



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL - PCT

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

A61K 31/5415 (2006.01), A61K 31/455 (2006.01),
A61P 29/00 (2006.01)

71. SOLICITANTE:

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

DOMICILIO:

Emiliano Zapata n° 72 Col. Portales, C.P. 03300, México MEXICO

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., NOVIEMBRE 5 DE 2015

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/MX2013/000070	Fecha 27/05/2013
Publicación Internacional No.		WO 2014/193210 A1	Fecha 04/12/2014
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/5415 (2006.01), A61K 31/455 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01).			
SOLICITANTE (S) Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Emiliano Zapata n° 72 Col. Portales, C.P. 03300	
CIUDAD		Mexico	
DEPARTAMENTO/ESTADO			
PAÍS DE RESIDENCIA		MEXICO	
No. TELÉFONO			
CORREO ELECTRÓNICO			
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		MEXICO	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. AGUILERA SUÁREZ		1. Graciela de los Ángeles	
2. JUÁREZ LORA		2. Martha Rosaura	
3. GÓMEZ SÁNCHEZ		3. Carmen Miguel	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
3	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. MEXICO		1. México	1. Alhambra n° 621, Col. Portales, C.P. 03300
2. MEXICO		2. México	2. Emiliano Zapata n° 72 Col. Portales, C.P. 03300
3. MEXICO		3. Mexico	3. Emiliano Zapata n° 72 Col. Portales, C.P. 03300
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	C.C 35.455.268 de Bogota T.P 76985
DIRECCIÓN		CARRERA 7 N° 71 – 52, TORRE A, PISO 5	
CIUDAD		BOGOTÁ	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		3257300	
CORREO ELECTRÓNICO		helena.camargo@phrlegal.com	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			

2

10

DECLARACIONES DE PRIORIDAD

☒ SI

☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

(31) NÚMERO

(32) FECHA (AAAA/MM/DD)

11

DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI

☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12

DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI

☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13

REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI

☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

Universidades públicas o privadas

Entidades sin ánimo de lucro

☐

☐

☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14

AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA

☒ SI

☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

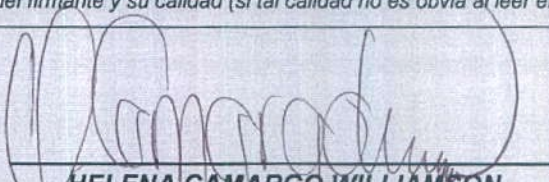
N°

Fecha

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON

17

ANEXOS

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1.

☒ Descripción

N° de folios:

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones:

3.

☒ Dibujos y/o figuras

N° folios:

4.

☒ Resumen.

5.

☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.

6.

☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.

7.

☒ Arte final 12 x 12.

8.

☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9.

☒ Poderes, si fuera el caso.

10.

☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.

11.

☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.

12.

☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.

13.

Reducción de tasas

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

☐ Hoja de información complementaria

☐ Otros, especificar

14.

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

15.

☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

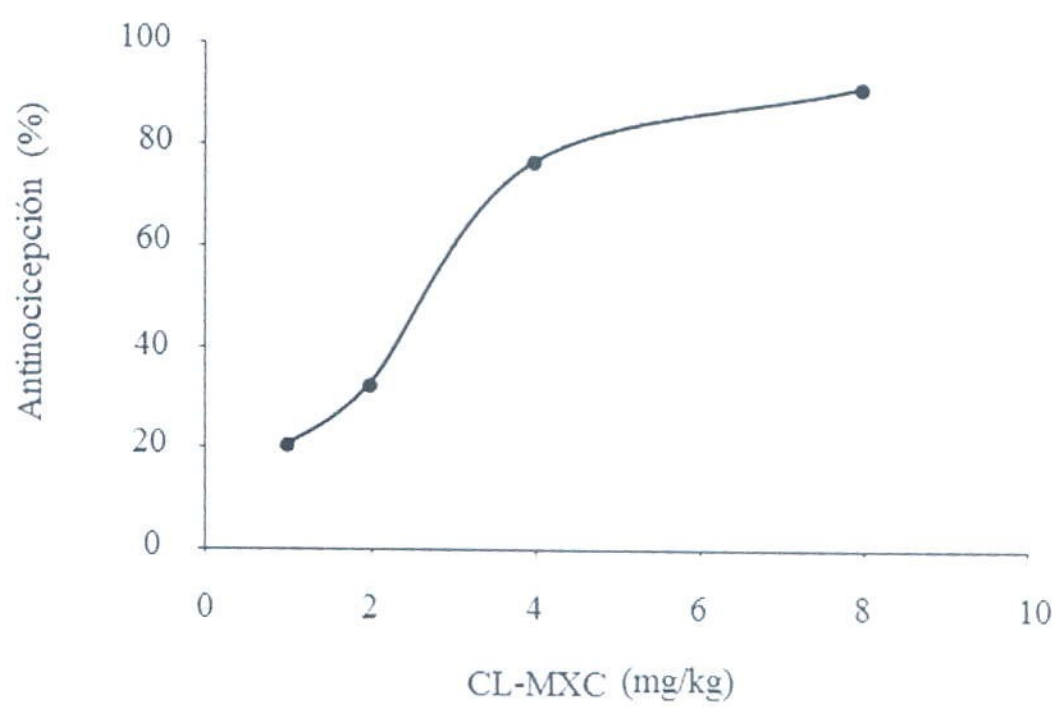
16.

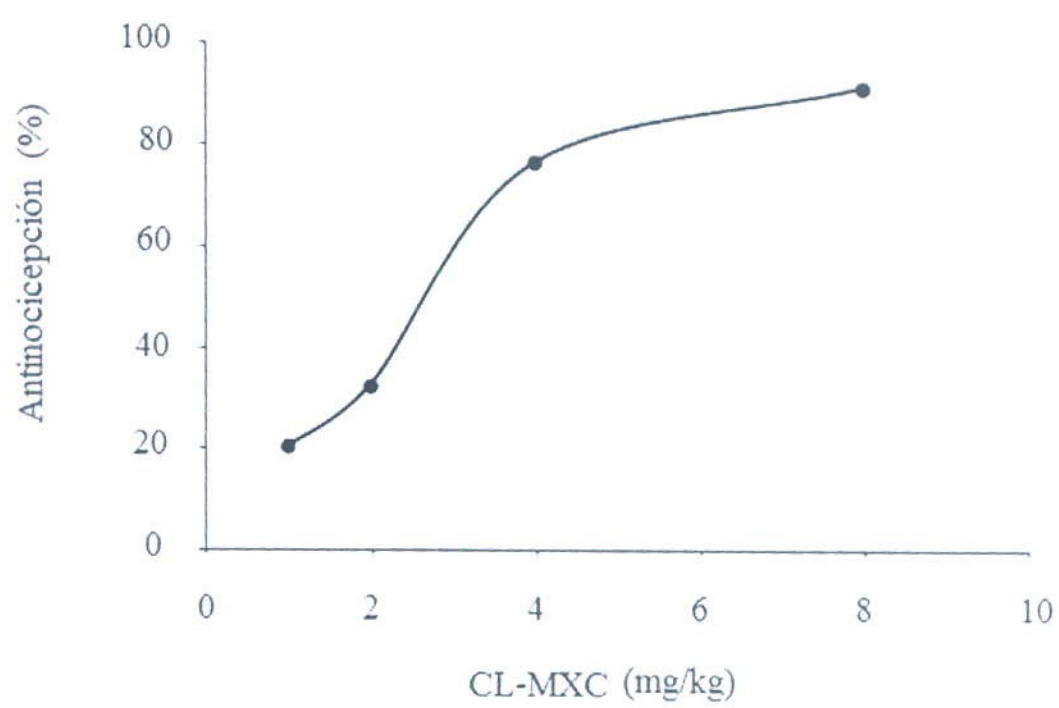
☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

17.

☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

PI02-F06 vr4 (2012-04-19)





5

	26
	RESUMEN
5	La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos principios activos siendo uno de ellos un analgésico antiinflamatorio no esteroideo conocido como meloxicam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el otro un analgésico antiinflamatorio no esteroideo conocido como clonixinato de lisina. Cuando se combinan ambos fármacos en proporciones específicas, la combinación produce efectos farmacológicos de analgesia que indican una súper-aditividad (sinergia) así como una
10	potenciación del efecto antiinflamatorio, por lo que es posible usar menos cantidad de ambos fármacos para lograr los mismos efectos terapéuticos que cuando se usan solos. Al disminuir la cantidad de cada fármaco en la combinación, los efectos colaterales asociados con cada uno de ellos se reducen en número y en grado, por lo tanto esta estrategia terapéutica puede ser una herramienta promisorio en el alivio del dolor agudo moderado a
15	severo con la ventaja de tener menos efectos adversos.

	1
	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO
5	Descripción de la Invención
10	La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos principios activos del grupo conocido como analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), siendo uno de ellos clonixinato de lisina (CL) y el otro, meloxicam (MXC). El clonixinato de lisina al que se refiere la presente invención es la sal de lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico y pertenece al grupo de los derivados del ácido nicotínico. El meloxicam al que se refiere la presente invención es el compuesto con nombre 4-Hidroxi-2-metil-<i>N</i>-(5-metil-2-tiazolil)-2<i>H</i>-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido y pertenece al grupo de los ácidos enólicos (oxicams).
15	De acuerdo a su farmacocinética, los niveles plasmáticos de CL indican que éste es un fármaco de inicio rápido (Tmax de 0.44 a 0.84 h) y duración corta (t_{1/2} de 1 a 1.5 h). (Marcelin G, Angeles C, García A, et al. 2010). A diferencia del CL, el MXC es un fármaco de inicio lento (Tmax de 5 a 6 h) y duración prolongada (t_{1/2} de 15 a 20 h) (Marcelin G, Hernández J. Angeles C, et al. 2005). Cuando se combina clonixinato de
20	lisina con meloxicam (CL-MXC), en proporciones específicas, la combinación produce efectos farmacológicos de analgesia que indican una súper-aditividad (sinergia), además el efecto antiinflamatorio es 3 veces mayor que el que resulta de la administración separada de los fármacos. Lo anterior permite disminuir la dosis terapéutica de los fármacos cuando se administran de manera separada.
25	Por las características de los fármacos que la componen, la combinación CL-MXC, está diseñada para el tratamiento de la inflamación y el dolor agudo moderado a severo del sistema músculo-esquelético, para el tratamiento del dolor postoperatorio y en el tratamiento del dolor dental, en migraña y cefalea. El perfil de efectos adversos que
30	se observa después de la administración de la combinación CL-MXC sugiere que esta estrategia terapéutica puede ser una herramienta promisorio en el alivio del dolor

	2
	agudo moderado a severo y en los procesos inflamatorios que lo acompañan, con la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia.
5	Antecedentes de la Invención
10	Los procesos dolorosos implican la participación de diferentes mecanismos periféricos y centrales, así como también de numerosas sustancias y receptores que son responsables de la transmisión y la modulación de la respuesta dolorosa. En ocasiones, la monoterapia analgésica puede no ser eficaz para el tratamiento del dolor agudo, cuando esto ocurre se pueden utilizar combinaciones de fármacos. Esto puede lograrse bloqueando las vías del dolor a diferentes niveles de manera simultánea y/o incrementando el intervalo de acción, combinando un analgésico de inicio rápido y acción corta con uno de inicio lento y duración prolongada. De igual manera cuando se
15	usa una combinación los efectos aditivos y sinérgicos de diferentes analgésicos hacen posible el uso de dosis menores, esto permite al mismo tiempo que se reduzcan los efectos adversos (Barkin R, 2001).
20	La estrategia de emplear combinaciones de fármacos para el tratamiento del dolor fue propuesta en 1986 por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1986). La propuesta de la OMS reconocía que la mayoría de los casos de dolor por cáncer podían ser aliviados empleando un tratamiento médico simple basado en lo que se denomina “la escalera analgésica de 3 peldaños”, la cual, dependiendo de la severidad del dolor del paciente, recomienda el uso de varios tipos de analgésicos combinándolos también
25	con fármacos adyuvantes cuando es necesario. El razonamiento que soporta la terapia analgésica combinada, es que se puede conseguir el bloqueo de las vías del dolor a diferentes niveles de manera simultánea. Se puede además incrementar el intervalo de tiempo del efecto terapéutico al combinar analgésicos de inicio rápido y acción corta con analgésicos de inicio lento y duración prolongada que en general tienen distintos
30	mecanismos de acción.
	El concepto “analgesia balanceada” fue empleado por primera vez al inicio de los

	3
5	noventa a partir de estrategias empleadas para lograr una mejor solución en el tratamiento del dolor en el periodo post-operatorio (Dahl J, Rosenberg J, Dirkes W, et al. 1990). Los estudios en los que se administraron de manera conjunta analgésicos con distintos mecanismos de acción, demostraron que el empleo de este tipo de analgesia produce un efecto aditivo o sinérgico entre los distintos analgésicos empleados, con una concomitante reducción en los efectos adversos, debido a una reducción en las dosis empleadas de cada fármaco (Kelhet H, Werner M y Perkins F, 1999).
10	En la presente invención se logró una combinación de dos fármacos: el clonixinato de lisina, un analgésico de inicio rápido y acción corta, y el meloxicam, de inicio lento y duración prolongada, de tal manera que se incrementó el potencial terapéutico analgésico de cada uno de ellos por separado.
15	AINES La principal actividad de los AINES, es la inhibición de la actividad de las enzimas prostaglandina endoperóxido G/H sintetasa, también llamada ciclooxigenasa (COX) y de la enzima lipooxigenasa (LOX), en sus distintas isoformas: COX-1, COX-2, COX-3 y LOX-5, LOX-12 y LOX-15 respectivamente (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, et al. 2000). En su conjunto, las isoformas de la COX como las de la LOX, forman parte del complejo enzimático que interviene de manera fundamental en la respuesta inflamatoria del organismo así como en la reparación de los tejidos dañados (Gronert K, 2008). Ambas familias enzimáticas metabolizan, por distintas vías, al ácido araquidónico (AA) liberado de la membrana celular para dar lugar a moléculas conocidas genéricamente como prostanoïdes: Prostaglandinas (PGE ₂ , PGD ₂ , PGF _{2α}), prostaciclina (PGI ₂ , PGI ₃), tromboxanos (TXA ₂ , TXB ₂); leucotrienos (LTA ₄ , LTB ₄ , LT ₄ , LTD ₄) y lipoxinas (LXA ₄ y LXB ₄). Derivados del ácido araquidónico, también se producen los ácidos eicosatrienoicos generados por la actividad de enzimas epoxigenasas-citocromo P450 (CYP). Todas estas moléculas derivadas del ácido araquidónico, tienen actividades locales que ejercen un control fisiológico complejo sobre muchos sistemas del organismo, actuando también en los procesos patológicos
20	
25	
30	

	4 principalmente en la inflamación y la respuesta inmune, y como mensajeros en el sistema nervioso central.
5	La actividad enzimática de la COX-1 se expresa principalmente de manera constitutiva en la mayoría de las células, mientras que la expresión de la COX-2 es principalmente inducida por mediadores de la inflamación y el cáncer, tales como las citocinas y factores de crecimiento. Clásicamente se consideraba que las funciones de la COX-1
10	eran únicamente de tipo fisiológico tales como la de la cito-protección del epitelio gástrico, mientras que las de la COX-2 estaban relacionadas exclusivamente con la respuesta inflamatoria e inmunológica, no obstante, estudios posteriores demostraron que ambas isoformas de la COX se encuentran involucradas tanto en procesos fisiológicos como patológicos del organismo, por ejemplo la actividad de la COX-2 es
15	fundamental para la producción de la prostaciclina vascular y también los prostanoïdes que se producen por acción de la COX-2 participan en el desarrollo y la función normal del riñón (Gronert K, 2008; Ong C, Lirk P et al. 2007). Por su parte, los productos del metabolismo de las lipooxigenasas, leucotrienos y las lipoxinas, epilipoxinas y
20	hepoxilinas, tienen también un papel importante en la inflamación y además participan en anafilaxias (Vandana R, 2007). En general se considera que la acción biológica de los prostanoïdes es compleja debido a que una sola molécula puede tener distintas funciones, algunas de las cuales son opuestas entre sí, y dependen del tipo celular, la naturaleza de la respuesta estimuladora y del tipo de receptor.
25	El alivio del dolor y la inflamación es sin lugar a dudas la principal causa para la indicación terapéutica de los inhibidores de la COX. Desde hace más de 3 décadas y hasta la fecha, la participación de los prostanoïdes y sus receptores en la generación del dolor, ha sido un área de intensa investigación. Se sabe que estas moléculas son
30	mediadores de las respuestas inmune e inflamatoria, ya que su administración reproduce los principales signos de la inflamación incluyendo la hiperalgesia. Algunos prostanoïdes contribuyen a la generación del dolor actuando tanto a nivel central como periférico, de manera indirecta, sensibilizan a los nociceptores, en particular la PGE₂ y la PGI₂ producen una fuerte sensibilización activando a los receptores EP e IP
	5 respectivamente en las terminales nerviosas periféricas (Samad T, Sapirstein A. y Woolf C, 2002; Tilley S, Coffman T y Koller B, 2001; Zeilhofer H 2007).

5	En el sistema nervioso central, una de las vías críticas para la generación de la hipersensibilidad al dolor implica la inducción de la COX-2 en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Latremolier A y Wolf C, 2009).
10	Al presentar actividades tan variadas en distintos órganos, la inhibición de las isoformas de la enzima COX trae como consecuencia que los AINES, además de suprimir la respuesta inflamatoria y el dolor, se asocien a un gran número de efectos adversos. El tipo y severidad de los efectos adversos depende de la proporción inhibitoria hacia COX-1 o COX-2 que es característica de cada AINE. Los efectos adversos de los AINES incluyen alteraciones en la función renal, efectos sobre la presión sanguínea, daño hepático e inhibición plaquetaria. La administración de AINES a pacientes con trastornos de la hemostasia o en estados perioperatorios, incrementan el riesgo de hemorragias por inhibición de las funciones plaquetarias los cuales pueden resultar en un aumento del sangrado (Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E et al., 1989).
15	
20	En la clínica, lo que se observa con mayor frecuencia en cuanto a efectos adversos de los AINES con actividad inhibitoria no específica sobre la COX-1 y la COX-2, son los efectos gastrointestinales. Por su parte, distintos estudios clínicos han demostrado un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que toman inhibidores específicos de la COX-2. En diversos estudios llevados a cabo in vitro se ha determinado la actividad inhibitoria de distintos AINES tanto para la COX-1 como para la COX-2, obteniéndose la concentración de AINE que inhibe el 50 % (CI₅₀) de la actividad de cada una de estas isoformas, así como su relación: CI₅₀COX-2/CI₅₀COX-1 (Mitchell J, Akarasereenont P, Thiemermann C. et. al. 1994; Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A et al. 1995; Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E et al., 1989). Uno de los valores de la relación CI₅₀ COX-2/CI₅₀ COX-1 más altos encontrados, es para la aspirina, ya que inhibe 166 veces más a la COX-1 constitutiva que a la COX-2. Como es bien sabido el ácido acetil-salicílico es un AINE con elevada
25	
30	
	6
	irritabilidad gastrointestinal y efecto inhibitorio en la agregación plaquetaria.
5	Aun cuando la relación CI₅₀ COX-2/CI₅₀ COX-1 ha sido empleada para tener una idea de la selectividad inhibitoria de los analgésicos hacia COX-2 o COX-1, la actividad de los AINES depende en gran medida de la expresión de ambas isoformas en cada tejido, y de si este se encuentra intacto o en estado de inflamación. En este sentido, se ha

10	encontrado que ni el clonixinato de lisina, ni el meloxicam provocan efectos adversos en el tracto gastrointestinal ni en la función plaquetaria de manera tan severa como lo hacen otros AINES (Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K et al. 1998; Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. 1998; Kramer E, Sassetti B, Kaminker A et al. 2001).
15	Clonixinato de Lisina El clonixinato de lisina empleado en la presente invención tiene el nombre químico: sal de lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico, representado por la fórmula $C_{13}H_{11}ClN_2O_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$, su fórmula estructural se muestra en la figura 1. Es un analgésico clasificado en el grupo de los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), derivado del ácido nicotínico. Como otros AINES, el CL inhibe de manera reversible la actividad de la COX-1 y la COX-2, habiéndose también demostrado acción
20	inhibitoria de la síntesis de leucotrienos por inhibición de la lipooxigenasa (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M et al. 2000). La acción analgésica anti-prostaglandínica del CL se produce debido al papel que desempeñan la PGE_2 y la PGI_2 al sensibilizar las terminales nerviosas a la acción irritativa de la serotonina, bradicinina, etc. También, como se mencionó, como inhibidor de la COX-2 el efecto analgésico también puede
25	darse a nivel central (Latremoliere A y Wolf C 2009).
30	Además de su efecto inhibitorio en la síntesis de prostaglandinas, se han propuesto otros mecanismos de acción para explicar la eficacia de este potente AINE. Por ejemplo, otro efecto que se ha estudiado del CL es la inhibición de la síntesis de óxido nítrico por inhibición de la NO-sintetasa (Di Girolamo G, Farina M, Ribeiro M et al. 2003). La producción de óxido nítrico (NO) tiene un papel importante en la inflamación, en estas circunstancias se induce la producción de la enzima NO-sintetasa
	7
	y el NO que se produce, forma parte de la respuesta de defensa del organismo y la reparación de los tejidos.
5	El NO también es sintetizado en neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal y su papel en el proceso del dolor ha sido implicado en los mecanismos de sensibilización central (Latremolier A y Wolf C 2009). También, se ha descrito que CL posee una acción analgésica indirecta a nivel central, puesto que se ha encontrado en estudios hechos en rata, que regula los receptores μ y κ, en cerebro de rata (Orti E, Coirini H y Pico J. 1999).
10	El CL está indicado para el alivio de cefaleas, dolores musculares, articulaciones, algias

15	neuríticas, odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos. Su actividad analgésica es 20 veces más intensa que la del ácido acetil-salícilico (Ferrari P, 1976). El CL es efectivo en el manejo del dolor agudo, además es usado particularmente en el periodo postoperatorio. Su eficacia farmacológica es reconocida para el tratamiento de síndromes dolorosos moderados a severos como cefalalgias, dolores musculares, dolores articulares, dolores neuríticos; odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos e incluso en el tratamiento de migraña (Krymchantowski A, Barbosa J, Cheim C et al. 2001).
20	
25	Una de las principales ventajas del CL es que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Los valores de los parámetros farmacocinéticos después de una dosis oral de 250 mg de CL, son los siguientes: concentración plasmática máxima (Cmax): $32.39 \pm 8.32 \mu\text{g/ml}$; tiempo al pico de concentración máxima (tmax): $0.64 \pm 0.2 \text{ h}$; área bajo la curva de 0 a 8 horas (ABC 0–8h): $48.92 \pm 16.51 \mu\text{g.h/ml}$; tiempo de vida media ($t_{1/2}$): $1.3 \pm 0.24 \text{ h}$; aclaramiento (Cl): $5.64 \pm 1.99 \text{ l/h}$ y volumen de distribución aparente (Vd): $10.22 \pm 2.9 \text{ l}$, (Marcelin G, Angeles C, Garcia A et al. 2010).
30	Las concentraciones en suero de CL son muy similares cuando se administra por vía IV o por vía oral después de 45 minutos, y las áreas bajo la curva respectivas también son
	8
	muy similares demostrando el alto grado de biodisponibilidad por la ruta oral. Estas características de la farmacocinética hacen que la respuesta analgésica al CL sea casi inmediata.
5	Aún cuando cuenta con un potente efecto analgésico, el CL no deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el número ni la función plaquetaria (Kramer E, Sassetti B, Kaminker A et al. 2001). Siendo un analgésico no narcótico, no altera las constantes vitales ni el estado de conciencia de los pacientes. En un estudio comparativo realizado en ratas, a las cuales se les administraron v.o. 2.5, 10 y 30 mg/kg de clonixinato de lisina, o 1 mg/kg de ketorolaco trometamina, se estudió la liberación de prostanoïdes en cerebro, mucosa gástrica, pulmón y riñón incubados ex vivo (Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A et al, 1995). En todos los órganos investigados se encontró que ambos fármacos inhiben la ciclooxigenasa (COX) de una manera dependiente de la dosis, aunque el ketorolaco fue más potente y tuvo un efecto más duradero que el clonixinato de lisina.
10	
15	

20	Meloxicam El meloxicam (MXC) es un AINE que pertenece al grupo de los derivados del ácido enólico "oxicams". Su nombre químico es 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido. Se representa por la fórmula $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$. Su fórmula estructural se muestra en la figura 2. Igual que otros AINES, el meloxicam inhibe a la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), por lo que el efecto del meloxicam es la reducción del dolor por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El meloxicam ha sido considerado como un AINE de
25	segunda o tercera generación, con actividad inhibitoria preferencial hacia COX-2 (Lazer E, Miao C, Cywin C et al. 1996).
30	En estudios preclínicos, se ha demostrado el efecto anti-inflamatorio, analgésico y antipirético en una variedad de modelos animales (Engelhardt G, Homma D, Schlegel K et al. 1995). En el modelo de inducción de edema por carragenina en la rata, el 9
	meloxicam mostró tener una acción antiinflamatoria superior a piroxicam, indometacina y diclofenaco, asimismo se demostró la inhibición del dolor somático de manera potente y prolongada. En el modelo de inducción de artritis en la rata, el meloxicam fue un inhibidor más potente que el piroxicam, la indometacina, el diclofenaco y el naproxeno.
5	En un estudio realizado para conocer el efecto en la mucosa gástrica humana del meloxicam comparado con la indometacina, se incubaron piezas de mucosa gástrica humana para determinar su actividad inhibitoria en la síntesis de prostanoides. Los resultados mostraron que el meloxicam es un inhibidor menos potente de la síntesis de
10	eicosanoides en la mucosa gástrica comparada a indometacina, mostrando una diferencia en la CI_{50} de prostaglandina E (PGE), de 11.8 y 1.8 μM, respectivamente (Tavares I, 2000). Esto favorece que el meloxicam tenga una buena tolerabilidad gastrointestinal.
15	En un estudio realizado en condrocitos humanos in vitro aislados de cartílago articular sano, se estudió el efecto de fármacos antiinflamatorios en la actividad de COX-1 y COX-2 en condiciones en reposo y de estimulación con IL-1. (Blanco F, Guitian R, Moreno J et al. 1999). Los fármacos estudiados fueron: meloxicam, dexametazona, diclofenaco, indometacina y ácido acetil-salicílico. Entre todos ellos, el meloxicam resultó ser el AINE con la mejor relación inhibitoria COX-2/COX-1 ($r = 0.12$). En

20	estudios hechos en pacientes con osteoartritis, el MXC mostró una mayor selectividad inhibitoria hacia la COX-2, con una reducción significativa de eventos adversos comparados a los que se encuentran con el uso de diclofenaco o piroxicam, con la misma eficacia y seguridad que éstos (Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. 1998).
25	El meloxicam se administra por vía oral, aunque también se puede administrar por vía intramuscular o rectal. A diferencia del CL, después de la administración oral de MXC, la absorción es lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas más elevadas a las 4-5 horas, no obstante la biodisponibilidad absoluta es del 90%. El fármaco experimenta una recirculación gastrointestinal, ya que se observa un segundo pico de
30	10
	concentraciones máximas a las 12-14 horas. La absorción del fármaco no es afectada por la presencia de alimentos, pero sí aumentan en un 22% las concentraciones plasmáticas máximas. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma (99%) en particular a la albúmina. En el líquido sinovial las concentraciones plasmáticas observadas son del 40-50%, aunque debido al menor contenido en albúmina del líquido sinovial, es mayor la fracción libre del fármaco. El meloxicam se metaboliza
5	extensamente por el sistema enzimático CYP2C9 (con una contribución menor del CYP3A4), produciendo 4 metabolitos inactivos. El 43% de la dosis administrada se excreta en la orina, sobre todo en forma de metabolitos, mientras que el resto se excreta en las heces. El porcentaje de fármaco nativo en la orina y las heces es de 0.2% y 1.6%, respectivamente (Gates B, Nguyen T, Setter S et al. 2005).
10	
	El meloxicam exhibe un perfil farmacocinético lineal, con un tiempo de vida media de eliminación de 15 a 20 horas. El estado estacionario se alcanza después de cinco dosis (con una toma al día). En la mujer las concentraciones plasmáticas de meloxicam son más bajas en comparación con las del hombre de la misma edad. En el estado
15	estacionario, el tiempo de vida media de eliminación es de 17.9 horas en la mujer y de 21.4 horas en el hombre (Marcelin G, Hernández J. Angeles C et al. 2005). Sin embargo, las concentraciones máximas son similares para ambos sexos.
20	En comparación con los AINES tradicionales, el meloxicam no inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno o ácido araquidónico. También se ha demostrado una mayor tolerabilidad gástrica del meloxicam comparado con indometacina, la cual está relacionada a una inhibición relativamente baja de la COX-1 en la síntesis de PGE de la mucosa gástrica (Tavares I, 2000).

25	Clonixinato de Lisina/Meloxicam (CL-MXC)
30	Tomando en cuenta todos los antecedentes mencionados, la idea de combinar clonixinato de lisina y meloxicam (CL-MXC) tiene el objetivo de obtener un medicamento con una elevada eficacia analgésica con una acción inmediata. La sinergia entre ambos se puede lograr en la combinación, entre otras causas, por estar compuesta

	11
5	ésta por un analgésico de inicio rápido y acción corta, y uno de inicio lento y duración prolongada respectivamente (Fig. 3). Por su composición, otro de los objetivos al hacer la combinación CL-MXC es elevar el efecto antiinflamatorio. En términos generales, al mejorar la eficacia terapéutica, se puede utilizar en la formulación de CL-MXC, menor cantidad de cada fármaco que la que se usa en la clínica con menos eventos adversos.
10	<i>Eficacia Analgésica de CL-MXC</i> Para demostrar la idea subyacente en la presente invención, empleando CL y MXC se realizaron distintos estudios preclínicos para investigar la posible sinergia analgésica de la combinación. Por ello el objetivo primordial del presente estudio fue determinar la proporción de la combinación CL-MXC que tuviera la mayor eficacia analgésica en el modelo experimental de formalina en ratones. Posteriormente, se determinó el tipo y la
15	magnitud de la interacción analgésica entre meloxicam y clonixinato de lisina mediante análisis isobolográfico.
20	<i>Animales.</i> Se utilizaron ratones ICR macho de 6-8 semanas de edad, con un peso de 20-30 g, que fueron adquiridos de la empresa Harlan México, S.A de C.V. Los animales se mantuvieron en cajas con alimento y agua <i>ad libitum</i> y con ciclos luz-oscuridad de 12 x 12 h hasta el momento del experimento. La duración del experimento fue siempre lo más corto posible, considerando que el número de animales empleados fuera el mínimo necesario. Cada animal se utilizó para un solo experimento y se sacrificó inmediatamente después del mismo siguiendo los lineamientos éticos para la
25	investigación del dolor en animales de experimentación (Zimmermann M. 1983).
30	<i>Fármacos y reactivos.</i> Se emplearon MXC y CL en calidad de materia prima provistos por Farmacéuticos Rayere S.A. El formaldehído se adquirió grado reactivo (Sigma Chemical S.A.) mientras que la solución salina estéril al 0.9% fue de grado farmacéutico y se adquirió de fuentes comerciales. Después de valorar la solubilidad en distintos sistemas de disolventes, se ha establecido que los fármacos pueden ser disueltos en agua mineral desgasificada para consumo humano (pH = 7.5) por lo que

	12
	de esta manera fueron administrados (10 ml/kg, vía oral). En el caso de la formalina se preparó en una concentración del 3% en solución salina (0.9%).
5	<i>Modelo experimental de la administración de formalina para evaluar la respuesta analgésica para el dolor inflamatorio agudo.</i> El modelo de la formalina, representa un modelo de dolor inflamatorio agudo, que consiste en la administración subcutánea de formalina en la zona dorsal de la pata posterior derecha del ratón y la subsiguiente observación de su comportamiento (Dubuisson y Dennis, 1977). Se utilizaron cilindros transparentes de 20 cm de diámetro X 40 cm de altura, con espejos. Al inicio del experimento, los ratones se colocaron en los cilindros por un periodo de 60 minutos para ambientación. Después de este tiempo, los ratones se removieron para la administración de 20 µL de formalina (solución al 3% de formaldehído). Inmediatamente después de la administración de formalina, se regresó el ratón al cilindro para la observación del comportamiento característico el cual consiste en el conteo del número de lamidas de la pata inyectada durante periodos de 5 minutos hasta un tiempo total de 45 minutos.
10	
15	
20	Se emplearon diferentes grupos para caracterizar la curva dosis-respuesta de los analgésicos, administrando éstos por vía intraperitoneal 20 minutos antes de la inyección de la formalina. Las dosis que se emplearon para meloxicam fueron 0.042, 0.063, 0.083 y 0.125 mg/kg y para clonixinato de lisina: 2.08, 4.16, 8.33 y 75 mg/kg. Se utilizaron grupos de animales con una $n \geq 6$. Se administró por vía intraperitoneal, una solución salina fisiológica 0.9% como control de cada juego experimental.
25	
30	El tiempo de lamida que se empleó fue el registrado en la fase 2 o fase de dolor inflamatorio, medido en los tiempos de 15 a 45 minutos posteriores al estímulo nociceptivo. Se graficó el porcentaje de antinocicepción en función de la dosis de los dos analgésicos de manera individual o en combinación. Los datos de la curva dosis-respuesta se analizaron por un análisis de varianza (ANOVA), seguido de una prueba de Tukey. Las curvas dosis-respuesta se ajustaron usando una regresión lineal de mínimos

	13
	cuadrados, y los valores de DE ₃₀ y sus errores estándares fueron calculados (Tallarida R 2000).
5	En la figuras 4 y 5 se muestra los resultados de la respuesta antinociceptiva obtenidas después de la administración i.p. de clonixinato de lisina y meloxicam respectivamente de manera individual, los datos se presentan como el promedio (n = 6) ± e.e, los asteriscos indican valores de p < 0.05 respecto al grupo control en cada caso. Se puede apreciar que ambos fármacos disminuyen progresivamente el efecto nociceptivo al aumentar la dosis, encontrándose un efecto techo característico de los AINES en este modelo.
10	
15	Debido al efecto techo encontrado, para el análisis isobolográfico de la combinación CL-MXC, se tomaron los valores de las dosis que causaron el 30 % del efecto antinociceptivo (DE ₃₀) del clonixinato de lisina y el meloxicam (Tallarida, 2000). La DE ₃₀ para meloxicam fue de 0.12 ± 0.004 mg/kg, mientras que para clonixinato de lisina fue de 9.80 ± 1.83 mg/kg, lo que condujo a la estimación en el isoblograma de una DE ₃₀ aditiva teórica de la combinación (dosis de la combinación que solo produce un efecto de sumación), de 4.96 ± 0.92 mg/kg, está fue posteriormente comparada con la dosis experimental obtenida.
20	
25	Posteriormente se valoró el efecto de distintas proporciones de la combinación CL-MXC para seleccionar aquella con una mejor respuesta analgésica. Las dosis que se utilizaron para este ensayo corresponden a aquellas reportadas como eficaces en el ser humano, considerando que un ser humano promedio pesa 60 kg. Con ese razonamiento y para determinar qué proporción de la combinación MXC-CL proporciona la mayor eficacia analgésica se evaluaron las siguientes proporciones: 1:16.7, 1:25, 1:33.3, 1:66.7, 1:50 y 1:100 (MXC:CL). En la tabla 1, se muestran las proporciones y dosis probadas en mg/kg de peso.

	14			
	Tabla 1.			
5	Proporción No.	(MXC:CL)	MXC (mg/Kg)	CL (mg/Kg)
				Total (mg/Kg)
	I	1:16.7	0.13	2.08
	II	1:25.0	0.08	2.08
10	III	1:33.3	0.06	2.08
	IV	1:50.0	0.04	2.08
	V	1:66.7	0.06	4.17
	VI	1:100	0.04	4.17
15	Como resultado de la valoración del efecto analgésico se seleccionó la proporción 1:33, como la que proporcionó el mayor efecto analgésico medido como la disminución del tiempo total acumulado de lamida en los ratones.			
20	Empleando la proporción MXC:CL (1:33), se hizo una curva dosis-respuesta antinociceptiva con distintas dosis de la combinación. En la figura 6 se puede ver, en la curva dosis respuesta, que el efecto antinociceptivo máximo que se obtuvo con una dosis de 8.6 mg/kg de peso de CL-MXC fue de 91 %. lo cual representa que es posible superar el efecto analgésico techo mostrado por los fármacos individuales. La DE ₃₀ experimental que se obtuvo fue de 1.53 ± 0.08 mg/kg.			
25				
30	Empleando una prueba <i>t</i> de Student se calculó la diferencia entre la DE ₃₀ teórica (4.96 ± 0.92 mg/kg) y la DE ₃₀ experimental (1.53 ± 0.08 mg/kg) encontrándose una diferencia significativa entre ambas (p<0.05). Esto quiere decir que la coadministración por vía intraperitoneal de MXC y CL en este modelo de nocicepción produce una interacción sinérgica discreta. La magnitud de la interacción se calculó en base a la siguiente fórmula:			
	15			
	$\gamma = \frac{\text{dosis del fármaco1 en la DE}_{30} \text{ de la combinación}}{\text{DE}_{30} \text{ individual del fármaco1}} +$			

10	y 220 g. Los animales se mantuvieron en cajas con alimento y agua <i>ad libitum</i> hasta el momento del experimento, y con ciclos luz-oscuridad de 12 x 12 h. Todos los experimentos se realizaron siguiendo los lineamientos éticos para la investigación del dolor en animales de experimentación (Zimmermann, 1983).
15	<i>Fármacos y reactivos:</i> Se emplearon tanto meloxicam como clonixinato de lisina, en calidad de materia prima provistos por Farmacéuticos Rayere S.A. Los demás reactivos fueron de grado reactivo. La carragenina (fracción lambda) se compró a Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) y la solución salina estéril al 0.9% de fuentes comerciales. Los fármacos administrados de manera individual y en las combinaciones, se disolvieron en agua purificada (CL) o en agua mineral desgasificada (MXC) y fueron administrados por vía oral (1 ml/kg).
20	<i>Modelo experimental de Carragenina para Evaluar la Respuesta Antiinflamatoria:</i> El modelo de la carragenina consiste en la administración subcutánea, en el cojinete plantar inferior derecho de la rata, de 0.1 ml de una suspensión de carragenina al 1 % en solución salina (0.9%). La inflamación inducida se mide por pletismografía tal como ha sido
25	previamente descrito (Winter C, Risley E y Nuss G, 1962). El modelo de carragenina, es uno de los más utilizados para desarrollar edema en modelos animales, porque presenta las siguientes ventajas:
30	• Que la sustancia agresora (carragenina) es estable y las cantidades necesarias para producir un cuadro de inflamación semejante al de la artritis reumatoide humana, han sido estandarizadas. • Que puede emplearse como un modelo agudo, sub-agudo o crónico de inflamación.
5	17 • La evolución de la inflamación, es similar a la experimentada en el hombre. • Es altamente reproducible y presenta baja variabilidad inter-sujetos. • Es un modelo que permite una valoración cuantitativa de la inflamación producida, de manera que las determinaciones no son subjetivas o indirectas.
10	La producción de edema por la carragenina ha sido ampliamente estudiada, se ha comprobado que produce un incremento en la permeabilidad vascular y daño al tejido conectivo (Crunkhorn P y Meacock S, 1971; Ferreira S, Moncada S, Parsons M <i>et al.</i> 1974).

15	Para verificar el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC, se formaron grupos de 6 ratas cada uno y se evaluó el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC (MXC:CL 1:33.3; 0.04 mg/Kg + 1.49 mg/Kg po.), así como de dosis correspondientes a 2 y 4 veces, en comparación con los fármacos originales a las dosis más altas en la combinación y el control (vehículo), en un esquema de administración oral múltiple (C 8/h) por un periodo de 48 después de la aplicación de un estímulo inflamatorio en ratas.
20	
25	En la figura 8 se muestra el porcentaje de inflamación (%), determinado a las 4, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración subcutánea de carragenina, en ratas tratadas con dosis orales repetidas (c/8 h) de MXC (0.17 mg/Kg), CL (5.95 mg/Kg) solos o combinados en una proporción 1:33.3 en dosis de 6.12 mg/Kg. La administración de los fármacos se realizó a partir de las 8 horas posteriores a la inyección de carragenina y los fármacos se administraron 20 min antes del inicio de las determinaciones. El efecto antiinflamatorio se aprecia a las 12 horas en los grupos Cl y CL-MXC (* p< 0.05 respecto al control). En el grupo tratado con la combinación CL-MXC el porcentaje de inflamación disminuyó de 3 a 4 veces respecto a los grupos tratados con los fármacos individuales, lo cual sugiere que su efecto antiinflamatorio es semejante al proporcionado por dosis 3 a 4 veces superiores a las requeridas por los fármacos individuales, lo cual podría traducirse en un manejo clínico más favorable y seguro para
30	
	18
	el tratamiento de padecimientos que cursan con dolor de origen inflamatorio.
5	<i>Perfil Toxicológico de CL-MXC</i>
10	Para conocer los posibles efectos tóxicos de la combinación CL-MXC, se realizaron estudios preclínicos de la combinación CL-MXC y de los fármacos individuales CL y MXC, empleando niveles de dosis equivalentes a las máximas dosis permitidas clínicamente con los fármacos individuales (MXC: 0.25 y CL: 11.5 mg/kg/día p.o.). Se emplearon modelos experimentales para determinar la toxicidad gastrointestinal aguda y subcrónica de la combinación CL-MXC a través de ensayos de ulcerogenicidad, también se evaluó la toxicidad motora y del SNC después de la administración aguda y subcrónica de los tratamientos en ratones, así como el efecto de la exposición continua a la combinación CL-MXC sobre algunos indicadores de la función hepática en ratas.
15	En la figura 9 se muestra la actividad ulcerogénica después de la administración repetida (2 veces por día durante 7 días) de la combinación CL-MXC (1:33) en tres niveles de

20	concentración en comparación con los fármacos individuales CL y MXC, a los máximos niveles de dosificación (mg/kg), y el control administrado con vehículo en ratones en grupos de 6 c/u. El IU se calculó como la longitud total sumada de las úlceras y/o zonas de irritación que presentara el tejido GI. La evaluación estadística consistió en la prueba de bondad de ajuste por Ji-cuadrada para la escala ordinal y se realizó un análisis de varianza seguido por una prueba de Dunnet para evaluar el IU. Se consideró que existían cambios significativos cuando $p < 0.05$. Los resultados muestran que la combinación CL-MXC, presenta los valores más bajos de IU en comparación con los tratamientos de los fármacos individuales, inclusive con la dosis más alta de 0.5:18.6 mg/kg (MXC:CL). Se indican los
25	grupos * $p < 0.05$ vs control; ** $p < 0.05$ respecto al tratamiento con mayor efecto ulcerogénico (CL 5.75 mg/Kg).
30	En cuanto a los posibles daños en el sistema nervioso central y autónomo, ni la administración aguda (dosis única) o subcrónica (dosis 2/día por 7 días), de la combinación CL-MXC indujo cambios a nivel neurológico ni a nivel vegetativo en los dos niveles inferiores de dosis. Únicamente se observó que la administración de la dosis mayor probada, provocó un incremento en el estado de alerta y en la actividad exploratoria
	19
5	en menos del 10% de los animales evaluados. Tampoco el perfil enzimático hepático presentó cambios importantes, los valores que se encontraron en los grupos tratados con la CL-MXC, estuvieron en los niveles fisiológicos normales. La dosis letal 50 (DL ₅₀), de la combinación que se encontró en el estudio de letalidad fue de 1594.1 mg/kg, lo cual representa una dosis más de 1000 veces superior a las dosis terapéuticas sumadas (CL + MXC).
10	Las evidencias presentadas comprobaron que la combinación de clonixinato de lisina y meloxicam produce una potenciación de los efectos analgésico y antiinflamatorio que hacen posible la formulación de composiciones farmacéuticas seguras, con menor contenido de CL o MXC que cuando se emplean estos fármacos de manera individual, y con un mayor perfil de seguridad. Estas preparaciones están dirigidas al tratamiento del dolor agudo moderado a severo y a los procesos inflamatorios que lo acompañan, con la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia.
15	BIBLIOGRAFIA Barkin RL. Acetaminophen, aspirin, or ibuprofen in combination analgesic products. <i>American Journal of Therapeutics</i> . 8 (6): 433-442, 2001.

20	Blanco F, Guitian R, Moreno J, de Toro F, Galdo F. Effect of antiinflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. <i>J Rheumatol.</i> 26(6):1366-73, 1999.
25	Crunkhorn P y Meacock S. Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. <i>Br J Pharmacol.</i> 42(3): 392-402, 1971.
30	Dahl J, Rosenberg J, Dirkes W, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. <i>Br J Anaesth.</i> 64(4):518-20, 1990.
	20
	Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. <i>Br. J. Rheumatol.</i> 37: 946-951, 1998.
5	Di Girolamo G, Farina M, Ribeiro M, Ogando D, Aisemberg J, de los Santos A, Marti M, Franchi A. Effects of Cyclooxygenase Inhibitor Pretreatment on Nitric Oxide production, nNOS and iNOS expression in rat cerebellum. <i>Br. J. Pharmacol.</i> 139:1164-1170, 2003.
10	Dubuisson D., Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. <i>Pain.</i> 4 (2): 161-174, 1977.
15	Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R y Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. <i>Inflammation Research</i> , 44 (10): 423-433, 1995.
20	Ferrari P. Analgesic method containing Lysine 2-(2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate. United States Patent 3,973,027, August 3, 1976.
	Ferreira S, Moncada S, Parsons M y Vane J. Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. <i>Br J Pharmacol.</i> 52(1): 108P-109P, 1974.

25	Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, Marti M. Accion Diferencial de los Antiinflamatorios No esteroides Sobre la Ciclooxygenasa y Lipooxygenasa de Vesicula Biliar Humana. Medicina (Buenos Aires). 60:580-586, 2000.
30	Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother. 6(12):2117-40, 2005.
	21
	Gronert K. Lipid autacoids and privileged injury responses. Molecular Interventions. 8:28-35, 2008.
5	Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Dequeker J, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenaco in osteoarthritis patients. Br. J. Rheumatol. 37:937-945, 1998.
10	Kelhet H, Werner M, Perkins F. Balanced Analgesia: What is it and what are its advantages in postoperative pain? Drugs. 58:793-797, 1999.
	Kramer E, Sassetti B, Kaminker A, De Los Santos A, Martí M, Di Girolamo G. Effects of lysine clonixinate on platelet function. Comparison with other non-steroidal anti-inflammatory agents. Medicina (B Aires). 61(3):301-7, 2001.
15	Krymchantowski A, Barbosa J, Cheim C, Alves L. Oral lysine clonixinate in the acute treatment of migraine: a double-blind placebo-controlled study. Arq. Neuropsiquiatr. 59(1):46-49, 2001.
20	Latremoliere A, Woolf C. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. J Pain 10 (9): 895-926, 2009.
25	Lazer E, Miao C, Cywin C, Sorcek R, Wong H, Meng Z, Potocki I, Hoermann M, Snow R, Tschantz M, Kelly T, McNeil D, Coutts S, Churchill L, Graham A, David E, Grob P, Engel W, Meier H, Trummlitz G. Effect of structural modification of enol-carboxamide-type nonsteroidal antiinflammatory drugs on COX-2/COX-1 selectivity. J Med Chem. 40(6):980-9, 1997.

	22
5	Marcelin G, Hernández J. Angeles C, Contreras A, Hinojosa M, Morales M, Rivera L, Martínez L y Fernández A. Bioequivalence evaluation of two brans of meloxicam tablets (Promotion and Mobicox): pharmacokinetics in a healthy female Mexican population. <i>Biopharmaceutics and Drug Disposition</i>. 26(5):167-71, 2005. Marcelin G, Angeles C, Garcia A, Morales M, Rivera L y Martin-del-Campo, A Bioequivalence of 250 mg lysine clonixinate tablets after a single oral dose in a healthy female mexican population under fasting conditions. <i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>. 48:349-354, 2010.
10	Mitchell J., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R. y Vane J. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Pharmacology</i>. 90:11693-11697, 1994.
15	Ong C., Lirk P., Tan C. y Seymour R. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. <i>Clinical Medicine & Research</i>. 1:19-34, 2007.
20	Orti E., Coirini H. y Pico J. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinato on rat brain opioid receptors. <i>Pharmacology</i>. 58:190-199, 1999. Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A, Atkins DJ, Rohleder G, Nagyivanyi P, Peskar BA. Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. <i>Life Sci</i>. 57(2):83-9, 1995.
25	Samad T., Sapirstein A. y Woolf C. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. <i>Trends Mol Med</i>. 8:390–396, 2002.
30	Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E, Polloni A, Bianchi R y Materazzi F. Platelet activation in outpatients undergoing esophagogastroduodenoscopy. <i>J Nucl Med Allied Sci</i>. 33:22-25, 1989. 23

5	Tallarida R. <i>Drug synergism and dose-effect data analysis</i>. New York. Chapman & Hall/CRC. pp. 1-72, 2000. Tavares I. A. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid synthesis by fresh human gastric mucosa. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 14:795-799, 2000.
10	Tilley S., Coffman T. y Koller B. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. <i>J Clin Invest</i>. 108:15-23, 2001. Vandana R. Autacoids: Angiotensin, plasma kinins. <i>Pharmacology</i>, Publ. Maulana Azad Medical College & associated Hospitals, New Delhi, pp 1-35, 2007.
15	Winter C., Risley E., Nuss G. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. <i>Proc Soc Exp Biol Med</i>. 111:544-7, 1962. World Health Organization (WHO). <i>Cancer Pain Relief</i>. Albany, NY: WHO Publications Center; 1986.
20	Zeilhofer H. Prostanoids in nociception and pain. <i>Biochem Pharmacol</i>. 73:165-174, 2007. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations on experimental pain in conscious animals. <i>Pain</i>. 16: 109-110, 1983.

	24
	REIVINDICACIONES
5	En base a la descripción hecha de la presente invención, considero como una novedad y por lo tanto reclamo de mi exclusiva propiedad, lo contenido en las siguientes cláusulas:
10	1. Una nueva combinación farmacéutica analgésica caracterizada porque comprende: una combinación de meloxicam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y de clonixinato de lisina así como sus hidratos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una proporción que puede variar desde 1:1 hasta 1:600 (p/p) respectivamente.
15	2. La combinación de conformidad con las reivindicación 1, caracterizada porque el meloxicam es el compuesto químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.
20	3. La combinación de conformidad con la reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el clonixinato de lisina es: la sal de lisina del ácido 2-(3-cloro-2-metil-fenil) aminopiridin-3-carboxílico.
25	4. La combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:25, 1:33 y 1:50.
	5. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento en la forma de solución inyectable.
30	6. Una composición farmacéutica que contiene la combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, y excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento caracterizado porque tiene una forma farmacéutica de dosificación que se puede seleccionar del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.
	25
	7. . Una nueva combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4 para usarse en

5	terapia analgésica.
10	8. Una nueva combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4 para usarse en terapia antiinflamatoria. 9. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6 para usarse en terapia analgésica. 10. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6 para usarse en terapia antiinflamatoria.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/193210 A1

(43) Fecha de publicación internacional
4 de diciembre de 2014 (04.12.2014) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/5415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2013/000070
- (22) Fecha de presentación internacional:
27 de mayo de 2013 (27.05.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (71) Solicitante: FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.
[MX/MX]; Emiliano Zapata n° 72, Col. Portales, C.P. 03300, Distrito Federal (MX).
- (72) Inventores: AGUILERA SUÁREZ, Graciela de los Ángeles; Alhambra n° 621, Col. Portales, C.P. 03300, Distrito Federal (MX). JUÁREZ LORA, Martha Rosaura; Emiliano Zapata n° 72, Col. Portales, C.P. 03300, Distrito Federal (MX). GÓMEZ SÁNCHEZ, Carmen Miguel; Emiliano Zapata n° 72, Col. Portales, C.P. 03300, Distrito Federal (MX).
- (74) Mandatario: AGUILERA SUÁREZ, Graciela de los Ángeles; Alhambra n° 621, Col. Portales, C.P. 03300, Distrito Federal (MX).

- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: SYNERGISTIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF TWO ANALGESICS HAVING A DISTINCT PHARMACOKINETIC PROFILE
(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO

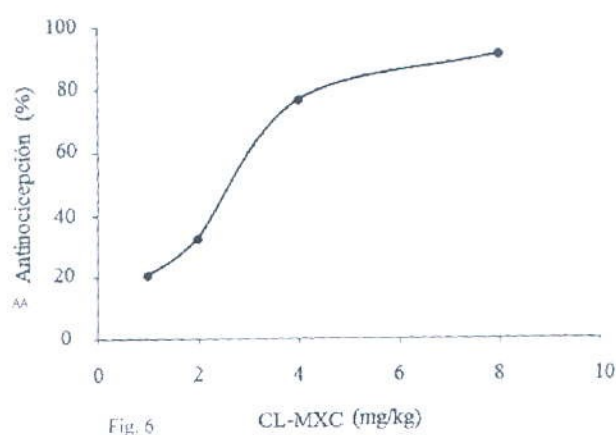


Fig. 6

(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing two active principles, one of which is a known non-steroidal anti-inflammatory analgesic, such as meloxicam or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof, and the other is a known non-steroidal anti-inflammatory analgesic, such as lysine clonixinate. When the two drugs are combined in specific proportions, the combination produces analgesic pharmacological effects which indicate superadditivity (synergy) and potentiation of the anti-inflammatory effect, such that smaller amounts of the two drugs can be used in order to attain the same therapeutic effects than when they are used alone. Owing to the reduction in the amount of each drug in the combination, the collateral effects associated with each drug are fewer and less pronounced, such that this therapeutic strategy can be a promising tool in the relief of moderate to severe acute pain with the advantage of having fewer adverse effects.

(57) Resumen: [Continúa en la página siguiente]

WO 2014/193210 A1

AA Antinociception



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

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO

5

Descripción de la Invención

10

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

15

20

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

25

30

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

33

agudo moderado a severo y en los procesos inflamatorios que lo acompañan, con la ventaja de aliviar el dolor con una elevada eficacia.

5 **Antecedentes de la Invención**

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

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

El concepto “analgesia balanceada” fue empleado por primera vez al inicio de los

361

noventa a partir de estrategias empleadas para lograr una mejor solución en el tratamiento del dolor en el periodo post-operatorio (Dahl J, Rosenberg J, Dirkes W, et al. 1990). Los estudios en los que se administraron de manera conjunta analgésicos con distintos mecanismos de acción, demostraron que el empleo de este tipo de analgesia produce un efecto aditivo o sinérgico entre los distintos analgésicos empleados, con una concomitante reducción en los efectos adversos, debido a una reducción en las dosis empleadas de cada fármaco (Kelhet H, Werner M y Perkins F, 1999).

En la presente invención se logró una combinación de dos fármacos: el clonixinato de lisina, un analgésico de inicio rápido y acción corta, y el meloxicam, de inicio lento y duración prolongada (Fig. 3), de tal manera que se incrementó el potencial terapéutico analgésico de cada uno de ellos por separado.

AINES

La principal actividad de los AINES, es la inhibición de la actividad de las enzimas prostaglandina endoperóxido G/H sintetasa, también llamada ciclooxigenasa (COX) y de la enzima lipooxigenasa (LOX), en sus distintas isoformas: COX-1, COX-2, COX-3 y LOX-5, LOX-12 y LOX-15 respectivamente (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, et al. 2000). En su conjunto, las isoformas de la COX como las de la LOX, forman parte del complejo enzimático que interviene de manera fundamental en la respuesta inflamatoria del organismo así como en la reparación de los tejidos dañados (Gronert K, 2008). Ambas familias enzimáticas metabolizan, por distintas vías, al ácido araquidónico (AA) liberado de la membrana celular para dar lugar a moléculas conocidas genéricamente como prostanoides: Prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}), prostaciclina (PGI₂, PGI₃), tromboxanos (TXA₂, TXB₂), leucotrienos (LTA₄, LTB₄, LT₄, LTD₄) y lipoxinas (LXA₄ y LXB₄). Derivados del ácido araquidónico, también se producen los ácidos eicosatrienoicos generados por la actividad de enzimas epoxigenasas-citocromo P450 (CYP). Todas estas moléculas derivadas del ácido araquidónico, tienen actividades locales que ejercen un control fisiológico complejo sobre muchos sistemas del organismo, actuando también en los procesos patológicos

principalmente en la inflamación y la respuesta inmune, y como mensajeros en el sistema nervioso central.

5 La actividad enzimática de la COX-1 se expresa principalmente de manera constitutiva en la mayoría de las células, mientras que la expresión de la COX-2 es principalmente inducida por mediadores de la inflamación y el cáncer, tales como las citocinas y factores de crecimiento. Clásicamente se consideraba que las funciones de la COX-1 eran únicamente de tipo fisiológico tales como la de la cito-protección del epitelio gástrico, mientras que las de la COX-2 estaban relacionadas exclusivamente con la respuesta inflamatoria e inmunológica, no obstante, estudios posteriores demostraron que ambas isoformas de la COX se encuentran involucradas tanto en procesos fisiológicos como patológicos del organismo, por ejemplo la actividad de la COX-2 es fundamental para la producción de la prostaciclina vascular y también los prostanoïdes que se producen por acción de la COX-2 participan en el desarrollo y la función normales del riñón (Gronert K, 2008; Ong C, Lirk P et al. 2007). Por su parte, los productos del metabolismo de las lipooxigenasas, leucotrienos y las lipoxinas, epilipoxinas y hepoxilinas, tienen también un papel importante en la inflamación y además participan en anafilaxias (Vandana R, 2007). En general se considera que la acción biológica de los prostanoïdes es compleja debido a que una sola molécula puede tener distintas funciones, algunas de las cuales son opuestas entre sí, y dependen del tipo celular, la naturaleza de la respuesta estimuladora y del tipo de receptor.

25 El alivio del dolor y la inflamación es sin lugar a dudas la principal causa para la indicación terapéutica de los inhibidores de la COX. Desde hace más de 3 décadas y hasta la fecha, la participación de los prostanoïdes y sus receptores en la generación del dolor, ha sido un área de intensa investigación. Se sabe que estas moléculas son mediadores de las respuestas inmune e inflamatoria, ya que su administración reproduce los principales signos de la inflamación incluyendo la hiperalgesia. Algunos prostanoïdes contribuyen a la generación del dolor actuando tanto a nivel central como periférico. De manera indirecta, sensibilizan a los nociceptores, en particular la PGE₂ y la PGI₂, producen una fuerte sensibilización activando a los receptores EP e IP

respectivamente en las terminales nerviosas periféricas (Samad T, Sapirstein A. y Woolf C, 2002; Tilley S, Coffman T y Koller B, 2001; Zeilhofer H 2007).

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

10 Al presentar actividades tan variadas en distintos órganos, la inhibición de las isoformas de la enzima COX trae como consecuencia que los AINES, además de suprimir la respuesta inflamatoria y el dolor, se asocien a un gran número de efectos adversos. El tipo y severidad de los efectos adversos depende de la proporción inhibitoria hacia COX-1 o COX-2 que es característica de cada AINE. Los efectos
15 adversos de los AINES incluyen alteraciones en la función renal, efectos sobre la presión sanguínea, daño hepático e inhibición plaquetaria. La administración de AINES a pacientes con trastornos de la hemostasia o en estados perioperatorios incrementan el riesgo de hemorragias por inhibición de las funciones plaquetarias los cuales pueden resultar en un aumento del sangrado (Sagripanti A, Ferdeghini M, Pinori E et al., 1989).

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

irritabilidad gastrointestinal y efecto inhibitorio en la agregación plaquetaria.

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

Clonixinato de Lisina

El clonixinato de lisina empleado en la presente invención tiene el nombre químico: sal de lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil) amino]-3-piridincarboxílico, representado por la fórmula $C_{13}H_{11}ClN_2O_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$, su fórmula estructural se muestra en la figura 1. Es un analgésico clasificado en el grupo de los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), derivado del ácido nicotínico. Como otros AINES, el CL inhibe de manera reversible la actividad de la COX-1 y la COX-2, habiéndose también demostrado acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos por inhibición de la lipooxigenasa (Franchi A, Di Girolamo G, Farina M et al. 2000). La acción analgésica antiprostaglandínica del CL se produce debido al papel que desempeñan la PGE_2 y la PGI_2 al sensibilizar las terminales nerviosas a la acción irritativa de la serotonina, bradicinina, etc. También, como se mencionó, como inhibidor de la COX-2 el efecto analgésico también puede darse a nivel central (Latremolier A y Wolf C 2009).

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

y el NO que se produce, forma parte de la respuesta de defensa del organismo y la reparación de los tejidos.

5 El NO también es sintetizado en neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal y su papel en el proceso del dolor ha sido implicado en los mecanismos de sensibilización central (Latremolier A y Wolf C 2009). También, se ha descrito que CL posee una acción analgésica indirecta a nivel central, puesto que se ha encontrado en estudios hechos en la rata que regula los receptores μ y k , en cerebro de rata (Orti E, Coirini H y Pico J. 1989).

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

20 Una de las principales ventajas del CL es que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Los valores de los parámetros farmacocinéticos después de una dosis oral de 250 mg de CL, son los siguientes: concentración plasmática máxima (Cmax): $32.39 \pm 8.32 \mu\text{g/ml}$; tiempo al pico de concentración máxima (tmax): $0.64 \pm 0.2 \text{ h}$; área bajo la curva de 0 a 8 horas (ABC 0-8h): $48.92 \pm 16.51 \mu\text{g.h/ml}$; tiempo de vida media ($t_{1/2}$): $1.3 \pm 0.24 \text{ h}$; aclaramiento (Cl): $5.64 \pm 1.99 \text{ l/h}$ y volumen de distribución aparente (Vd): $10.22 \pm 2.9 \text{ l}$, (Marcelin G, Angeles C, Garcia A et al. 2010).

30 Las concentraciones en suero de CL son muy similares cuando se administra por vía IV o por vía oral después de 45 minutos, y las áreas bajo la curva respectivas también son

3⁹

muy similares demostrando el alto grado de biodisponibilidad por la ruta oral. Estas características de la farmacocinética hacen que la respuesta analgésica al CL sea casi inmediata.

Aún cuando cuenta con un potente efecto analgésico, el CL no deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el número ni la función plaquetaria (Kramer E, Sasseti B, Kaminker A et al. 2001). Siendo un analgésico no narcótico, no altera las constantes vitales ni el estado de conciencia de los pacientes. En un estudio comparativo realizado en ratas, a las cuales se les administraron v.o. 2.5, 10 y 30 mg/kg de clonixinato de lisina, o 1 mg/kg de ketorolaco trometamina, se estudió la liberación de prostanoïdes en cerebro, mucosa gástrica, pulmón y riñón incubados ex vivo (Pallapies D, Salinger A, Meyer zum Gottesberge A et al, 1995). En todos los órganos investigados se encontró que ambos fármacos inhiben la ciclooxigenasa (COX) de una manera dependiente de la dosis, aunque el ketorolaco fue más potente y tuvo un efecto más duradero que el clonixinato de lisina.

Meloxicam

El meloxicam (MXC) es un AINE que pertenece al grupo de los derivados del ácido enólico "oxicams". Su nombre químico es 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido. Se representa por la fórmula $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$. Su fórmula estructural se muestra en la figura 2. Igual que otros AINES, el meloxicam inhibe a la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), por lo que el efecto del meloxicam es la reducción del dolor por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El meloxicam ha sido considerado como un AINE de segunda o tercera generación, con actividad inhibitoria preferencial hacia COX-2 (Lazer E, Miao C, Cywin C et al. 1996).

En estudios preclínicos, se ha demostrado el efecto anti-inflamatorio, analgésico y antipirético en una variedad de modelos animales (Engelhardt G, Homma D, Schlegel K et al. 1995). En el modelo de inducción de edema por carragenina en la rata, el

meloxicam mostró tener una acción antiinflamatoria superior a piroxicam, indometacina y diclofenaco, asimismo se demostró la inhibición del dolor somático de manera potente y prolongada. En el modelo de inducción de artritis en la rata, el meloxicam fue un inhibidor más potente que el piroxicam, la indometacina, el diclofenaco y el naproxeno.

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

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

El meloxicam se administra por vía oral, aunque también se puede administrar por vía intramuscular o rectal. A diferencia del CL, después de la administración oral de MXC, la absorción es lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas más elevadas a las 4-5 horas, no obstante la biodisponibilidad absoluta es del 90%. El fármaco experimenta una recirculación gastrointestinal, ya que se observa un segundo pico de

concentraciones máximas a las 12-14 horas. La absorción del fármaco no es afectada por la presencia de alimentos, pero sí aumentan en un 22% las concentraciones plasmáticas máximas. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma (99%) en particular a la albúmina. En el líquido sinovial las concentraciones plasmáticas observadas son del 40-50%, aunque debido al menor contenido en albúmina del líquido sinovial, es mayor la fracción libre del fármaco. El meloxicam se metaboliza extensamente por el sistema enzimático CYP2C9 (con una contribución menor del CYP3A4), produciendo 4 metabolitos inactivos. El 43% de la dosis administrada se excreta en la orina, sobre todo en forma de metabolitos, mientras que el resto se excreta en las heces. El porcentaje de fármaco nativo en la orina y las heces es de 0.2% y 1.6%, respectivamente (Gates B, Nguyen T, Setter S et al. 2005).

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

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

Clonixinato de Lisina/Meloxicam (CL-MXC)

Tomando en cuenta todos los antecedentes mencionados, la idea de combinar clonixinato de lisina y meloxicam (CL-MXC) tiene el objetivo de obtener un medicamento con una elevada eficacia analgésica con una acción inmediata. La sinergia entre ambos se puede lograr en la combinación, entre otras causas, por estar compuesta

42

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

Eficacia Analgésica de CL-MXC

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

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

Fármacos y reactivos. Se emplearon MXC y CL en calidad de materia prima provistos por Farmacéuticos Rayere S.A. El formaldehído se adquirió grado reactivo (Sigma Chemical S.A.) mientras que la solución salina estéril al 0.9% fue de grado farmacéutico y se adquirió de fuentes comerciales. Después de valorar la solubilidad en distintos sistemas de disolventes, se ha establecido que los fármacos pueden ser disueltos en agua mineral desgasificada para consumo humano (pH = 7.5) por lo que

así fueron administrados (10 ml/kg, vía oral). En el caso de la formalina se preparó en una concentración del 3% en solución salina (0.9%).

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

20 Se emplearon diferentes grupos para caracterizar la curva dosis-respuesta de los analgésicos, administrando éstos por vía intraperitoneal 20 minutos antes de la inyección de la formalina. Las dosis que se emplearon para meloxicam fueron 0.042, 0.063, 0.083 y 0.125 mg/kg y para clonixinato de lisina: 2.08, 4.16, 8.33 y 75 mg/kg. Se utilizaron grupos de animales con una $n \geq 6$. Se administró por vía intraperitoneal, una solución salina fisiológica 0.9% como control de cada juego experimental.

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

minimos cuadrados, y los valores de DE_{30} y sus errores estándares fueron calculados (Tallarida R 2000).

5 En la figuras 3 y 4 se muestra los resultados de la respuesta antinociceptiva obtenidas después de la administración i.p. de clonixinato de lisina y meloxicam respectivamente de manera individual, los datos se presentan como el promedio ($n = 6$) $\pm$ e.e, los asteriscos indican valores de $p < 0.05$ respecto al grupo control en cada caso. Se puede apreciar que ambos fármacos disminuyen progresivamente el efecto
10 nociceptivo al aumentar la dosis, encontrándose un efecto techo característico de los AINES en este modelo.

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

Posteriormente se valoró el efecto de distintas proporciones de la combinación CL-MXC para seleccionar aquella con una mejor respuesta analgésica. Las dosis que se utilizaron para este ensayo corresponden a aquellas reportadas como eficaces en el ser
25 humano, considerando que un ser humano promedio pesa 60 kg. Con ese razonamiento y para determinar qué proporción de la combinación MXC-CL proporciona la mayor eficacia analgésica se evaluaron las siguientes proporciones: 1:16.7, 1:25, 1:33.3, 1:66.7, 1:50 y 1:100 (MXC:CL). En la tabla 1, se muestran las proporciones y dosis probadas en mg/kg de peso.

Tabla 1.

5	Proporción No.	(MXC:CL)	MXC (mg/Kg)	CL (mg/Kg)	Total (mg/Kg)
	I	1:16.7	0.13	2.08	2.21
	II	1:25.0	0.08	2.08	2.17
10	III	1:33.3	0.06	2.08	2.15
	IV	1:50.0	0.04	2.08	2.13
	V	1:66.7	0.06	4.17	4.23
	VI	1:100	0.04	4.17	4.21

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

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

Empleando una prueba *t* de Student se calculó la diferencia entre la DE₃₀ teórica (4.96 ± 0.92 mg/kg) y la DE₃₀ experimental (1.53 ± 0.08 mg/kg) encontrándose una diferencia significativa entre ambas (p<0.05). Esto quiere decir que la coadministración por vía
30 intraperitoneal de MXC y CL en este modelo de nocicepción produce una interacción sinérgica discreta. La magnitud de la interacción se calculó en base a la siguiente fórmula:

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

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

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

Eficacia Antiinflamatoria de CL-MXC.

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

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

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

20

Modelo experimental de Carragenina para Evaluar la Respuesta Antiinflamatoria: El
modelo de la carragenina consiste en la administración subcutánea, en el cojinete
plantar inferior derecho de la rata, 0.1 ml de una suspensión de carragenina al 1 % en
solución salina (0.9%). La inflamación inducida se mide por pletismografía tal como
25 El modelo de carragenina, es uno de los más utilizados para desarrollar edema en
modelos animales, porque presenta las siguientes ventajas:

- Que la sustancia agresora (carragenina) es estable y las cantidades
necesarias para producir un cuadro de inflamación semejante al de la artritis
reumatoide humana, han sido estandarizadas.
- Que puede emplearse como un modelo agudo, sub-agudo o crónico de
inflamación.

30

48

- La evolución de la inflamación, es similar a la experimentada en el hombre. Es altamente reproducible y presenta baja variabilidad inter-sujetos.
- Es un modelo que permite una valoración cuantitativa de la inflamación producida, de manera que las determinaciones no son subjetivas o indirectas.

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

Para verificar el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC, se formaron grupos de 6 ratas cada uno y Se evaluó el efecto antiinflamatorio de la combinación CL-MXC (MXC:CL 1:33.3; 0.04 mg/Kg + 1.49 mg/Kg po.), así como de dosis correspondientes a 2 y 4 veces, en comparación con los fármacos originales a las dosis más altas en la combinación y el control (vehículo), en un esquema de administración oral múltiple (C 8/h) por un periodo de 48 después de la aplicación de un estímulo inflamatorio en ratas.

En la figura 8 se muestra el porcentaje de inflamación (%), determinado a las 4, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración subcutánea de carragenina, en ratas tratadas con dosis orales repetidas (c/8 h) de MXC (0.17 mg/Kg), CL (5.95 mg/Kg) solos o combinados en una proporción 1:33.3 en dosis de 6.12 mg/Kg. La administración de los fármacos se realizó a partir de las 8 horas posteriores a la inyección de carragenina y los fármacos se administraron 20 min antes del inicio de las determinaciones. El efecto antiinflamatorio se aprecia a las 12 horas en los grupos Cl y CL-MXC (* p< 0.05 respecto al control). En el grupo tratado con la combinación CL-MXC el porcentaje de inflamación disminuyó de 3 a 4 veces respecto a los grupos tratados con los fármacos individuales, lo cual sugiere que su efecto antiinflamatorio es semejante al proporcionado por dosis de 3 a 4 veces superiores a las requeridas por los fármacos individuales, lo cual podría traducirse en un manejo clínico más favorable y seguro para

el tratamiento de padecimientos que cursan con dolor de origen inflamatorio.

Perfil Toxicológico de CL-MXC

5 Para conocer los posibles efectos tóxicos de la combinación CL-MXC, se realizaron estudios preclínicos de la combinación CL-MXC y de los fármacos individuales CL y MXC, empleando niveles de dosis equivalentes a las máximas dosis permitidas clínicamente con los fármacos individuales (MXC: 0.25 y CL: 11.5 mg/kg/día p.o.). Se emplearon modelos experimentales para determinar la toxicidad gastrointestinal aguda y subcrónica de la combinación CL-MXC a través de ensayos de ulcerogenicidad, también se evaluó la toxicidad motora y del SNC después de la administración aguda y subcrónica de los tratamientos en ratones, así como el efecto de la exposición continua a la combinación CL-MXC sobre algunos indicadores de la función hepática en ratas. Finalmente se determinó la letalidad (DL₅₀) de la combinación CL-MXC para poder establecer el perfil de seguridad de ésta. En la figura 9 se muestra la actividad ulcerogénica después de la administración repetida (2 veces por día durante 7 días) de la combinación CL-MXC (1:33) en tres niveles de concentración en comparación con los fármacos individuales CL y MXC, a los máximos niveles de dosificación (mg/kg), y el control administrado con vehículo en ratones en grupos de 6 c/u. El IU se calculó como la longitud total sumada de las úlceras y/o zonas de irritación que presentara el tejido GI. La evaluación estadística consistió en la prueba de bondad de ajuste por Ji-cuadrada para la escala ordinal y se realizó un análisis de varianza seguido por una prueba de Dunnet para evaluar el IU. Se consideró que existían cambios significativos cuando $p < 0.05$. Los resultados muestran que la combinación CL-MXC, presenta los valores más bajos de IU en comparación con los tratamientos de los fármacos individuales, inclusive con la dosis más alta de 0.5:18.6 mg/kg (MXC:CL). Se indican los grupos * $p < 0.05$ vs control; ** $p < 0.05$ respecto al tratamiento con mayor efecto ulcerogénico (CL 5.75 mg/Kg).

10

15

20

25

30 En cuanto a los posibles daños en el sistema nervioso central y autónomo, ni la administración aguda (dosis única) o subcrónica (dosis 2/día por 7 días), de la combinación CL-MXC indujo cambios a nivel neurológico ni a nivel vegetativo en los

dos niveles inferiores de dosis. Únicamente se observó que la administración de la dosis mayor probada, fue capaz de incrementar el estado de alerta y la actividad exploratoria en menos del 10% de los animales evaluados. Tampoco el perfil enzimático hepático presentó cambios importantes, los valores que se encontraron en los grupos tratados con la CL-MXC, estuvieron en los niveles fisiológicos normales. La dosis letal 50 (DL₅₀), de la combinación que se encontró en el estudio de letalidad fue de 1594.1 mg/kg, lo cual representa una dosis más de 1000 veces superior a las dosis terapéuticas sumadas (CL + MXC).

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.* 37: 946-951, 1998.
- Di Girolamo G, Farina M, Ribeiro M, Ogando D, Aisemberg J, de los Santos A, Marti M, Franchi A. Effects of Cyclooxygenase Inhibitor Pretreatment on Nitric Oxide production, nNOS and iNOS expression in rat cerebellum. *Br. J. Pharmacol.* 139:1164-1170, 2003.
- Dubois-RW, Melmed-GY, Henning-JM, Bernal-M. Risk of Upper-Gastrointestinal Injury and Events in Patients Treated With Cyclooxygenase COX-1/COX-2 Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs), COX-2 Selective NSAIDs, and Gastroprotective Cotherapy: An Appraisal of the Literature. *J Clin Rheumatol.* 10(4):178-189, 2004.
- Dubuisson D., Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain.* 4 (2): 161-174, 1977.
- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R y Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*, 44 (10): 423-433, 1995.
- Ferrari P. Analgesic method containing Lysine 2-(2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate. United States Patent 3,973,027, August 3, 1976.
- Ferreira S, Moncada S, Parsons M y Vane J. Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. *Br J.*

Pharmacol. 52(1): 108P-109P, 1974

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

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

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

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

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

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

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

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

cyclooxygenase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Pharmacology. 90:11693-11697, 1994.

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

Orti E., Coirini H. y Pico J. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors. Pharmacology. 58:190-199, 1998.

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

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

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

Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 6: 91 (25):12013-7, 1994.

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

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

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

54

2001.

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

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

5 En base a la descripción hecha de la presente invención, considero como una novedad y por lo tanto reclamo de mi exclusiva propiedad, lo contenido en las siguientes cláusulas:

1. Una nueva composición farmacéutica analgésica caracterizada porque comprende:
una combinación de meloxicam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables
en todas sus formas cristalinas y de clonixinato de lisina así como sus hidratos, o
10 cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables en todas sus formas cristalinas,
en una proporción que puede variar desde 1:1 hasta 1:600 (p/p) respectivamente.

2. La composición de conformidad con las reivindicación 1, caracterizada porque el
meloxicam-es-el-compuesto-químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-
15 benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.

3. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1, caracterizada porque el
clonixinato de lisina es: la sal de lisina del ácido 2-(3-cloro-2-metil-fenil) aminopiridin-
3-carboxílico.

20 4. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque
las proporciones de meloxicam:clonixinato de lisina preferentemente son 1:33 y 1:50

25 5. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a
4, para preparar un medicamento en la forma de solución inyectable.

6. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a
4, para preparar un medicamento porque tiene una forma farmacéutica de dosificación
que se puede seleccionar del grupo que consiste de: comprimidos, cápsulas, soluciones
30 orales, suspensiones orales, geles, ungüentos y supositorios.

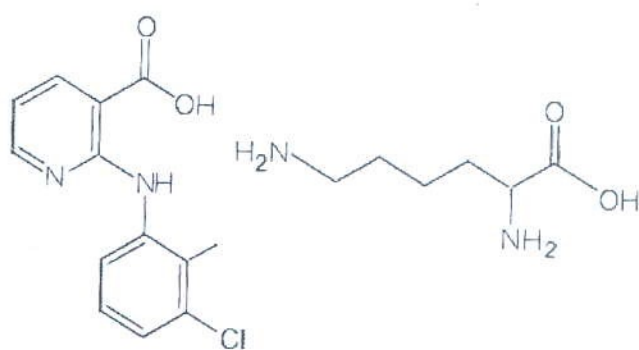
7. El uso de la nueva composición farmacéutica de conformidad con las

56

reivindicaciones 5 y 6 para preparar un medicamento caracterizado porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.

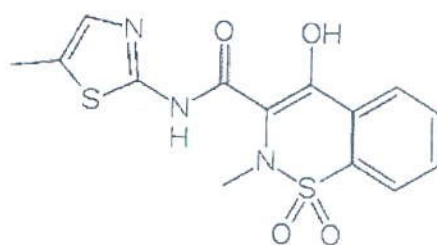
- 5
8. El uso de la nueva composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7 para emplearse en terapia analgésica.
 9. El uso de la nueva composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7 para emplearse en terapia antiinflamatoria.

1/5



CL

Fig.1



Meloxicam

Fig.2

58

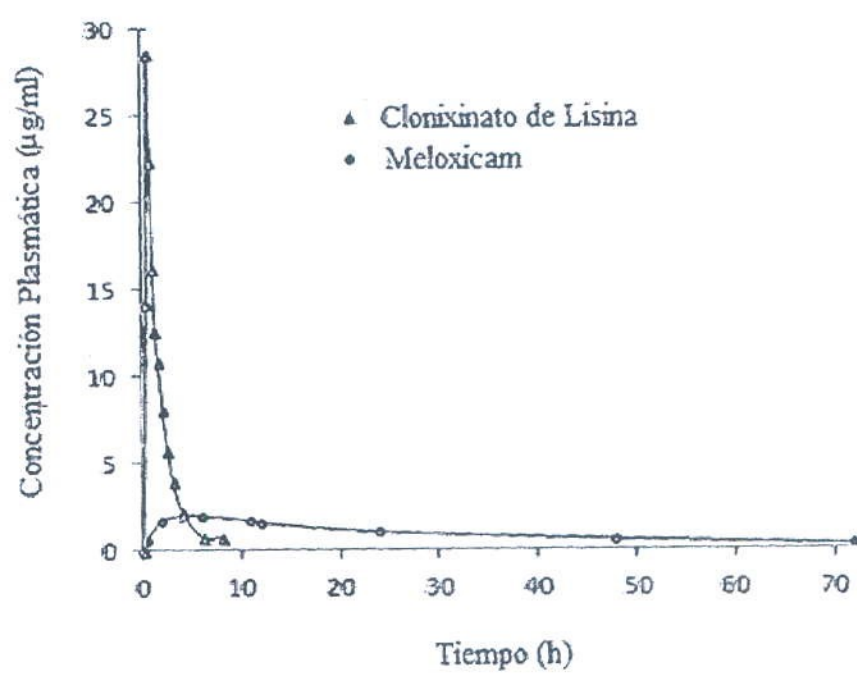


Fig.3

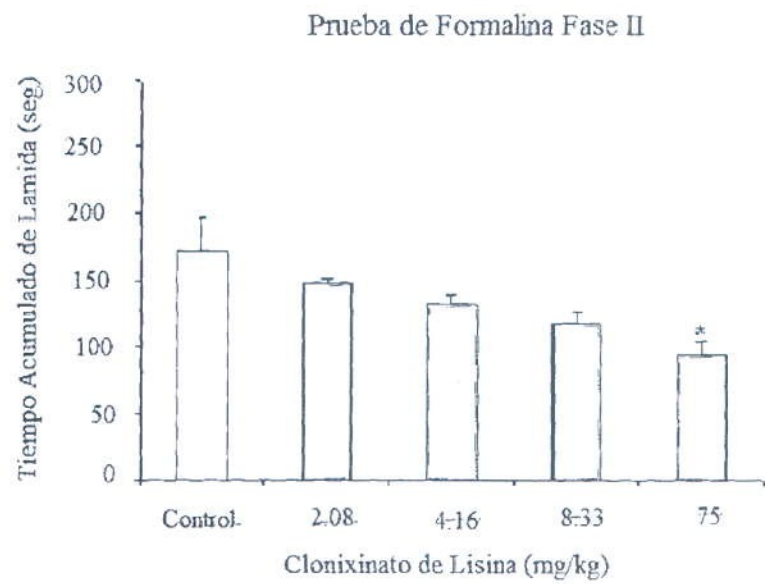


Fig.4

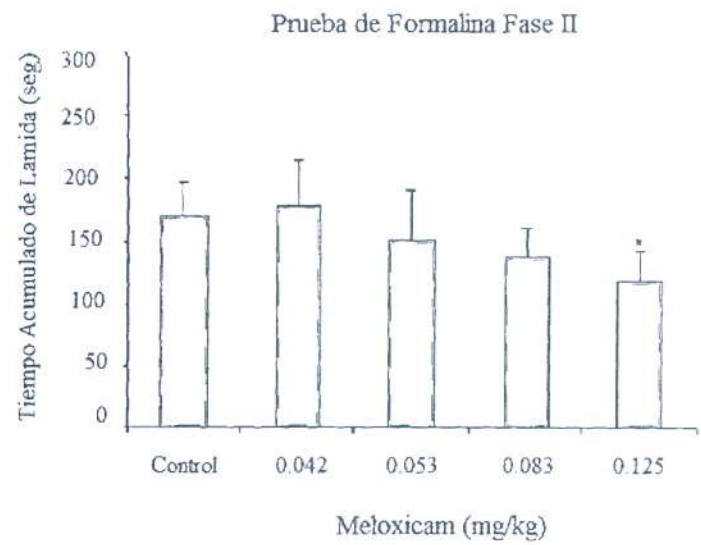


Fig. 5 .

4/5

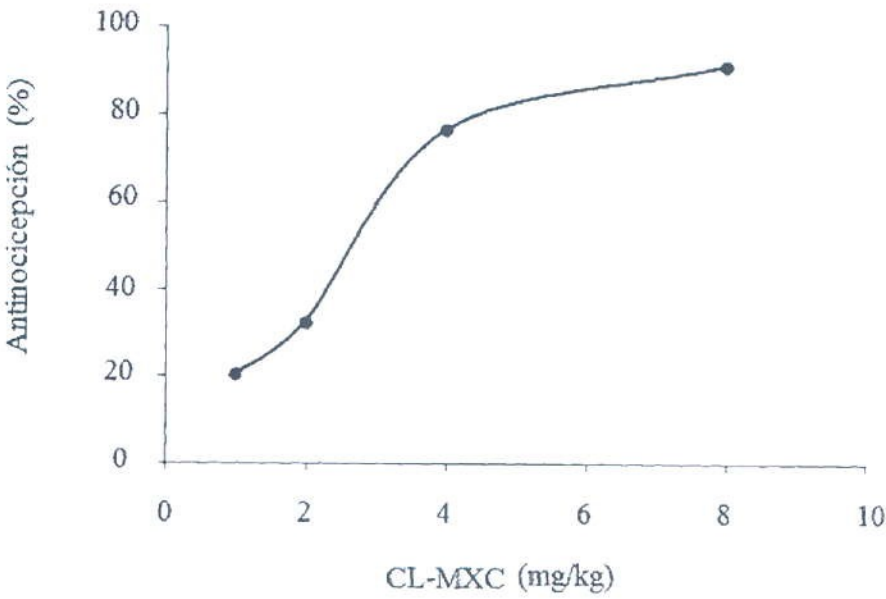


Fig. 6

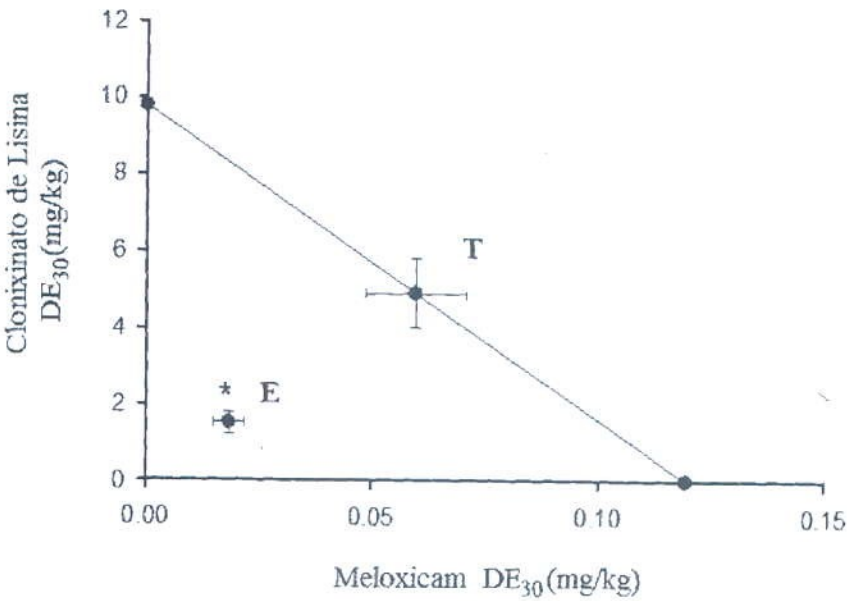


Fig. 7

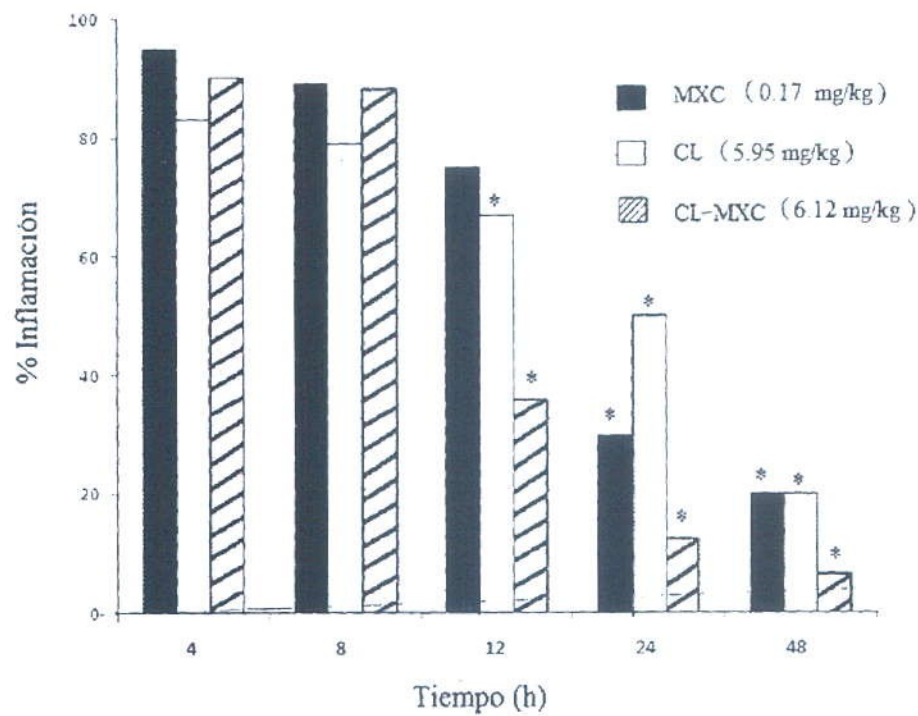


Fig. 8

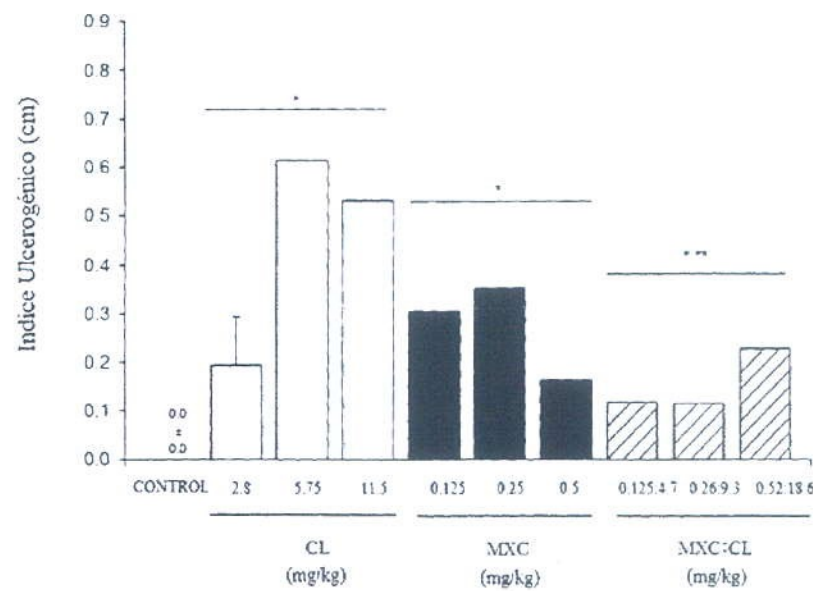


Fig. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/MX2013/000070																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER																				
See extra sheet																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED																				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, INVENES, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	WO 2007083985 A1 (FARMACEUTICOS RAYERE S A ET AL.) 26/07/2007, page 1, lines 6-17; page 14, line 1 – page 15, line 28; claims.	1-3, 5-9																		
X	WO 2007148950 A1 (FARMACEUTICOS RAYERE S A ET AL.) 27/12/2007, page 1, lines 6-27; page 11, line 7 – page 15, line 12; claims.	1-3, 5-9																		
X	WO 2012176155 A1 (SENOSIAIN S A DE C V LAB ET AL.) 27/12/2012, page 9, lines 6-24; Tables 1, 3, 4, 6.	1-3, 5-9																		
X	US 2004229038 A1 (COOPER EUGENE R ET AL.) 18/11/2004, paragraphs [0045], [0052], [0085].	1-3, 5-9																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
<table><tr><td>* Special categories of cited documents:</td><td>"T"</td><td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</td><td></td><td></td></tr><tr><td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td><td></td><td></td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"X"</td><td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</td><td>"Y"</td><td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td>"&"</td><td>document member of the same patent family</td></tr></table>			* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.			"E" earlier document but published on or after the international filing date			"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family
* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.																				
"E" earlier document but published on or after the international filing date																				
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																		
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family																		
Date of the actual completion of the international search 21/01/2014		Date of mailing of the international search report (22/01/2014)																		
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04		Authorized officer N. Vera Gutierrez Telephone No. 91 3495544																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/MX2013/000070	
Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2007083985 A1	26.07.2007	AR055807 A1	12.09.2007
-----	-----	-----	-----
WO2007148950 A1	27.12.2007	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO2012176155 A1	27.12.2012	MX2011006758 A	10.01.2013
-----	-----	-----	-----
US2004229038 A1	18.11.2004	JP2012012397 A	19.01.2012
		JP2011042670 A	03.03.2011
		US2010297252 A1	25.11.2010
		WO2005002542 A2	13.01.2005
		WO2005002542 A3	26.01.2006
		JP2007505154 A	08.03.2007
		JP4891774B B2	07.03.2012
		ES2326085T T3	30.09.2009
		EP1938803 A2	02.07.2008
		EP1938803 A3	27.10.2010
		EP1617816 A2	25.01.2006
		EP1617816 B1	13.05.2009
		CA2517679 A1	13.01.2005
		CA2517679 C	10.04.2012
		AT431131T T	15.05.2009
		US8512727 B2	20.08.2013
-----	-----	-----	-----

6d

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2013/000070

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/5415 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/MX2013/000070

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD Ver Hoja Adicional		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) A61K, A61P		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPODOC, INVENES, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2007083985 A1 (FARMACEUTICOS RAYERE S A et al.) 26/07/2007, página 1, líneas 6-17; página 14, línea 1 – página 15, línea 28; reivindicaciones.	1-3, 5-9
X	WO 2007148950 A1 (FARMACEUTICOS RAYERE S A et al.) 27/12/2007, página 1, líneas 6-27; página 11, línea 7 – página 15, línea 12; reivindicaciones.	1-3, 5-9
X	WO 2012176155 A1 (SENOSIAIN S A DE C V LAB et al.) 27/12/2012, página 9, líneas 6-24; Tablas 1, 3, 4, 6.	1-3, 5-9
X	US 2004229038 A1 (COOPER EUGENE R et al.) 18/11/2004, párrafos [0045], [0052], [0085].	1-3, 5-9
☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 21/01/2014	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. 22 de enero de 2014 (22/01/2014)	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado N. Vera Gutierrez Nº de teléfono 91 3495544	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°
PCT/MX2013/000070

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2007083985 A1	26.07.2007	AR055807 A1	12.09.2007
WO2007148950 A1	27.12.2007	NINGUNO	
WO2012176155 A1	27.12.2012	MX2011006758 A	10.01.2013
US2004229038 A1	18.11.2004	JP2012012397 A	19.01.2012
		JP2011042670 A	03.03.2011
		US2010297252 A1	25.11.2010
		WO2005002542 A2	13.01.2005
		WO2005002542 A3	26.01.2006
		JP2007505154 A	08.03.2007
		JP4891774B B2	07.03.2012
		ES2326085T T3	30.09.2009
		EP1938803 A2	02.07.2008
		EP1938803 A3	27.10.2010
		EP1617816 A2	25.01.2006
		EP1617816 B1	13.05.2009
		CA2517679 A1	13.01.2005
		CA2517679 C	10.04.2012
		AT431131T T	15.05.2009
		US8512727 B2	20.08.2013

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

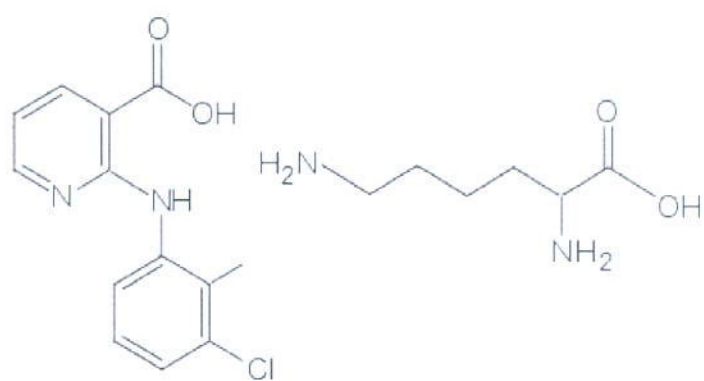
Solicitud internacional n°
PCT/MX2013/000070

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/5415 (2006.01)
A61K31/455 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

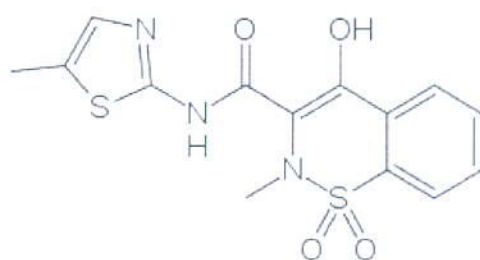
68

1/5



CL

Fig.1



Meloxicam

Fig.2

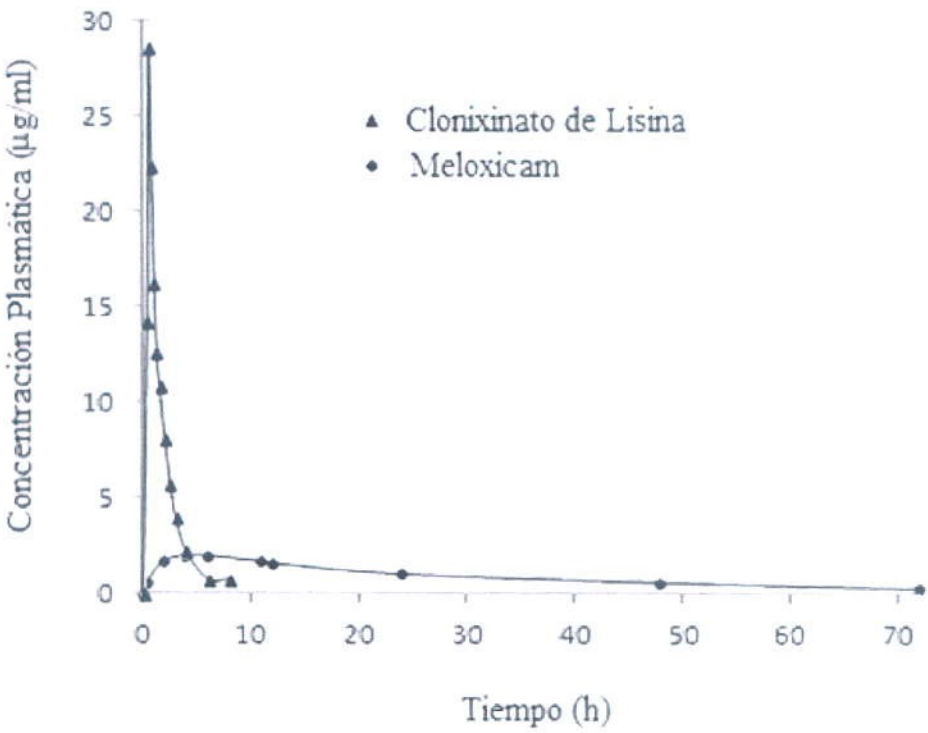


Fig.3

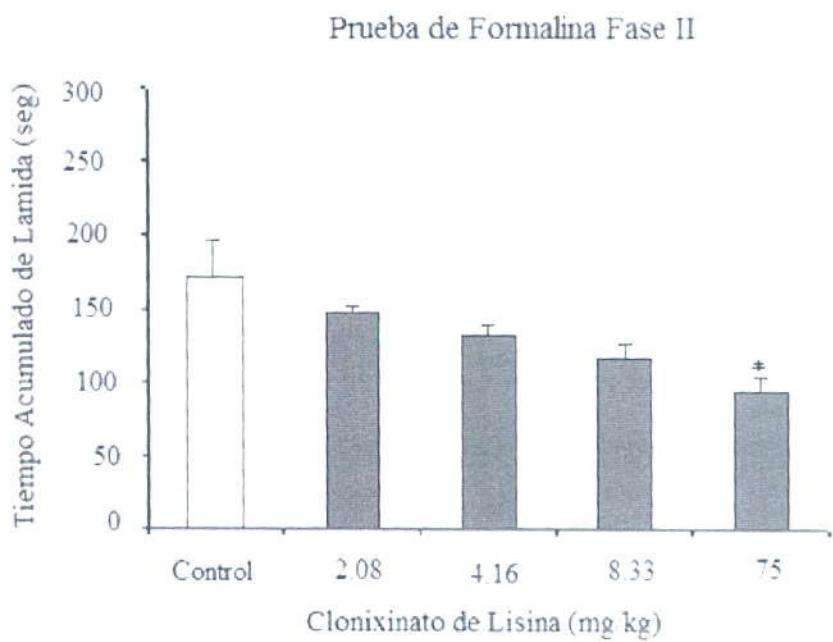
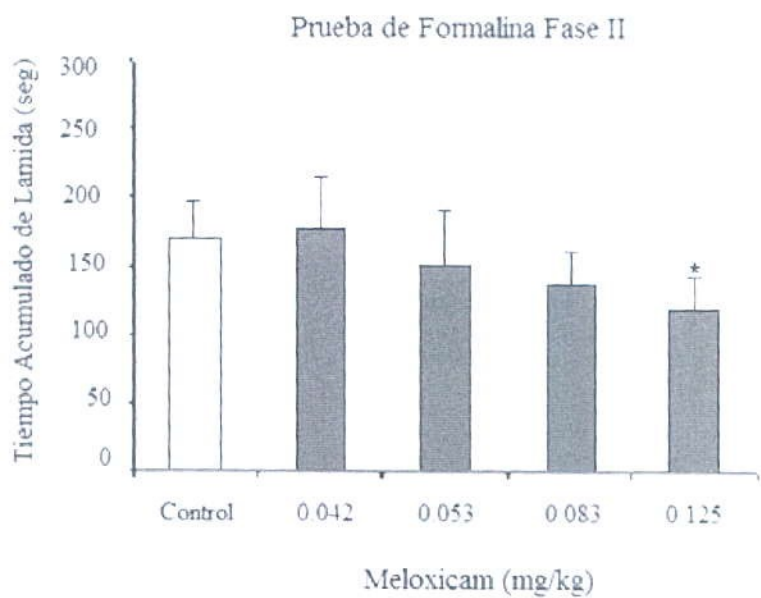


Fig.4



Fig, 5

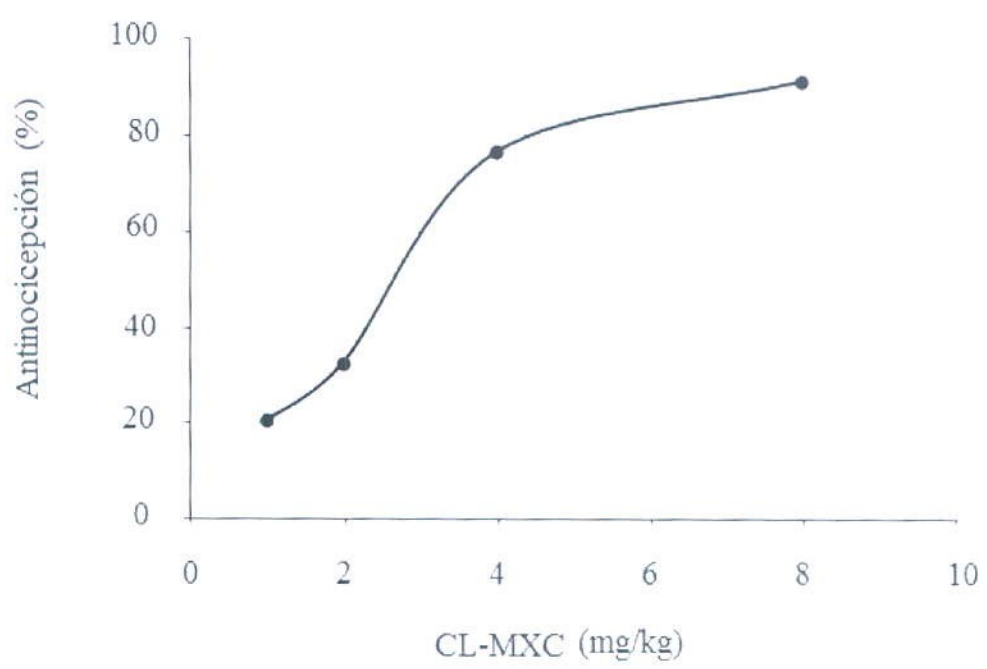


Fig. 6

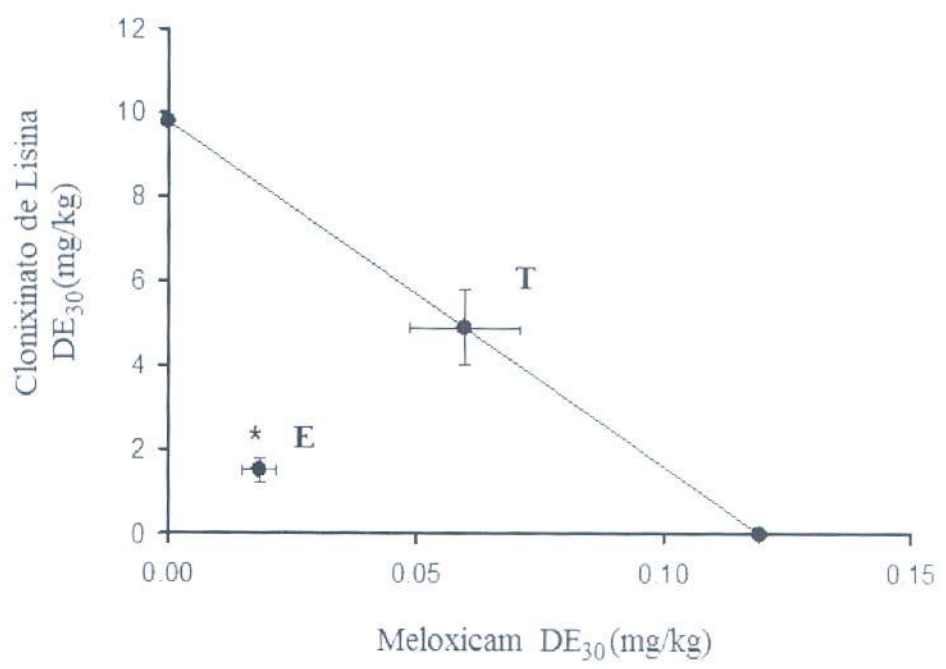


Fig. 7

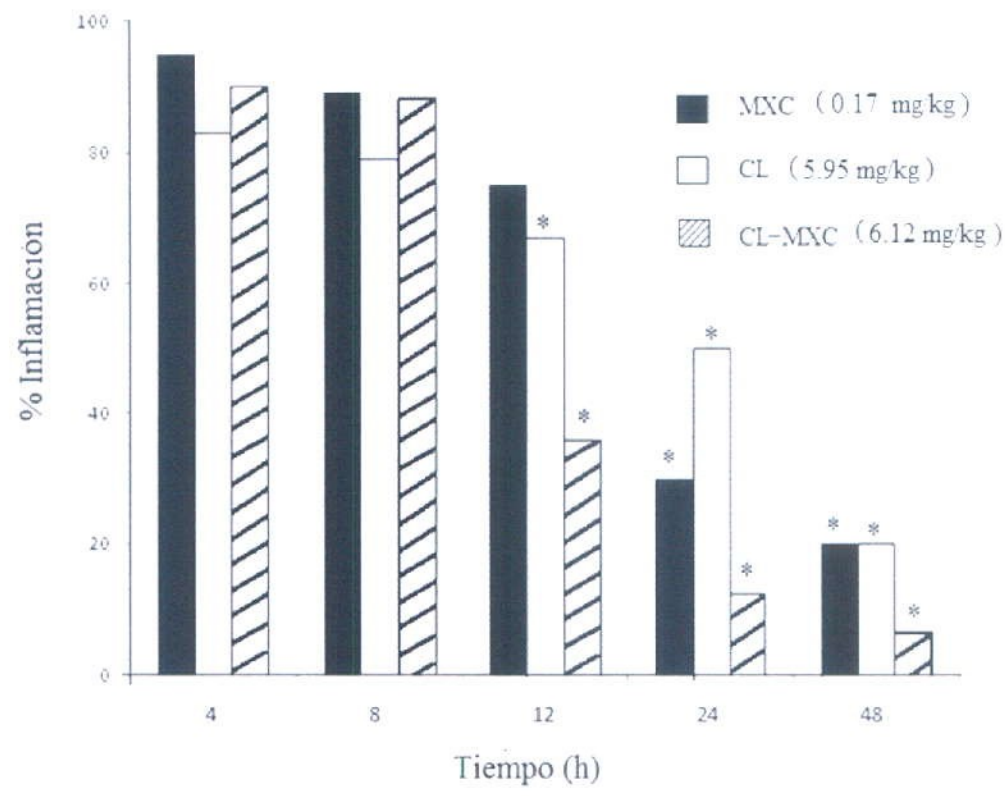


Fig. 8

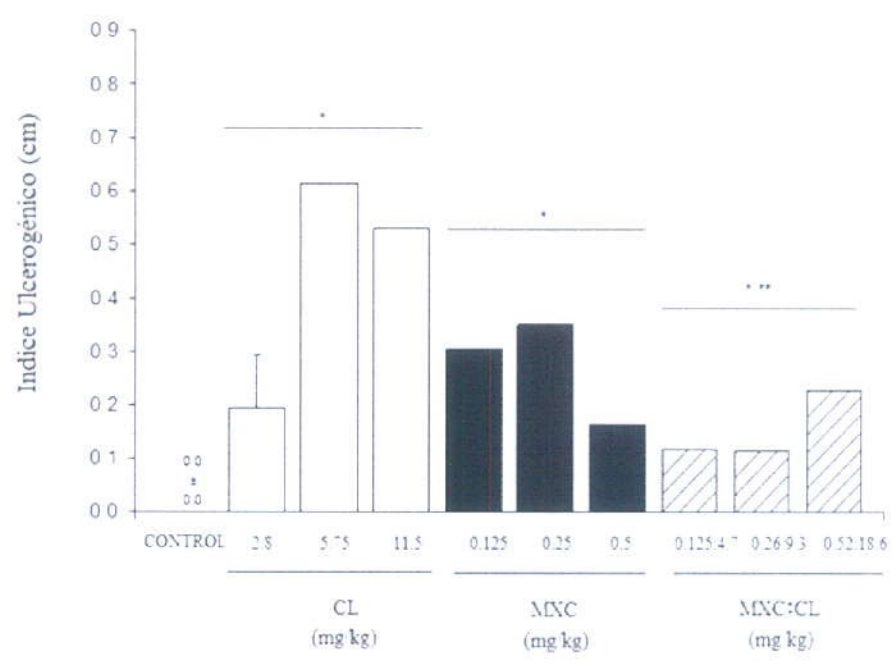


Fig. 9

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

Solicitud internacional N°

(27-05-2013)

Fecha de presentación internacional

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea)
(como máximo 12 caracteres)

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON
DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio)

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72

Col. Portales, C.P. 03300

Distrito Federal, MX

N° de teléfono

(+52-5) 532-6020

N° de facsimil

(+52-5) 672-2629

N° de registro del solicitante en la Oficina

Autorización a utilizar el correo-e. Al marcar una de las casillas que figuran abajo se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean.

☒ como copias previas por vía electrónica seguidas de las notificaciones en papel o.

☐ por correo electrónico exclusivamente (no se enviara ninguna notificación en papel)

Dirección de correo-e: rayeresa@prodigy.net.mx

Estado de nacionalidad (nombre del Estado).

MX

Estado de domicilio (nombre del Estado).

MX

Esta persona es
solicitante para:

☒ todos los Estados designados

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:

☒ mandatario ☐ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país)

AGUILERA SUÁREZ, Graciela de los Ángeles

Alhambra No. 621

Col. Portales, C.P. 03300

Distrito Federal

MX

N° de teléfono

(+52-5) 532-6020

N° de facsimil

(+52-5) 672-2629

N° de registro del mandatario en la Oficina

Autorización a utilizar el correo-e. Al marcar una de las casillas que figuran abajo se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean.

☒ como copias previas por vía electrónica seguidas de las notificaciones en papel o.

☐ por correo electrónico exclusivamente (no se enviara ninguna notificación en papel)

Dirección de correo-e: gaguilera@rayere.com.mx

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia

79

30/09/2012 15:00 7000070

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O OTRO(S) INVENTOR(ES)

Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.

Nombre y dirección: (apellido segundo del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

AGUILERA SUÁREZ, Graciela de los Ángeles

Alhambra No. 621

Col. Portales, C.P. 03300

Distrito Federal

MX

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente

☐ solicitante e inventor

☒ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue)

N.º de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

Estado de domicilio (nombre del Estado):

Esta persona es
solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido segundo del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

JUÁREZ LORA, Martha Rosaura

Emiliano Zapata No. 72

Col. Portales, 03300

Distrito Federal

MX

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente

☐ solicitante e inventor

☒ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue)

N.º de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

Estado de domicilio (nombre del Estado):

Esta persona es
solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido segundo del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

GÓMEZ SÁNCHEZ, Carmen Miguel

Emiliano Zapata No. 72

Col. Portales, 03300

Distrito Federal

MX

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente

☐ solicitante e inventor

☒ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue)

N.º de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

Estado de domicilio (nombre del Estado):

Esta persona es
solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: (apellido segundo del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue)

N.º de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

Estado de domicilio (nombre del Estado):

Esta persona es
solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional

☐ JP Japón no se designa para ningún tipo de protección nacional

☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión a condición de que la solicitud internacional, en la fecha de presentación o anteriormente según la Regla 26bis.1, reivindique en el Recuadro N° VI la prioridad de una solicitud nacional anterior presentada en el Estado en cuestión para evitar que, en virtud de la ley nacional, cesen los efectos de esta solicitud anterior)

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD Y DOCUMENTO DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día mes año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional: Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1)				
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Presentación del (de los) documento(s) de prioridad:

☐ Se pide a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la o las solicitudes anteriores (únicamente si esta o estas solicitudes anteriores han sido presentadas en la Oficina que, a los fines de esta solicitud internacional, es la Oficina receptora) indicadas arriba como:

☐ todos los puntos ☐ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver recuadro suplementario

☐ Se pide a la Oficina Internacional que obtenga en una biblioteca digital una copia certificada de la o las solicitudes anteriores indicadas arriba, usando el código o los códigos de acceso, si los hay, indicados a continuación (si la Oficina Internacional tiene acceso a esta o estas solicitudes anteriores en una biblioteca digital):

☐ Punto (1) código de acceso ☐ Punto (2) código de acceso ☐ Punto (3) código de acceso ☐ otros, ver recuadro suplementario

Restaurar el derecho de prioridad: se solicita a la Oficina receptora que restaure el derecho de prioridad respecto a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) más arriba o en el recuadro suplementario como punto(s) 1. Véanse también las Notas del Recuadro N° VI. se darán informaciones más amplias que apoyen la petición de restauración del derecho de prioridad)

Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11 (iii) o en una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11 (iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6)

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si más de una Administración encargada de la búsqueda internacional es competente para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras)

ISA / ES

Formulario PCT/RO/101 (segunda hoja) (16 de septiembre de 2012)

Ver las Notas al formulario de prioridad

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN para las presentaciones en PAPEL —esta hoja se emplea exclusivamente para las solicitudes internacionales presentadas en PAPEL—

La presente solicitud internacional contiene lo siguiente	Número de hojas	La presente solicitud internacional va acompañada del/los siguiente(s) documento(s) <i>(marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento)</i>	Número de documentos
a) petitorio (PCT/RO/101) (incluidas las hojas de declaración y suplementarias)	4	1 ☐ hoja de cálculo de tasas	
		2 ☐ poder separado original	
		3 ☐ poder general original	
		4 ☐ copia del poder general, número de referencia	
b) descripción (exceptuando la parte de la descripción reservada a la lista de secuencias (véase el punto f) infra)	23	5 ☐ documento(s) de prioridad (identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos)	
c) reivindicaciones	2	6 ☐ traducción de la solicitud internacional al idioma:	
d) resumen	1	7 ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico	
e) dibujos (en su caso)	5	8 ☐ copia en formato electrónico (Anexo C/81-25, formato texto, i con soportes físicos de la lista de secuencias) que no forma parte de la solicitud internacional, entregada únicamente a los fines de la búsqueda internacional en virtud de la Regla 13ter (indicar el tipo y el número de soportes físicos)	
f) parte de la descripción reservada a la lista de secuencias (en su caso)		9 ☐ una declaración confirmando que "la información registrada en formato electrónico en virtud de la Regla 13ter es idéntica a la lista de secuencias tal como se presentó en papel en la solicitud internacional"	
Número total de hojas:	35	10 ☐ copia de los resultados de búsquedas anteriores (Regla 12bis I an)	
		11 ☐ otros (especificar)	
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen	6	Idioma de presentación de la solicitud internacional: Español	

Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)


 AGUILERA SUAREZ, Graciela de los Angeles

Para uso de la Oficina receptora únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional: 27-05-2013 27 MAY 2013	2. Dibujos ☐ recibidos ☐ no recibidos
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 14.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	6. ☐ transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional

México D.F. a 14 de mayo de 2014

COMENTARIOS

Por la presente es mi interés realizar algunos comentarios a la opinión escrita de la Administración Encargada de la Búsqueda Internacional de la solicitud PCT con las siguientes características:

Solicitud internacional: **PCT/MX2013/000070**

Solicitante: **FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.**

Fecha de presentación internacional: **27 MAYO 2013**

Administración encargada de la búsqueda: **OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS**

Funcionario autorizado: **MARÍA DOLORES SERRANÍA MIRANDA**

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional y de la opinión escrita: **22 ENERO 2014.**

De acuerdo a la opinión escrita sobre la solicitud PCT/MX2013/000070, las 9 reivindicaciones presentadas fueron declaradas tener Novedad y Aplicación Industrial. La reivindicación 4 además fue declarada tener Actividad Inventiva cumpliendo con los 3 requisitos de patentabilidad.

Con respecto a las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 9 que fueron declaradas como no tener actividad inventiva, se hacen los siguientes comentarios:

Opinión

La administración conjunta de meloxicam y clonixinato de lisina para el tratamiento analgésico y antiinflamatorio supone una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica. En general, no se puede considerar inventivo el hecho de combinar 2 ó más principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso de que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual o combinada como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad.

Comentario

La actividad inventiva que la solicitud PCT/MX2013/000070 presenta, es que la combinación de meloxicam y clonixinato de lisina, en proporciones definidas, experimentalmente produce un efecto analgésico inesperado cerca de 3 veces superior al obtenido con la administración individual de los fármacos, lo cual indica una superaditividad (sinergia). De la misma manera el efecto antiinflamatorio demostrado experimentalmente es semejante al proporcionado por dosis de 3 a 4 veces superiores a las requeridas por los fármacos individuales. En este sentido, una simple "yuxtaposición de elementos" únicamente proporcionaría la suma de los efectos analgésicos y antiinflamatorios de cada fármaco y no la sinergia entre ellos; esto último tiene la ventaja de que con la combinación, es posible disminuir la dosis terapéutica de cada fármaco lo

que se traduce en un manejo clínico más favorable y seguro para el tratamiento de padecimientos que cursan con dolor de origen inflamatorio.

Opinión

La invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada por que comprende una combinación de meloxicam o sus sales y clonixinato de lisina o sus hidratos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables en todas sus formas cristalinas, en una proporción desde 1:1 hasta 1:600 (p/p), y a su uso en terapia analgésica y antiinflamatoria bajo distintas formas farmacéuticas.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas de clonixinato de lisina y diclofenaco que presentan efecto sinérgico.

El documento D02 divulga composiciones farmacéuticas con efecto analgésico sinérgico que contienen clonixinato de lisina y ketorolaco.

Comentario

La combinación clonixinato de lisina/meloxicam, es distinta a las combinaciones clonixinato de lisina/ diclofenaco y clonixinato de lisina/ketorolaco, mencionados en los documentos D01 y D02, debido a que el diclofenaco, el ketorolaco y el meloxicam tienen distinta farmacocinética (Tmax y T1/2) y farmacodinamia (concentración inhibitoria 50 de COX-1). Estas distintas características hacen que su potencia y duración del efecto analgésico (dosis y posología) sea distinta entre ellos, y que el tiempo que dura la terapia también sea distinto por los efectos adversos que presentan (Ver la siguiente tabla).

	*Tmax (horas)	*T1/2 (horas)	**CI50COX-1 (µM)	*Posología	*Duración de la Terapia
Meloxicam	5-10	15-20	5.7	7.5-15 mg 2 veces al día	2 meses o más
Diclofenaco	2-3	1-2	0.075	50 mg 3 veces al día o 75 mg 2 veces al día	De 4 a 8 semanas
Ketorolaco	0.5-1.0	4-6	0.00019	10 mg 3 a 4 veces al día	5 días

Tmax: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de una administración oral.

T1/2: Tiempo de vida media de eliminación del fármaco en la circulación.

CI50COX-1: Concentración del fármaco para inhibir el 50% de la actividad de la isoforma I de la enzima ciclooxigenasa (COX-1) Esta concentración es inversamente proporcional a la magnitud del daño que provoca el fármaco en la mucosa gástrica.

*Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. Brunton et al Eds. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.

**Warner T., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

Por lo tanto cada combinación es indicada para cada caso especial de dolor e inflamación, con un tratamiento agudo o crónico según se indica en la tabla. En particular hacer combinaciones, permite tener efectos analgésicos mayores con menor cantidad de fármaco y por lo tanto con menos efectos adversos.

Opinión

El documento D03 divulga composiciones farmacéuticas para uso en inflamación y dolor, que comprenden un analgésico (ketorolaco) y un antiinflamatorio (meloxicam o piroxicam). En las Tablas 1, 3, 4, 6 se recogen formulaciones tópicas en forma de gel y crema que combinan meloxicam y ketorolaco.

Comentario

El documento D03 reivindica formulaciones tópicas que no contienen clonixinato de lisina fármaco incluido en la solicitud PCT/MX2013/000070. El clonixinato de lisina (CL) es un analgésico que difiere importantemente del ketorolaco (K); el efecto inhibitorio en la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) por ketorolaco es 37 veces más alto que el de CL en la mucosa gástrica, y de 270 a 470 veces más alto que el de CL en el riñón (Pallapies D., et al., Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. Life Sci. 1995;57:83-89) Este efecto está relacionado con la toxicidad renal que produce el K y también con la intolerancia gastrointestinal que produce, por lo que el K solamente puede ser administrado en dosis bajas y por tiempos cortos (ver tabla anterior)

Opinión

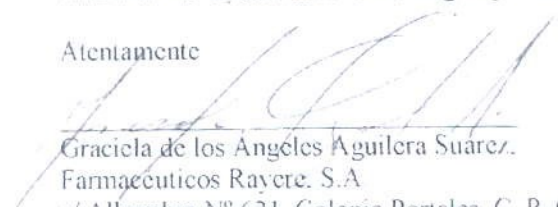
El documento D04 divulga formulaciones de meloxicam en forma de nanopartículas, que pueden incluir otros principios activos como antiinflamatorios no esteroideos, entre los que se cita el clonixin (párrafos [0051], [0077], [0085]).

Comentario

El documento D04 no comprueba sinergia alguna entre los analgésicos que menciona. Además el fármaco clonixin o clonixina mencionado en el documento D04, no tiene las mismas propiedades de solubilidad y poder analgésico que la sal de lisina o clonixinato de lisina (United States Patent 3,973,027 Ferrari Pier Nello, Buenos Aires, Ar. Analgesic method containing Lysine 2-(2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate).

Ambas moléculas tienen distintas clasificaciones (Clonixin, CAS Registry Number: 17737-65-4; Lysine salt, CAS Registry Number: 55837-30-4, The Merck Index.)

Atentamente



Graciela de los Ángeles Aguilera Suárez,
Farmacéuticos Rayere, S.A
c/ Alhambra N° 621, Colonia Portales, C. P. 03300
México, Distrito Federal, México

COMMENTS

By means of this letter, I state that it is my interest to make some comments to the written opinion of the PCT application with the following features:

International application: PCT/MX2013/000070

Applicant: Farmacéuticos Rayere S. A.

International Filing Date: MAY 27 2013

Search Authority: SPANISH PATENT AND TRADEMARK

Authorized Official: MARIA DOLORES MIRANDA SERRANIA

Date of issue of the international search report and written opinion: JANUARY 22 2014.

According to the written opinion on PCT/MX2013/000070 application submitted, the 9 claims were declared having Novelty and Industrial Application. Claim 4 also was declared to have fulfilling Inventive Activity 3 patentability requirements.

As for claims 1-3 and 5-9 that were declared as having no inventive step, the following comments were made:

Opinion

Co-administration of meloxicam and lysine clonixinate for analgesic and anti-inflammatory treatment involves a juxtaposition of elements known in the prior art. In general, you can not consider the inventive, fact of combining 2 or more active ingredients to treat a particular disease, in the event that such active agents are known individually or combined as therapeutically effective in the treatment of this disease.

Comment

The inventive activity the application PCT/MX2013/000070 arises is that the combination of meloxicam and lysine clonixinate, in definite proportions, experimentally produced unexpected analgesic effect about 3 times higher than that obtained with the individual administration of drugs, which indicates a super-additivity (synergy). Likewise the anti-inflammatory effect is similar to that shown experimentally by dose given 3 to 4 times higher than those required by the individual drugs. In this regard, a simple "juxtaposition of elements" only provide the sum of the analgesic and antiinflammatory effects of each drug and no synergy between them. The latter has the advantage that with the combination, it is possible to reduce the therapeutic dose of each drug which results in a more favorable and safe for the treatment of conditions involving pain of inflammatory origin clinically.

Opinion

The invention relates to a pharmaceutical composition characterized by comprising a combination of meloxicam and its salts and lysine clonixinate or hydrates thereof, or any of their pharmaceutically acceptable salts in all crystal forms in a ratio of 1:1 to 1: 600 (w/w), and their use in analgesic and anti-inflammatory therapy in various dosage forms.

D01 document discloses pharmaceutical compositions of lysine clonixinate and diclofenac which have synergistic effect.

The document D02 discloses pharmaceutical compositions with synergistic analgesic effect containing lysine clonixinate and ketorolac.

Comment

The combination of lysine clonixinate/meloxicam, is different from the combinations lysine clonixinate/diclofenac and lysine clonixinate/ketorolac, mentioned in the documents D01 and D02, because diclofenac, ketorolac and meloxicam have different pharmacokinetics (T_{max} and $T_{1/2}$) and pharmacodynamics (inhibitory concentration 50 of COX-1). These different characteristics make its

potency and duration of analgesic effect (dose and schedule) to be different between them, and that the duration of therapy also to be different in having adverse effects (See table below)

	*T _{max} (hours)	*T _{1/2} (hours)	**CI ₅₀ COX-1 (μM)	*Posology	*Therapy Duration
Meloxicam	5-10	15-20	5.7	7.5-15 mg 2 times a day	2 months or more
Diclofenac	2-3	1-2	0.075	50 mg 3 times a day or 75 mg 2 times a day	4 to 8 weeks
Ketorolac	0.5-1.0	4-6	0.00019	10 mg 3 to 4 times a day	5 days
T_{max}: Time to peak plasma concentration after oral administration. T_{1/2}: Half-life of elimination of the drug in the circulation. CI₅₀COX-1: Drug concentration to inhibit 50% of the activity of one isoform of the enzyme cyclooxygenase (COX-1). This concentration is inversely proportional to the amount of damage caused by the drug in the gastric mucosa. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, Brunton et al Eds. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. **Warner T., et al. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.					

Thus, each combination is indicated for each particular case of pain and inflammation, with an acute or chronic treatment, as indicated in the table. In particular, to make combinations, allows greater analgesic effect with less drug and therefore with fewer adverse effects.

Opinion
The document D03 discloses pharmaceutical compositions for use in inflammation and pain, comprising an analgesic (ketorolac) and an anti-inflammatory (meloxicam or piroxicam). In Tables 1, 3, 4, 6 topical formulations in the form of gel and cream ketorolac combining meloxicam are collected.

Comment
The document D03 claimed topical formulations which do not contain lysine clonixinate PCT/MX2013/000070 drug included in the request, lysine clonixinate (CL) is an analgesic that differs importantly from ketorolac (K); the inhibitory effect on the enzyme cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) by ketorolac is 37 times higher than that of CL in the gastric mucosa, and 270-470 times higher than that of CL in the kidney (D. Pallapies, et al., effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs ex vivo Incubated Life Sci 1995; 57:83-89) This effect is related to renal toxicity which K produces and also with the gastrointestinal intolerance occurs, so that K can only be administered in low doses and for short times (see table above).

Opinion

The document D04 discloses formulations of nanoparticulate meloxicam, which may include other active ingredients such as NSAIDs, including the cited clonixin (paragraphs [0051], [0077], [0085]).

Comment

The document D04 does not verify any synergy between analgesics mentioned. In addition, the drug clonixin mentioned in document D04, does not have the same solubility and analgesic effect than that of salt lysine clonixinate (United States Patent 3,973,027 Pier Nello Ferrari, Buenos Aires, Ar, Analgesic method Lysine container containing two - (2-methyl-3-chloro-anilino)-3-nicotinate).

Both molecules have different rankings (clonixin, CAS Registry Number: 17737-65-4, Lysine salt, CAS Registry Number: 55837-30-4, The Merck Index.)

83

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

To:

AGUILERA SUÁREZ, Graciela de los Ángeles
Alhambra n° 621
Col. Portales, C.P. 03300
Distrito Federal
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 June 2014 (16.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/MX2013/000070	International filing date (day/month/year) 27 May 2013 (27.05.2013)
Applicant FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.	

1. ☐ REPLY DUE within months/days from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

The International Bureau acknowledges receipt, on 11 June 2014 (11.06.2014) of the applicant's informal comments on the written opinion of the International Searching Authority (Form PCT/ISA/237).

Please be informed that unless an international preliminary report on patentability (Chapter II of the PCT) (Form PCT/IPEA/409) has been or is to be established, the International Bureau will communicate a copy of the submitted comments together with a copy of the international preliminary report on patentability (Chapter I of the PCT) (Form PCT/IB/373) to each designated Office in accordance with Rule 93bis 1 but not before the expiration of 30 months from the priority date. As 30 months from the priority date, these comments will also be made publicly available on WIPO's PATENTSCOPE® web site.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mafla Sergio e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	--

84

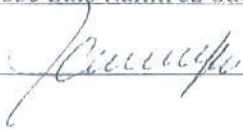
POWER OF ATTORNEY	PODER
The corporation _____, at present carrying out its purpose, acting through its legal representative, formed and existing according to the laws of _____, with _____ registered offices at _____, hereby appoints Ernesto Cavelier, with TPA 11.519, and/or Helena Camargo Williamson, with TPA 76985 and/or Jaime Herrera Rodriguez, with TPA No. 71.661, and/or Daniel Posse Velasquez, with TPA No. 42.529, and/or Mariana Posse Velasquez, with TPA No. 35.752 and/or Juan Guillermo Ruiz Hurtado, with TPA No. 40.066, and/or Francisco Urrutia Montoya, with TPA No. 27.321, and/or José Alejandro Torres Hernández, with TPA No. 75.372 and/or Alvaro José Rodriguez with TPA No. 79.711 (the "Attorneys"), domiciled at Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogota D.C., Colombia, to jointly or separately, represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to: 1. Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of invention, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, and for registration of transfer of technology contracts; 2. Apply for protection of its copyrights, follow the respective proceedings, obtain, and register them, as well as protect its industrial secrets and know-how; 3. Apply for, follow the respective proceedings, and obtain health agricultural and veterinary registrations and permits for its products, and operating licenses, as well as renewals or extensions	La sociedad Farmacéuticos Rayere, S.A. actualmente en ejercicio de su objeto social, actuando por medio de su Representante Legal, organizada y existente de acuerdo con las leyes de México, con domicilio en Emiliano Zapata No. 72, Colonia Portales, C.P. 03300, México, Distrito Federal, por el presente otorga poder especial a Ernesto Cavelier, con TPA 11.519, y/o Helena Camargo Williamson, con TPA 76985 y/o Jaime Herrera Rodríguez, con TPA No. 71.661, y/o Daniel Posse Velásquez, con TPA No. 42.529, y/o Mariana Posse Velásquez, con TPA No. 35.752 y/o Juan Guillermo Ruiz Hurtado, con TPA No. 40.066, y/o Francisco Urrutia Montoya, con TPA No. 27.321, y/o José Alejandro Torres Hernández, con TPA No. 75.372 y/o Álvaro José Rodríguez con TPA No. 79.711 (los "Apoderados") con domicilio en la Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 de Bogotá D.C., Colombia, para que, conjunta o separadamente, la representen ante cualquier entidad, autoridad o persona, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo o judicial, y ante conciliadores, árbitros o tribunales de arbitramento, para obtener y mantener la protección de sus derechos de propiedad industrial y para actuar en defensa de tales derechos, facultándolos para: 1. Solicitar, tramitar y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones y prórrogas, la cesión de los mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos y para solicitar el registro de contratos de transferencia de tecnología; 2. Solicitar, tramitar, obtener y registrar sus derechos de autor así como la protección de sus secretos industriales y know-how; 3. Solicitar, tramitar y obtener registros sanitarios, agrícolas y veterinarios para sus productos y permisos y licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas, la cesión de los

85

thereof, assignment of the same, registration of change of name or domicile, and registration of agreements and licenses in relation thereof;	mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos;
4. File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, consumer protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal, administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor;	4. Ejercer acciones de oposición, observación, reclamo, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal y de las restricciones al comercio, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, así como intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos y de policía, todo lo cual podrá darse en acciones o juicios promovidos por la otorgante o en su contra;
5. Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings;	5. Conciliar, cancelar, transigir, comprometer, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, y admitir los hechos del proceso;
6. Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent;	6. Ratificar o no la agencia oficiosa;
7. Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions.	7. Recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, renunciar y sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.
8. Grant powers of attorney to law firms abroad who represent the company in order to carry out all intellectual property proceedings required in each of the countries where the company may have an interest.	8. Otorgar poderes en nombre de la sociedad que representa a las firmas de abogados en el extranjero, para realizar los diferentes trámites de propiedad intelectual que se requieran en cada uno de los países en donde la sociedad tenga interés
The Attorneys are empowered to carry out all the acts required to finalize the tasks entrusted to them, as well as to receive, desist, substitute and reassume this power of attorney, settle, resign, and in general, for any other act in defense of the rights of the grantor.	Los Apoderados quedan facultados para llevar a cabo todas las actuaciones que sean necesarias para llevar a buen término la tarea que les ha sido encomendada, así como para recibir, desistir, sustituir y reasumir este poder, transar, renunciar y en general, para cualquier otra actuación que tienda a defender los derechos de la compañía que represento.

The grantor shall pay each and every one of the attorneys for the costs, claims, expenses and liabilities of any nature, incurred by each one of the attorneys in relation with this power of attorney and shall ratify and confirm all acts undertaken by the attorneys in relation with this power of attorney, except in the cases of default, negligence or acts carried out in contradiction to the express instructions of the grantor. This power of attorney shall be ruled and interpreted by the laws of the Republic of Colombia, which govern it in its entirety. Given and signed at _____ today, the _____ of _____ of 2015.	El otorgante pagará a cada uno de los apoderados por los costos, reclamaciones, gastos y obligaciones de cualquier naturaleza, en que incurra cada uno de ellos en relación con este poder y ratificará y confirmará los actos realizados por ellos en relación con este poder, excepto en los casos de incumplimiento, negligencia, o de actos llevados a cabo en contradicción con las expresas instrucciones del otorgante. Este poder se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, la cual lo regula en su integridad. Dado y firmado en México, Distrito Federal, hoy, 6 de octubre de 2015.
---	--

Representante Legal José Luis Ramírez Cueto

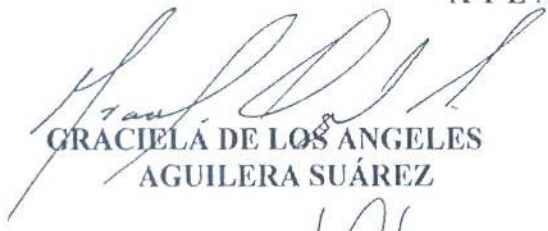
Signature/Firma 

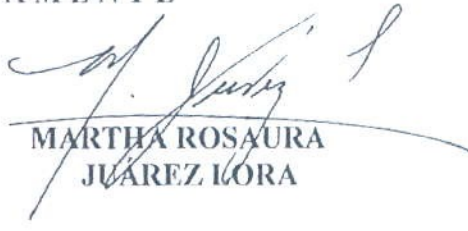
87
México, D. F., a 6 de octubre de 2015.

CESIÓN DE DERECHOS

Los suscritos, **GRACIELA DE LOS ANGELES AGUILERA SUÁREZ**, **MARTHA ROSAURA JUÁREZ LORA** Y **CARMEN MIGUEL GÓMEZ SÁNCHEZ** como trabajadores de la empresa **SERVICIOS FARMACEUTICOS EJECUTIVOS, S.A. de C.V.**, hemos realizado, como parte de nuestras funciones cotidianas, diversos trabajos de investigación dentro de las instalaciones del laboratorio fabricante de medicamentos denominado **FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.**, con el que tiene celebrado contrato de prestación de servicios la empresa para la que estamos contratados. Dichos trabajos de investigación han culminado en la invención que hemos denominado **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINERGÍSTICA DE DOS ANALGÉSICOS CON DISTINTO PERFIL FARMACOCINÉTICO"**, misma que reconocemos de la exclusiva propiedad de **FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.**, por haber sido realizada durante nuestro horario de labores, con recursos económicos y en las instalaciones de dicha empresa, siendo que, además, por nuestro trabajo cotidiano recibimos un salario justo y acorde a las labores que realizamos, por lo que no tenemos ningún derecho respecto de dicha invención, lo que declaramos para los efectos legales ha que haya lugar.

ATENTAMENTE


**GRACIELA DE LOS ANGELES
AGUILERA SUÁREZ**


**MARTHA ROSAURA
JUÁREZ LORA**


CARMEN MIGUEL GÓMEZ SÁNCHEZ

ACEPTANTE


ING. JOSÉ LUIS RAMÍREZ CUETO
Representante Legal de
FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.
Emiliano Zapata no. 72, Col. Portales
C.P. 03300 México, D.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 107855

Bogotá D.C., Octubre 02 de 2015 - 14:31:36

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	98306	08/09/2015	1.872.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	99386	10/09/2015	3.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	715506676	22/09/2015	3.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00
			\$530.000.00

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-264156- -00000-0000

Fecha 2015-11-05 14:52:57 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra 11 PAIENTEIIYI Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 89

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 2 de 2015 - 14:31:37



No. 15-264156- -00000-0000

Fecha: 2015-11-05 14:52:57 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios. 89

89



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐