, en los cuales el dolor se extiende a estructuras de tejidos distantes.

El dolor neuropático es representativo en un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente etiología, entre las cuales podemos encontrar al cáncer y la diabetes. El dolor neuropático también difiere con respecto a su localización, ya que los desórdenes generados entre el receptor periférico y el cerebro pueden existir en cualquier parte del cuerpo. Existen diversos ejemplos del dolor neuropático, entre los cuales se incluye: el dolor fantasma, debido a la gran mayoría de nervios periféricos largos; dolor por avulsión del plexo, debido a lesiones de raíces periféricas; y el dolor post-apoplejía como una consecuencia de la disrupción del tracto espino-trigémino-talámico o sus proyecciones corticales.

No obstante la heterogenicidad en la etiología y localización anatómica, los dolores neuropáticos comparten ciertas características, incluyendo dolor en las áreas afectadas con pérdida de la sensibilidad (estímulos independientes), dolor evocado (estímulos dependientes), hiperexcitabilidad, sensaciones posteriores, suma del dolor y el envolvimiento simpático. Esta combinación de síntomas y signos son compatibles con una sensibilización de primero, segundo o tercer orden de neuronas en el sistema nervioso

central que pierden parte de su asociación normal en su intervención. Bajo estas condiciones, el dolor neuropático está asociado a la intervención que esta sustituida con un influjo aferente alterado. De hecho, la sensibilización es
5 ahora considerada como un fenómeno esencial detrás de los dolores neuropáticos persistentes.

De estudios en animales y en pacientes, hemos reunido nuevas ideas acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y fenómenos evocados con el dolor neuropático.

10 Entre los mecanismos que contribuyen a la manifestación de dolor neuropático se encuentran:

- Actividad patológica en los nociceptores o en los axones separados, los cuales inducen cambios secundarios en las neuronas centrales que procesan los estímulos que son
15 transmitidos del cordón espinal hacia el cerebro, produciendo finalmente hiperexcitabilidad y manifestación de dolor espontáneo y evocado.

- Pérdida a largo plazo de fibras C, lo que provoca que se realice una reorganización anatómica del cuerno
20 dorsal, en la cual largas fibras mielinizadas crecen e invaden las láminas externas del cuerno dorsal, en donde la mayoría de neuronas específicas nociceptivas están localizadas. En esta reorganización se asume que existe un aumento de la alodinia localizada en la piel evocada al
25 rozamiento, manifestándose a pesar de existir una falla severa en la función del nociceptor en la piel alodínica.

- Reacciones inflamatorias del tronco nervioso, las cuales pueden inducir la actividad ectópica en los

nociceptores aferentes primarios y ser una causa potencial de dolor espontáneo y alodinia.

- Actividad incrementada en el sistema nervioso simpático, que puede liberar noradrenalina de las terminales simpáticas y expresar a nuevos receptores en la neurona nociceptiva aferente, dando como resultado una prolongación de la actividad en los nociceptores sensibilizados y el mantenimiento del dolor y la alodinia.

- Cambios neuroplásticos, como consecuencia de una lesión periférica o central alteran el procesamiento y modulación central del dolor.

Una forma útil de distinguir el dolor neuropático es identificar si es un dolor por estímulo independiente o estímulo dependiente (evocado) a través de una prueba clínica simple. Existen muchos tipos de dolor evocado que puede ser causado por diferentes mecanismos y responden diferencialmente a un agente en particular. Este acercamiento hace posible, al menos teóricamente, determinar el tratamiento racional para el dolor neuropático. Sin embargo, es importante tener en mente ciertos puntos. En los pacientes individuales, la mayoría de los síntomas y signos pueden estar presentes simultáneamente y la respuesta a una droga en particular puede estar comprometida. Adicionalmente, los pacientes con la misma enfermedad pueden presentar diferentes síntomas. Finalmente, no es claro todavía como los mecanismos se trasladan a síntomas y no es posible actualmente predecir el éxito de un tratamiento sobre las bases de un análisis de síntomas en pacientes individuales.

Los cambios moleculares responsables de los dolores neuropáticos son múltiples, una descripción detallada de cada uno de ellos va mas allá de esto. Sin embargo, cuatro de estos cambios moleculares merecen mención:

5 1.- Acumulación y nueva expresión de los canales de calcio en la periferia.

2.- Actividad incrementada de las subpoblaciones del receptor de glutamato, en particular, la del receptor N-metil-D-aspartato.

10 3.- Reducción del ácido gama aminobutírico (GABA-érgico), inhibición.

4.- Cambios en la penetración de calcio dentro de las células.

Estos cambios moleculares pueden ser modificados por
15 ciertos fármacos, entre los cuales se encuentran los anticonvulsivos que representan un grupo importante.

El papel del Óxido Nítrico en el dolor neuropático ha sido comprobado. El óxido nítrico puede participar en la generación y perpetuación del dolor crónico asociado con una
20 lesión en el tejido nervioso. Se observó que la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico (ONS) está aumentada en los ganglios de la raíz dorsal pero disminuida en la médula espinal de ratas con dolor neuropático resultado de

una lesión en los nervios periféricos. Se conoce también
25 que la administración de inhibidores de la síntesis del óxido nítrico bloquea el desarrollo de hiperalgesia térmica inducida por una lesión constrictora crónica y la alodinia táctil inducida por ligadura de los nervios espinales L5/L6,

en donde este último efecto es revertido por la administración de L-arginina en una forma dependiente de la dosis del sustrato del óxido nítrico. Estos datos sugieren que el óxido nítrico tiene un papel funcional en la génesis y modulación del dolor neuropático. Al igual que en otros estados dolorosos, en el dolor neuropático el papel del óxido nítrico depende de la enzima que esta involucrada en su síntesis lo que va a determinar la cantidad de óxido nítrico generado. En el dolor neuropático parece que la enzima ONSn es la que esta principalmente involucrada, pues datos experimentales demuestran que las enzimas ONSe y la ONSi no son detectables en la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal luego de la ligadura del nervio y en el momento en que se ha manifestado plenamente el dolor neuropático. Sin embargo, recientemente se reportó un aumento en la expresión de las enzimas ONSi y la ONSe en el nervio ciático comprimido, aumento que fue atribuido a la expresión de las enzimas en macrófagos activados en células de Schwan, respectivamente en respuesta a la inflamación secundaria ocasionada por una lesión en el nervio. Pero además, la relación causa - efecto de la expresión de la enzima ONSn en la generación y mantenimiento del dolor también es cuestionada. Así, si bien la ligadura del nervio induce una moderada expresión de la enzima ONSn en los ganglios de la raíz dorsal que precede a la alodinia, la expresión de la enzima ONSn permanece elevada a pesar de la total recuperación de la alodinia y, aún más, se eleva en animales que no desarrollan alodinia. En ratas con diabetes

000035

experimental y neuropatía inducida no se observa la sobreexpresión de la enzima ONSn y el tratamiento con L-NAME en estas ratas no es efectivo para inhibir la hiperalgesia mecánica. En su conjunto estos resultados sugieren que el
5 óxido nítrico producido por la sobreexpresión de la enzima ONSn puede ser importante en la neuroplasticidad necesaria luego de la lesión de un nervio periférico, pero no soportan la visión de que el óxido nítrico sea un mediador directo de la alodinia neuropática. Al igual que en el dolor
10 inflamatorio, se ha propuesto que el óxido nítrico podría tener en el dolor neuropático un papel desinhibitorio.

A pesar del descubrimiento de múltiples mecanismos subyacentes que producen el dolor crónico, en la actualidad los tratamientos utilizados para el manejo del dolor
15 neuropático han resultado insuficientes y hace necesario un replanteamiento para el desarrollo de nuevas alternativas farmacéuticas.

La clasificación tradicional del dolor neuropático de acuerdo a la etiología o localización anatómica ha sido de
20 ayuda limitada en la investigación de un tratamiento racional aplicable en pacientes que cursan con dolor neuropático.

Con base en los mecanismos neuronales involucrados en el dolor neuropático, cualquier tratamiento que pueda reducir su hiperexcitabilidad es de gran valor. Los ensayos
25 farmacológicos realizados en la actualidad se han enfocado a determinar si simplemente un tratamiento es efectivo o no por evaluaciones de la intensidad del dolor, alivio del dolor, satisfacción del paciente y preferencia del medicamento.

La industria farmacéutica y el personal médico se enfrentan ahora al reto de desarrollar alternativas farmacológicas para el tratamiento de una serie de mecanismos fisiopatológicos potenciales que pueden contribuir para la manifestación del dolor neuropático. Si estos mecanismos son identificados puede ser encontrado un tratamiento óptimo. Siguiendo la evaluación sistemática de pacientes con dolor neuropático, debe ser posible seleccionar fármacos que sean mas efectivos en pacientes individuales.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se tiene conocimiento que el dolor neuropático, intenso e incapacitante, suele ser resistente al tratamiento analgésico habitual, motivo por el cual la presente invención tiene como objetivo principal el desarrollo de una composición farmacéutica compuesta por la asociación o combinación sinérgica de un **agente anticonvulsivante** que actúa sobre los receptores específicos implicados en la génesis y el mantenimiento de la hiperexcitabilidad neuronal, bloqueando los canales de calcio sensibles al voltaje, además de estabilizar la membrana, y un **agente antiinflamatorio no esteroideo** que tiene actividad sobre la cascada de la inflamación con especificidad sobre las isoenzimas COX-1 y COX-2, además de intervenir en el manejo del dolor severo y moderado de todos los orígenes, siendo esta composición farmacéutica una alternativa segura y eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

000037

El término anticonvulsivante es un nombre inespecífico para una serie de componentes originalmente introducidos para el tratamiento de convulsiones epilépticas, pero con una variedad aplicable a otros mecanismos de acción. En adición a
5 sus propiedades antiepilépticas, estos fármacos han sido usados para tratar varias condiciones de dolor crónico, en particular, el dolor neuropático.

La carbamazepina y fenitoína, los agentes anticonvulsivantes prototipo, fueron los primeros en ser
10 usados para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, basados en la idea del perfil temporal y la naturaleza abrupta de los ataques dolorosos que eran similares a los vistos en las convulsiones. Subsecuentemente, la lista se ha extendido para incluir otras condiciones de dolor y el número
15 de anticonvulsivantes se ha extendido considerablemente.

La mayoría de estos fármacos han mostrado una reducción de las descargas ectópicas en los nervios terminales lesionados y en las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales por un bloqueo de los canales de calcio. Estos
20 fármacos incluyen los anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, tiagabina, topiramato y felbamato.

La **Gabapentina** es un derivado del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) y fue desarrollada como un
25 análogo estructural para el sistema GABA, pero no actúa sobre los receptores GABA-érgicos, ni se convierte o metaboliza en GABA o en un antagonista del GABA, ni es un inhibidor de la recaptación del GABA. La gabapentina no muestra ninguna

000039

afinidad hacia otros receptores comunes, como los: benzodiazepínicos, de glutamato, NMDA (N-metil-D-aspartato), α_1 y α_2 o β -adrenérgicos, colinérgicos, muscarínicos, nicotínicos, dopaminérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, opiáceos, cannabinoides, cálcicos voltaje-dependientes o canales de sodio. Tampoco altera la captación de dopamina, norepinefrina o serotonina.

Estudios subsecuentes no han dilucidado el mecanismo exacto por el cual la gabapentina ejerce su acción; sin embargo, se sabe que la gabapentina muestra una gran afinidad y se une a una proteína denominada $\alpha_2\delta$, la cual es una subunidad auxiliar de los canales de calcio activados por el voltaje presente en las neuronas post-sinápticas del cuerno dorsal, mismas que juegan un papel muy importante en la modulación de la función GABA-érgica, glutaminérgica y monoaminérgica, además de interrumpir a la mayoría de los procesos involucrados en el desarrollo del dolor neuropático.

La gabapentina es un aminoácido cíclico que esta estructuralmente relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA), y a diferencia de éste último, la gabapentina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, distribuyéndose en el sistema nervioso central en concentraciones similares a las del plasma.

La gabapentina no interfiere con el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos, por tal razón, no hay necesidad de monitorear ni de ajustar las dosis durante su empleo. Aunque se encuentra estructuralmente relacionado con GABA, el mecanismo de acción de la gabapentina es diferente al de

000039

otros fármacos que intervienen en las sinapsis neuronales mediadas por GABA. La gabapentina no se acopla a los sitios de los receptores de fármacos antiepilépticos o a los receptores de neurotransmisión comunes. No se ha encontrado
5 que la gabapentina se una metabólicamente al GABA o a un agonista del GABA y tampoco se ha demostrado la recaptación o la degradación del GABA. Los estudios realizados en animales que cursan con dolor han revelado que la gabapentina es particularmente eficaz en la prevención del dolor neuropático
10 (ligadura de los nervios espinales, diabetes inducida por estreptozotocina, infección por Herpes zoster), aunque también previene el dolor asociado con procesos inflamatorios; sin embargo, la gabapentina no actúa sobre el dolor inmediato.

15 Las propiedades farmacocinéticas de la gabapentina predicen un buen perfil de seguridad y buena biodisponibilidad en un amplio espectro de poblaciones. Alrededor del 50 al 60% de la gabapentina es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal después de la
20 administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina son alcanzadas dentro de las 3 primeras horas después de su administración, con variabilidad interindividual y dependiente de la dosis, ya que la biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la
25 dosis: a medida que las dosis aumentan, la biodisponibilidad disminuye. Los alimentos no afectan ni la velocidad, ni la cantidad de gabapentina absorbida. La gabapentina no se une o se une muy poco a las proteínas plasmáticas (3%); es

eliminada completamente por vía renal en forma no metabolizada y no induce o inhibe a las enzimas hepáticas. La vida media de eliminación de la gabapentina es de 5 a 7 horas y no se ve afectada por la administración de dosis múltiples.

5 No se han identificado efectos específicos sobre el sistema cardiovascular o respiratorio. Aunque la insuficiencia renal reduce el aclaramiento de la gabapentina en adultos, la edad no tiene un efecto directo sobre la eliminación. No se han encontrado interacciones significativas entre la gabapentina
10 y otros agentes antiepilépticos convencionales o anticonceptivos orales. La gabapentina es ampliamente distribuida en el cuerpo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 3 primeras horas después de su administración.

15 Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) han sido utilizados de forma independiente para el tratamiento del dolor neuropático con resultados menos óptimos; dado que los AINE's tienen actividad específica sobre la ciclooxigenasa (COX), participando activamente en la reducción de los
20 procesos inflamatorios.

Los beneficios potenciales de los AINE's son evaluados clínicamente contra los riesgos potenciales ocasionados por su uso, mismos que pueden ser significativos, especialmente en términos de su toxicidad gastrointestinal, su potencial
25 para el desarrollo de insuficiencia renal funcional y la precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva en las personas susceptibles.

El Meloxicam se ha caracterizado por ser un potente agente antiinflamatorio utilizado en diversos modelos convencionales de inflamación; además, ha demostrado tener una mínima ulcerogenicidad gástrica en el estómago de ratas, a pesar de su potente actividad antiinflamatoria. Cuando se obtuvieron los resultados de los primeros estudios clínicos realizados con Meloxicam, no existía una explicación de cual era el mejor perfil farmacológico del Meloxicam en comparación con los AINE's convencionales. En ese momento, sólo se conocía una ciclooxigenasa (COX), la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas, y se pensaba que la inhibición de la actividad de COX era responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos colaterales de los AINE's.

La inhibición de COX, y por ende la prevención de la formación de prostaglandinas, proporcionó una explicación unificadora de la acción de los AINE's con respecto a sus acciones terapéuticas, así como su gastrotoxicidad, nefrotoxicidad y sus efectos antitrombóticos. A partir del descubrimiento de una segunda enzima COX, la COX-2, se ha propuesto la hipótesis de que los efectos antiinflamatorios de los AINE's se logran a través de un mecanismo diferente al de los frecuentemente observados efectos colaterales de estos compuestos, incluida la alteración de la citoprotección en el estómago, la función renal y la inhibición de la agregación plaquetaria. La COX-1 es la isoenzima constitutiva que se encuentra bajo condiciones fisiológicas en la mayoría de los tejidos, es una enzima "de mantenimiento"; mientras que la

expresión de la isoenzima COX-2 es en su mayor parte inducida, particularmente durante los procesos inflamatorios. No obstante, existen evidencias recientes que indican que la expresión de la isoenzima COX-2 también es constitutiva en
5 algunos tejidos, como el Sistema Nervioso Central y el riñón.

La mayoría de los AINE's utilizados actualmente inhiben ambas enzimas de forma no selectiva, lo que ocasiona la manifestación de los efectos antiinflamatorios (relacionados con la inhibición de COX-2), pero también la aparición de
10 efectos colaterales (relacionados con la inhibición de COX-1), comúnmente de naturaleza gastrointestinal. A partir de entonces se ha demostrado que el Meloxicam inhibe más potentemente a la isoenzima COX-2 que a la isoenzima COX-1, a las dosis antiinflamatorias recomendadas.

15 El **Meloxicam** (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) es un antiinflamatorio no esteroideo que desempeña funciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es un derivado enolcarboxamídico que pertenece al grupo del ácido
20 enólico (relacionado con los oxicanos: piroxicam, tenoxicam, sudoxicam). Desempeña una potente actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con una selectividad 75 veces superior para la COX-2 comparada con la COX-1, interviniendo como inhibidor en la síntesis de prostaglandinas que tienen
25 la función de ser mediadores responsables de los procesos inflamatorios.

El bloqueo selectivo y específico realizado sobre la ciclooxigenasa-2 le brinda al Meloxicam un doble beneficio

terapéutico al conseguir, por un lado, una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por otro lado, tiene una excelente tolerancia con mínimos efectos adversos gastrointestinales o ulcerogénicos, a diferencia de aquellos
5 pacientes que son tratados con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, diclofenaco, piroxicam, naproxeno o el ácido acetilsalicílico.

El grupo 5-metil del anillo tiazolil del Meloxicam puede
10 entrar al espacio adicional en el sitio activo de la COX-2, lo que explica parte de su selectividad. El acceso intracelular efectivo del Meloxicam está determinado por sus propiedades lipofílicas y anfifílicas. La baja hidrosolubilidad del Meloxicam a un pH ácido y su
15 comportamiento de protonación anfifílica son los responsables de la cinética tisular que evita que se eleven las concentraciones de este principio activo en ciertos tejidos del tubo digestivo.

En su forma ácida, el Meloxicam tiene una solubilidad de
20 membrana 10 veces mayor a la del Piroxicam y sale de las membranas aproximadamente dos veces más rápido que el Diclofenaco. En general, en Meloxicam se transporta rápidamente a través de las membranas, pero dentro de un rango que le permita interactuar eficientemente con su enzima
25 blanco (COX-2), dando como resultado que éste no muestre el típico comportamiento de "atrapamiento iónico" que caracteriza a la mayoría de los AINE's de la clase del ácido

000044

carbónico, lo que puede contribuir al favorable perfil de tolerabilidad gastrointestinal que se observa clínicamente.

El Meloxicam tiene una buena absorción digestiva y una óptima biodisponibilidad (89%), luego de haber sido administrada una
5 dosis única por vía oral. El Meloxicam es prácticamente insoluble en agua. Aproximadamente a los 50 minutos después de su administración se obtiene una concentración de 1.6 µg/mL. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas al
10 cabo de 6 a 9 horas después de su administración por vía oral. Algunas de las principales características farmacocinéticas son: su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de
eliminación (20 horas), lo que permite que sea administrada una única dosis diaria. El Meloxicam se metaboliza
15 principalmente por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil. Una vez realizada su absorción en el tracto digestivo, el Meloxicam se difunde fácilmente hacia la sangre y los tejidos inflamados, teniendo una alta adherencia con las proteínas plasmáticas (99%). Cerca de la mitad de la
20 dosis administrada es eliminada por la orina, mientras que el resto se excreta a través de las heces fecales.

La composición farmacéutica motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente anticonvulsivante, conocido como:
25 Gabapentina, en una concentración de 300 mg, y de un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como: Meloxicam, en una concentración de 7.5 y 15 mg, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran

000045

formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual produce un eficaz efecto sinérgico, con mejor tolerancia y menores manifestaciones de efectos colaterales, utilizando menores concentraciones de los agentes antes mencionados, en comparación con las dosis que comúnmente son utilizadas cuando se administran dichos principios activos por separado.

Para evaluar la eficiencia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos Gabapentina y Meloxicam combinados en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio comparativo en el cual se administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación de éstos.

Mediante el estudio descrito a continuación se evaluó y fundamentó que al administrar por vía oral el principio activo Gabapentina en combinación con el principio activo Meloxicam se presenta un efecto más eficaz y una actividad terapéutica más potente en el alivio del dolor en un modelo experimental animal en el cual la nocicepción inflamatoria periférica fue inducida por la inyección intraplantar de A-carragenina en la pata trasera de la rata. En este estudio se realizó un análisis isobolográfico para comprobar la interacción de Gabapentina y Meloxicam administrada en tres condiciones distintas.

Materiales y métodos:

000046

Se utilizaron ratas Sprague - Dawley machos con un peso aproximado entre 200 - 300 g. Los animales se mantuvieron en jaulas con ciclos de luz - oscuridad de 12 horas, libres al acceso de agua y alimentos. Las ratas fueron utilizadas una vez y recibieron solo una dosis del fármaco o de la combinación de los fármacos.

Las ratas fueron colocadas en un cilindro rotatorio a 4 rpm y su pata trasera fue conectada a una terminal de la computadora.

Después de aclimatar por 1 hora a las ratas se les aplicó en la superficie plantar de la pata trasera 100 µl de una solución al 1% de A-carragenina. Se determinó la línea basal 2.5 horas después para confirmar la presencia de hiperalgesia. Los activos Gabapentina (3.0-300.0 mg/kg), Meloxicam (0.1-30.0 mg/kg), o la mezcla de Gabapentina y Meloxicam (0.0001-300.0 mg/kg de la dosis total), fueron administrados en un vehículo (excipientes) con un volumen de 2 mg/kg de peso corporal para cada fármaco.

Las latencias de respuesta para la pata trasera ipsilateral y contralateral fueron determinadas a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración del medicamento.

La Gabapentina y el Meloxicam fueron administrados en radios de dosis fijas de 50:1, 10:1, 1:1. Estos radios de dosis fijas fueron elegidas por un rango del valor de la DE50 de cada medicamento y el recíproco de este radio. El tiempo de administración del medicamento estuvo basado en hallazgos tempranos de hiperalgesia inducida por A-carragenina que fue

máxima de 2.5 horas y permaneció estable por al menos 2 horas más.

El volumen de la pata se determinó por pletismometría antes de la inyección de A-carragenina y 2.5 horas después de la inyección de A-carragenina (justo antes de la inyección del fármaco y 2 horas después de la administración de éste).

Después de estas evaluaciones, las ratas fueron anestesiadas con halotano y se obtuvieron muestras de sangre para hacer pruebas de cromatografía.

Se realizaron dos análisis de varianza para evaluaciones repetidas con el fin de comparar los efectos de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam, así como el control (vehículo). Se determinó la relación dosis - respuesta de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam utilizando la SLP (Suspensión de la Latencia en la Pata) obtenida 120 minutos después de la administración del medicamento al mismo tiempo que el efecto pico.

Para determinar la naturaleza de la interacción, la relación derivada de la dosis - respuesta para la dosis total de Gabapentina y Meloxicam fue comparada con la relación teórica de dosis - aditiva por un método de línea paralela estándar.

Resultados:

Efectos de la Gabapentina y Meloxicam administrados de forma independiente.

La administración de Gabapentina 3.0 - 300.0 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y

000048

una dosis - dependiente elevada en la SLP de la pata trasera ipsilateral. El efecto pico de la Gabapentina ocurrió a los 120 minutos. Las latencias de respuesta de la pata contralateral no inflamada no mostraron afectación. El valor
5 de DE50 para la Gabapentina fue de 19.2 mg/kg (con un rango de 5.4-43.1 mg/kg).

La administración de Meloxicam de 0.1 - 30 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y una dosis - dependiente elevada en la SLP de la pata ipsilateral pero
10 no en la contralateral, pata trasera no inflamada. El efecto pico del Meloxicam ocurrió a los 120 minutos. El valor de DE50 para el Meloxicam fue de 0.46 mg/kg (con un rango de 0.04 - 1.37 mg/kg).

La relación dosis - respuesta se determinó 2 horas
15 después de la administración de Gabapentina o Meloxicam para la pata trasera ipsilateral.

Efecto de la Gabapentina y Meloxicam administrados en combinación.

Se observó la relación dosis - respuesta para cada dosis
20 fija de la combinación de Gabapentina / Meloxicam determinada 2 horas después de la administración del medicamento y la correspondiente respuesta teórica dosis - aditiva.

Cada combinación produjo una mejoría significativa de la hiperalgesia inducida por A-carragenina. El curso de tiempo
25 del efecto antihiperalgésico fue similar para cada radio de dosis fija y su efecto máximo fue dentro de los 120 minutos después de la administración oral. Ninguna combinación de

Gabapentina y Meloxicam tuvo un efecto antinociceptivo en la pata no lesionada contralateral.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 50:1, (aproximadamente el valor del radio que resulta de los valores de DE50 obtenidos al administrar los principios activos de forma independiente), el total de dosis de 10.0 mg/kg incrementó de forma significativa la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis - respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 10:1, el total de dosis de 1.0 mg/kg incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis - respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 1:1, el total de dosis de 0.01 mg/kg o mayores incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis - respuesta para dosis muy bajas de la combinación estuvieron situadas a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

000050

La administración de una dosis total de 10 mg/kg del radio de dosis 1:1 no produjo un aumento de la SLP mayor que el de 0.1 mg/kg de la dosis total, la cual fue suficiente para la revertir la hiperalgesia.

5 Los análisis isobolográficos usando radios de 50:1, 10:1 y 1:1 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron una interacción sinérgica entre los dos principios activos, mientras que el análisis de radio de 1:50 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron solo una interacción aditiva.

10 Los análisis de cromatografía de las muestras sanguíneas indican que la presencia adicional de Meloxicam no altera las concentraciones plasmáticas de Gabapentina.

Los mecanismos responsables para la interacción sinérgica de Gabapentina / Meloxicam son la farmacocinética de cada uno de los principios activos, ya que se demostró que
15 no se alteran los niveles de ninguno de ellos al encontrarse combinados.

Mecanismos por los cuales la Gabapentina y el Meloxicam pueden interactuar.

20 Los sitios en donde la Gabapentina produce antihiperalgesia (predominantemente en el cordón espinal) y los sitios en los cuales el Meloxicam actúa (cordón espinal y periferia) parecen ser complementarios. Las vías por las cuales estos principios activos actúan son diferentes. Este
25 perfil puede ser la base para una interacción sinérgica de los componentes. La sensibilización y la correlación del comportamiento inducido por la inflamación periférica esta mediada en parte por la acción del glutamato encontrado en

los receptores NMDA, los cuales producen un influjo de calcio, incremento de la excitabilidad neuronal y la eventual upregulación de las prostaglandinas. La Gabapentina reduce el influjo de calcio por muchos mecanismos, el Meloxicam puede
5 sinergizar estos efectos a través de la inhibición de la síntesis de PGE2, la cual pudiera causar en las neuronas presinápticas una menor liberación de glutamato y reducir con esto la excitabilidad de las neuronas del cuerno dorsal.

Las interacciones sinérgicas de Gabapentina / Meloxicam
10 son reflejadas con un incremento en la potencia y en la eficacia de la combinación. La principal ventaja de esta combinación es la habilidad para administrar menores dosis de los principios activos contenidos en ésta, mismos que al encontrarse combinados alcanzan reducciones significativas de
15 la hiperalgesia. Esto tiene una ventaja terapéutica para el manejo del dolor neuropático crónico particularmente entre los ancianos.

NOVEDAD DE LA INVENCION.

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica caracterizada porque
10 consiste en únicamente la combinación de Gabapentina en una concentración de 300.0 mg., y Meloxicam en una concentración de 7.5 y 15 mg., además de excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral.

15

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está formulada en forma de cápsulas y tabletas.

20

000053

RESUMEN DE LA INVENCION.

La presente invención esta relacionada con una
composición farmacéutica compuesta por la combinación
5 sinérgica de un agente anticonvulsivante, como lo es el
principio activo: Gabapentina y un agente antiinflamatorio no
esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam, los
cuales se encuentran formulados en una sola unidad de
dosificación para ser administrada por vía oral, misma que
10 esta indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático
provocado por diversas etiologías.

000054