

COMBINACIÓN FARMACOLÓGICA ANTIHIPERALGÉSICA, ANTIALODÍNICA Y
ANTIINFLAMATORIA, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN, Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
NEUROPATICO.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la combinación farmacológica de un agente antihiperalgésico, antialodínico y un agente antiinflamatorio, además de composiciones
10 farmacéuticas que comprenden dicha combinación, así como el uso de éstas para la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático ocasionado por diversas etiologías.

Mas particularmente, la presente invención describe la combinación de un agente análogo del ácido γ -aminobutírico
15 (GABA) y un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que revela un efecto sinérgico, composiciones farmacéuticas que la contienen y el uso de dicha combinación y composiciones farmacéuticas para tratar y/o prevenir el dolor neuropático causado por neuropatía diabética, neuropatía posterior a la
20 aparición de herpes zoster, neuralgia del nervio trigémino, VIH, dolor del llamado miembro fantasma posterior a una amputación, dolor neuropático de la región lumbar y región dorsal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor implica una apreciación alterada de la sensibilidad que comúnmente es indescriptible y de difícil valoración para los expertos en la salud humana. Todo
5 individuo bajo circunstancias diversas ha estado expuesto a padecimientos dolorosos que le provocan perturbación y desequilibran su bienestar, lo cual se manifiesta mediante múltiples alteraciones conductuales entre las que se encuentran la desesperación, el desánimo, la depresión, la
10 irritabilidad, el miedo, el estrés, la pérdida de interés por actividades que le brindan satisfacción, etc.

El dolor ha sido clasificado de diversas formas debido a que puede variar en su evolución (agudo o crónico), significado (adaptativo o no adaptativo), intensidad (leve,
15 moderado o severo), cualidad (ardoroso, lancinante, punzante, similar a una descarga eléctrica, quemante), duración (transitorio, intermitente o persistente) o referencia (superficial o profundo, localizado o difuso). No obstante, de acuerdo a su origen somático y mecanismo fisiológico es
20 clasificado como nociceptivo (dolor transitorio en respuesta a un estímulo nocivo), inflamatorio (dolor espontáneo e hipersensibilidad al dolor en respuesta a daño del tejido e inflamación), neuropático (dolor espontáneo e hipersensibilidad al dolor en asociación con daño o lesión

del sistema nervioso), psicogénico (el dolor está solo en la mente del paciente, no hay una causa orgánica que lo justifique) y funcional (no hay lesión, hipersensibilidad al dolor que es resultado de una alteración de la función o procesamiento visceral anormal).

El dolor neuropático es una condición crónica causada por una lesión del sistema nervioso. A diferencia del dolor agudo que es protector, el dolor neuropático persiste y no tiene un propósito útil afectando severamente la calidad de vida de los pacientes (Sah et al, 2003). El dolor neuropático es una consecuencia de varios tipos de procesos patológicos que afectan a las neuronas del sistema nervioso central o periférico (Zhuo, 2007). Este tipo de dolor es parte de un amplio rango de padecimientos como pueden ser traumatismos, diabetes mellitus, herpes zoster, cáncer, VIH, etc.

El dolor neuropático comprende dolor espontáneo estímulo-dependiente e independiente del estímulo caracterizado como hiperalgesia y alodinia (Zhuo, 2007). Muchos pacientes que experimentan daño en los nervios no desarrollan dolor neuropático. Sin embargo, quienes lo desarrollan sufren síndromes severos de dolor anormal y de larga duración tras el daño neural central o periférico.

Desde hace ya algunos años, el tratamiento del dolor neuropático se ha convertido en la piedra angular y el

objetivo prioritario de las Unidades Hospitalarias y/o Clínicas del Dolor. Esto ocurre no únicamente por su frecuencia, sino esencialmente por su resistencia a los tratamientos analgésicos comunes y al amplio desconocimiento sobre el manejo de las patologías que lo provocan, que induce a recurrir periódicamente a los especialistas en el tratamiento del dolor.

Los médicos familiares y muchos especialistas tienen grandes problemas para entender el porqué algunos pacientes con dolor intenso y claramente orgánico, se muestran renuentes a todos los tratamientos analgésicos empleados, incluso a los fármacos opiáceos, manifestando su enorme dificultad para interpretar los síntomas y la evolución tan tórpidamente del padecimiento en este grupo de pacientes.

Los tratamientos que actualmente se utilizan en las Unidades Hospitalarias y/o Clínicas del Dolor para el control de estos pacientes son variados, empleando fármacos que por su mecanismo de acción se muestran capaces de disminuir la excitabilidad del sistema nervioso, gravemente afectada por el proceso patológico manifestado.

Estos fármacos son agrupados con el nombre de neuromoduladores y pueden actuar en virtud de sus dos diferentes capacidades: a) disminuyendo los mecanismos patológicos que amplían o desencadenan impulsos dolorosos, o

b) potenciando los mecanismos que inhiben la transmisión o percepción dolorosa; en conclusión, modulando en negativo o en positivo la actividad neuronal.

El tratamiento del dolor neuropático en los últimos años ha pasado de ser un simple método de control de los síntomas a una atención mejorada e integral de varias características diferentes implícitas en la sensación dolorosa, basada en una mejor comprensión de los mecanismos que causan y mantienen el dolor.

En la atención básica para el tratamiento del dolor neuropático se han empleado diversos fármacos pertenecientes a las familias de los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de noradrenalina, opioides, entre otros. Aunque en la actualidad dichos tratamientos se consideran clínicamente significativos en tan sólo el cincuenta por ciento de los casos, se ha optado por recurrir al uso de otro tipo de fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes, como adyuvantes para el manejo de este tipo de dolor, con relativo éxito debido a su alta incidencia de efectos adversos. Uno de los tratamientos de primera elección está constituido por la administración del fármaco Gabapentina, con el cual se manifiestan múltiples efectos adversos como son somnolencia, debilidad o cansancio, mareos, dolor de cabeza, temblor incontrolable de alguna parte del

cuerpo, visión doble o borrosa, inestabilidad, ansiedad, náuseas, vómitos, acidez estomacal, diarrea, sequedad en la boca, estreñimiento, aumento del apetito.

Al día de hoy persiste la problemática en las
5 Instituciones Hospitalarias, particularmente en las unidades
especializadas en el alivio del dolor, de no contar con una
alternativa completamente satisfactoria para el tratamiento
del dolor neuropático, debido a la constante manifestación de
eventos adversos severos provocados por la administración de
10 elevadas dosis de diversos agentes analgésicos durante
periodos prolongados de tiempo, lo que origina que un alto
porcentaje de los pacientes muestre apatía o desapego al
tratamiento, e incluso decidan abandonarlo.

Los expertos en la salud humana precisan que los
15 objetivos principales de un eficaz manejo terapéutico del
dolor neuropático son el control o supresión del dolor, la
recuperación del bienestar psicológico (calidad del sueño,
estabilidad, motivación, confianza, etc.), la recuperación y
mantenimiento adecuado de las funciones fisiológicas,
20 sensitivas, motoras y reflejas, y el mejoramiento general de
la calidad de vida. La primera dificultad en el tratamiento
farmacológico de los padecimientos dolorosos recae en la
apreciación de que los analgésicos convencionales, opioides y
AINEs, ofrecen un efecto terapéutico limitado. La segunda es

que la respuesta al uso de tratamientos antinociceptivos no convencionales no resulta lo suficientemente efectiva.

La presente invención brinda nuevas propuestas farmacológicas, como son composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación sinérgica de un agente antihiperálgésico, antialodínico y un agente antiinflamatorio no esteroideo, mismas que manifiestan menores efectos adversos debido a una disminución de las dosis diarias administradas de dichos agentes con respecto a las recomendadas cuando éstos son prescritos individualmente.

Una modalidad preferida del agente antihiperálgésico, antialodínico de la presente invención es Pregabalina, un análogo estructural del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central (SNC). Estructuralmente se trata de una modificación química del GABA, el (S)-3-isobutilgaba.

El mecanismo de acción por el cual desarrolla su actividad farmacológica está basado en su capacidad de ligarse a la subunidad alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$), fracción proteínica asociada a los canales de calcio voltaje-dependientes en el SNC. Al modular estos canales se produce una reducción de la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas presinápticas, con una disminución en la liberación de varios neurotransmisores excitadores, incluyendo

glutamato, noradrenalina, CGRP y sustancia P a nivel medular, siendo este mecanismo el sugerido para explicar las propiedades analgésicas, antiepilépticas y ansiolíticas de este fármaco.

5 Su absorción digestiva es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en menos de 1 hora. Su biodisponibilidad es del 90% alcanzando niveles plasmáticos estables a las 24-48 horas del inicio de su administración. No tiene metabolismo hepático y no se une a proteínas
10 plasmáticas, por esto no tiene interacciones medicamentosas importantes y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica. Su absorción no se afecta por la ingesta de alimentos y tiene una farmacocinética lineal con poca variabilidad interindividual. Se elimina casi totalmente inalterada por
15 orina por lo que se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal. Su vida media de eliminación es de 6.3 h.

La posibilidad de administración de 2 a 3 tomas diarias y su farmacocinética lineal en el rango de dosis recomendadas, 150-600 mg/día, permite que su uso sea más
20 sencillo que el de la Gabapentina. Otra ventaja con respecto a la Gabapentina es que el inicio del efecto analgésico de la Pregabalina es más rápido a partir de 150 mg/día, observándose el beneficio desde el segundo día de tratamiento y el efecto máximo se observa a las 2 semanas de haber

alcanzado las dosis de 300-600 mg diarios.

Estudios recientes en Canadá y España muestran que la Pregabalina es más costo-efectiva que la Gabapentina en el tratamiento de pacientes con neuropatía post-herpética y neuropatía diabética. La mejoría incluye una reducción del dolor medido por diferentes escalas, mejoría del trastorno del sueño y mejoría en algunos dominios de las escalas de calidad de vida, en el estado de ánimo y en la percepción del paciente sobre su evolución satisfactoria en comparación a su estado pre-tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 150 mg/día (dicha dosis es la mínima efectiva) con incrementos semanales hasta llegar a la dosis máxima de 600 mg/día. Dosis de 300-600 mg. diarios son las más efectivas y con ellas los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, mareos, cefaleas, inestabilidad de la marcha y edema de miembros inferiores. La severidad de estos síntomas suele ser leve o moderada dependiendo de la dosis administrada.

Adicionalmente, la Pregabalina mejoró las escalas de dolor, sueño, ansiedad y calidad de vida en pacientes con dolor central debido a una lesión medular y en pacientes con dolor central de causa múltiple: lesión isquémica hemisférica, troncal o medular.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el

Meloxicam, como agente antiinflamatorio no esteroideo, el cual inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas en forma más intensa en el sitio de la inflamación que en la mucosa gástrica o en el riñón, y se ha postulado que tal acción
5 puede estar relacionada con la inhibición selectiva de la COX-2 con respecto a la COX-1, característica de la que carecen los AINE's no selectivos.

El Meloxicam es un derivado del ácido enólico, tiene un buen perfil de tolerancia gastrointestinal y renal. En
10 comparación con los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, el Meloxicam no inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno o ácido araquidónico pero sí reduce de forma significativa la producción de tromboxano en las plaquetas.

15 El Meloxicam se administra por vía oral, aunque también se puede administrar por vía intramuscular o rectal. Después de su administración oral, su absorción es lenta alcanzándose las concentraciones plasmáticas más elevadas a las 4-5 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 90%. El fármaco
20 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. El Meloxicam se metaboliza extensamente por el sistema enzimático CYP2C9 (con una contribución menor del CYP3A4), produciendo 4 metabolitos inactivos. El 43% de la
5 dosis administrada se excreta en la orina, sobre todo en forma de metabolitos, mientras que el resto se excreta en las heces. El Meloxicam exhibe un perfil farmacocinético lineal, con una semi-vida de eliminación de 15 a 20 horas. El estado de equilibrio se alcanza después de cinco dosis (una al día).
10 Las mujeres muestran concentraciones plasmáticas de Meloxicam más bajas en comparación con los hombres de su misma edad. En situación de equilibrio, la semi-vida de eliminación es de 17.9 horas para las mujeres y de 21.4 horas para los hombres. Sin embargo, las concentraciones máximas son similares para
15 ambos sexos.

El Meloxicam está indicado como analgésico para aliviar el dolor ligero a moderado, así como para el tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis, artritis reumatoide aguda y crónica, periartritis de hombro y de
20 cadera, distensiones musculares y de los ataques de gota y para el tratamiento de los síntomas de la espondilitis anquilosante. También es útil para el tratamiento de la inflamación secundaria a traumatismos, así como de los procesos inflamatorios de tejidos blandos (vías aéreas),

padecimientos ginecológicos y dismenorrea primaria.

El Meloxicam ha demostrado seguridad y eficacia en el manejo del dolor y la rigidez en pacientes con osteoartritis, con mejor tolerabilidad gastrointestinal que otros AINE's, como el Diclofenaco y el Piroxicam, y la misma tolerabilidad que el placebo, lo que favorece una mayor adherencia al tratamiento. La incidencia de reacciones adversas digestivas es menor con Meloxicam que la observada con otros AINES como el Piroxicam, Diclofenaco o Naproxeno; no obstante, se han descrito las siguientes reacciones adversas con su consumo: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencias, náuseas, vómito, mareos, síntomas gripales, faringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, anemia, alopecia, rash, prurito, fotosensibilización, aumento de la sudoración y urticaria. Se han comunicado casos graves de hemorragias y perforaciones gástricas en algunos pacientes tratados con este fármaco. También puede provocar elevaciones notables de las transaminasas o una hiperbilirrubinemia, edema periférico y retención de fluidos. La administración crónica de Meloxicam ocasionalmente puede producir necrosis papilar y otras lesiones renales.

Para el tratamiento a corto plazo del dolor de intensidad ligera a moderada por vía oral se recomiendan en adultos dosis de 15 mg. por día durante 7 días. Las dosis

máximas recomendadas en adulto es de 15 mg. por día.

Así, el objetivo de la presente invención es proveer una combinación sinérgica de Pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables, además de composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación en una misma unidad de dosificación, las cuales manifiestan menores efectos adversos debido a una disminución de las dosis diarias administradas de dichos fármacos con respecto a las recomendadas cuando éstos son prescritos en forma separada, y el uso de éstas para la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático causado por diversas etiologías, como son neuropatía diabética, neuropatía posterior a la aparición de herpes zoster, neuralgia del nervio trigémino, VIH, dolor del llamado miembro fantasma posterior a una amputación, dolor neuropático de la región lumbar y región dorsal.

Al respecto, en el estado de la técnica no existen documentos divulgados que especifiquen la combinación sinérgica de Pregabalina y Meloxicam, y composiciones farmacéuticas que comprendan dicha combinación en una misma unidad de dosificación, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático ocasionado por diversas etiologías. Enseguida se detallan algunos documentos estimados como relevantes y sus diferencias con respecto a la presente

invención.

El documento de patente MX 237693 B se refiere a combinaciones de al menos un compuesto antiepiléptico y al menos un compuesto seleccionado del grupo constituido por analgésicos, AINEs y antagonistas del receptor NMDA, para el alivio del dolor. Dicha patente reivindica específicamente las combinaciones de Gabapentina con Naproxeno y Pregabalina con Naproxeno. Este documento no describe o sugiere un efecto sinérgico antialodínico, antihiperálgésico y antiinflamatorio con la combinación de Pregabalina y Meloxicam.

El documento de patente MX 288732 B reivindica una composición farmacéutica compuesta por los principios activos Gabapentina y Meloxicam formulados en una misma forma farmacéutica oral.

La patente mexicana MX 252662 B se refiere a una combinación caracterizada porque comprende una relación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, usada para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor neuropático. El ligando alfa-2-delta se selecciona particularmente de Gabapentina y Pregabalina y el inhibidor de PDEV se selecciona particularmente de Sildenafil, Vardenafilo y Tadalafilo. Los intervalos de las dosis del ligando alfa-2-delta y el inhibidor de PDEV

corresponden a un rango de dosis sinérgica del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso, particularmente en un intervalo de dosis sinérgica de 1-10 mg/kg. y 0.1-1 mg/kg., respectivamente, en el modelo de rata de alodinia estática inducida por CCI.

5 La solicitud de patente mexicana PA/a/2006/003157 pretende la protección de una combinación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de AChE y su uso en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente dolor neuropático. Los ligandos alfa-2-delta
10 particularmente preferidos son Gabapentina y Pregabalina, y los inhibidores de AChE particularmente preferidos son Donepezilo, Tacrina, Rivastigmina, Fisostigmina, Galantamina, Metrifonato, Neostigmina e Icopezil. Asimismo, reivindica las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de
15 dichos agentes terapéuticos.

El documento de patente US 7713957 B2 se refiere a una composición farmacéutica útil para la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático, tal como neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética o dolor causado por
20 infecciones producidas por VIH, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, que comprende la combinación de a) Gabapentina o Pregabalina, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y b) antagonistas de los canales de calcio tipo N, o sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos.

El documento de patente WO 2009/046801 A1 describe una composición farmacéutica que contiene Benfotiamina y uno o más agentes farmacéuticamente activos, seleccionados del grupo consistente de Gabapentina, Pregabalina, XP13512, Carbamacepina, Amitriptilina, Ketorolaco, Diclofenaco, Ibuprofeno, Flurpiritin, Paracetamol y Dexametasona, el proceso para su preparación y su uso para el tratamiento y prevención de condiciones y enfermedades seleccionadas del grupo consistente de condiciones de dolor de origen neuropático.

La solicitud de patente PA/a/2002/010764 A pretende la protección de una combinación efectiva para aliviar el dolor que comprende una cantidad efectiva de un antagonista de los receptores de endotelina y de 1 a 3 compuestos seleccionados del grupo que consiste de compuestos antiepilépticos que tienen propiedades para aliviar el dolor entre los que se menciona a Pregabalina, y analgésicos entre los cuales mencionan al Meloxicam como un AINE, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La solicitud de patente MX/a/2010/005680 A proporciona una composición farmacéutica para tratar el dolor y condiciones relacionadas con dolor, mediante la

administración a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de Clorhidrato de Tapentadol de liberación lenta y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo analgésico, en donde el segundo analgésico es
5 Tramadol, un análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA), pudiendo comprender además un AINE entre los que se menciona a Meloxicam.

La presente solicitud de patente MX/a/2007/014422 A se refiere a combinaciones sinérgicas de fármacos
10 antiinflamatorios no esteroideos, particularmente Carprofeno, con ligandos alfa-2-delta, tales como Gabapentina o Pregabalina, para el tratamiento veterinario del dolor y/o inflamación, especialmente en perros, gatos y caballos.

El documento de patente MX 2011014042 describe
15 combinaciones farmacéuticas de dos antiepilépticos, como son Pregabalina y Oxcarbazepina, y combinaciones de un antiepiléptico, como es Pregabalina o Oxcarbazepina, con vitaminas del complejo B, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichas combinaciones, y su uso
20 para el tratamiento del dolor neuropático.

El documento científico titulado "Pharmacokinetics of oral Gabapentin alone or co-administered with Meloxicam in ruminant beef calves". Johann F. Coetzee, Ruby A. Mosher, Laura E. Kohake, Charley A. Cull, Lindsey L. Kelly, Stacy L.

Mueting, Butch Kukanich. The Veterinary Journal 190 (2011) 98
- 102, concluye que la administración de cápsulas de
Gabapentina a los terneros rumiantes en 10 mg/kg. o
Gabapentina en polvo en 15 mg/kg. en combinación con 0.5
5 mg/kg. de Meloxicam dio lugar a concentraciones plasmáticas
por encima de la concentración terapéutica mínima que se
informó anteriormente en otras especies. Esta dosis y vía de
administración de Gabapentina puede ser utilizada en estudios
clínicos que podrían conducir al desarrollo de los regímenes
10 de medicamentos eficaces para mitigar los síndromes de dolor
crónico en ganado.

El documento científico titulado "Gabapentin and
Pregabalin can interact synergistically with Naproxen to
produce antihyperalgesia". Robert W. Hurley, MD., PhD.,
15 Debika Chatterjea, B.S., Meihua Rose Feng, Ph.D., Charles P.
Taylor, Ph.D., Donna L. Hammond, Ph.D. Anesthesiology 2002;
97: 1263-73, refiere en sus resultados que la Gabapentina,
Pregabalina y Naproxeno solo revierten la hiperalgesia
térmica con valores ED₅₀ de 19.2, 6.0 y 0.5 mg/kg.,
20 respectivamente. Mezclas de Gabapentina + Naproxeno en
proporciones de dosis fija de 50:1, 10:1 o 1:1 interactuaron
sinérgicamente para revertir la hiperalgesia térmica inducida
por carrageninas. Sin embargo, Gabapentina + Naproxeno 1:50
produce sólo efectos aditivos. Ninguna combinación de

Gabapentina + Naproxeno disminuyó el edema de la pata de una manera mayor que la aditiva. Las concentraciones plasmáticas de Gabapentina y Naproxeno no fueron modificadas por la adición de las otras drogas. La mezcla de 10:1 de Pregabalina + Naproxeno interactuaron sinérgicamente para revertir la hiperalgesia térmica en la pata trasera inflamada, mientras que las mezclas de 1:1 o 1:10 producen efectos aditivos.

El documento científico titulado "Pregabalin, Celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain". J Carlo Luca Romanò, Delia Romanò, Cristina Bonora, Giuseppe Mineo. J Orthopaed Traumatol (2009) 10: 185-191, establece en sus resultados que Celecoxib y Pregabalina fueron efectivos en reducir el dolor lumbar. La asociación de Celecoxib y Pregabalina fue más efectiva que la monoterapia en una población mixta de pacientes con dolor crónico de espalda baja, los datos se agruparon de acuerdo a la puntuación LANSS. Los efectos adversos de la asociación de fármacos y las monoterapias fueron similares, con la reducción del consumo de drogas en la terapia combinada.

Otro documento científico titulado "Premedication with Pregabalin 75 or 150 mg with Ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery". R. Jokela, J. Ahonen, M. Tallgren, M. Haanpää and K. Korttila. British Journal of Anaesthesia 100 (6): 834-40 (2008), concluye que

la analgesia fue mayor después de la premedicación con Pregabalina 150 mg. que después de Diazepam 5 mg. ambos con Ibuprofeno 800 mg., durante la recuperación temprana después del día de la cirugía ambulatoria ginecológica laparoscópica.

5 Pregabalina 150 mg no reduce la cantidad de analgésicos postoperatorios necesarios.

A diferencia de los documentos antes citados, la presente invención comprende la combinación sinérgica de Pregabalina y Meloxicam, empleando menores dosis diarias de
10 dichos principios activos que las comúnmente prescritas cuando éstos son administrados por separado.

SUMARIO DE LA INVENCION

La persistencia de la problemática planteada
15 anteriormente para lograr un adecuado control y tratamiento del dolor neuropático confronta al gremio farmacéutico a proponer nuevas alternativas farmacológicas con la finalidad de procurar la abolición del dolor, el restablecimiento del bienestar psicológico (calidad del sueño, seguridad,
20 tranquilidad, motivación, confianza, etc.), la recuperación y mantenimiento apropiado de las funciones fisiológicas, sensitivas, motoras y reflejas, en general, una mejor calidad de vida a los individuos que padecen enfermedades dolorosas.

Por lo tanto, es importante enfocar los esfuerzos hacia

el desarrollo de una propuesta novedosa como terapia de primera elección para la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático ocasionado por múltiples causas.

Al respecto, la presente invención revela una
5 combinación novedosa de Pregabalina, un agente análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), y Meloxicam, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que exhibe un efecto sinérgico sorprendente, útil para la prevención y/o
tratamiento del dolor neuropático ocasionado por diversas
10 etiologías.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación sinérgica, además de excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, formuladas para ser
15 administradas en una sola unidad de dosificación, y su uso para tratar y/o prevenir el dolor neuropático causado por neuropatía diabética, neuropatía posterior a la aparición de herpes zoster, neuralgia del nervio trigémino, VIH, dolor del llamado miembro fantasma posterior a una amputación, dolor
20 neuropático de la región lumbar y región dorsal.

Asimismo, la combinación y composiciones farmacéuticas motivo de la presente invención proporcionan los siguientes beneficios significativos no obvios ni evidentes: a) interacción sinérgica eficaz entre Pregabalina y Meloxicam

para la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático causado por diversas etiologías, b) disminución de las dosis administradas de dichos fármacos, particularmente las correspondientes al agente antihiperálgico, antialodínico, en comparación con las dosis recomendadas de cada fármaco por separado, c) administración de una única dosis diaria, d) mejor eficacia del efecto terapéutico sinérgico que permanece durante todo el día, e) perfil de seguridad mejorado que permite su administración por periodos prolongados, f) menores efectos adversos con respecto a los provocados con la administración individual de los fármacos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Cursos temporales de los controles en la prueba de Von Frey. Respuesta nociceptiva en porcentaje (%) generada en ratas con constricción crónica del nervio ciático "CCI" (●) y administradas con vehículo (carboximetilcelulosa "CMC" en solución salina) al estimular con el filamento de 15 g, por un periodo de 180 minutos. También se muestra el CT del grupo de ratas control Sham (●) que recibieron la cirugía, pero no la constricción crónica del nervio ciático. En este grupo se observa que aún dando la estimulación con el filamento de 15 g no se evidencia una respuesta de hiperálgia. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 2. Cursos temporales del efecto antihiperálgico de Pregabalina (Pgb) con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Administración oral en dosis crecientes logarítmicamente (0.5 unidades de logaritmo) desde 0.1 a 10 mg/kg. Para evidenciar hiperálgia fue empleado el filamento de 15 g de Von Frey. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n =6.

Figura 3. Barras del efecto antihiperálgico global (ABC) de Pregabalina (Pgb) en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de Von Frey. Cada barra representa el área bajo la curva del efecto antihiperálgico de Pregabalina en dosis de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media + E.E., n=6.

Figura 4. Curva dosis-respuesta del efecto antihiperálgico de Pregabalina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de Von Frey. CDR del efecto antihiperálgico de Pregabalina en dosis de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral. Las líneas de dispersión representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 5. Curso temporal del grupo de animales control en la prueba de alodinia empleando acetona. Respuesta nociceptiva en segundos acumulados de retiro de la extremidad en ratas con CCI ($\blacklozenge$), después de la administración de acetona, y administradas con vehículo (CMC en solución

salina) en un periodo de 180 minutos. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 6. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pregabalina (PGB) en la Prueba de Acetona (alodinia fría).
5 Administración oral de Pregabalina en dosis con incrementos logarítmicos (0.5 unidades de logaritmo) de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 7. Gráfica de barras del efecto antialodínico
10 global por 180 min de Pregabalina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la Prueba de Acetona (alodinia fría). Se calculó el área bajo la curva del efecto antialodínico global mostrado en los cursos temporales de Pregabalina en dosis de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral. Las
15 barras representan la media + E.E., n=6.

Figura 8. Curva dosis-respuesta del efecto antialodínico de Pregabalina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la Prueba de Acetona (alodinia fría). CDR en área bajo la curva del efecto antialodínico de Pregabalina en
20 dosis de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media + E.E., n=6.

Figura 9. Cursos temporales del efecto antihiperálgico de Meloxicam (Melox) con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Administración oral en

dosis crecientes logarítmicamente (0.5 unidades de logaritmo) desde 1.0 a 31.6 mg/kg (dado que las dosis de Meloxicam de 0.1 y 0.3 mg/kg no evidenciaron efectos no son presentadas, para evitar saturación de la gráfica). Para evidenciar
5 hiperalgesia fue empleado el filamento de 15 g de Von Frey. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 10. Gráfica de barras del efecto antihiperalgésico global de Meloxicam (Melox) en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de Von
10 Frey. Las barras representan el área bajo la curva del efecto antihiperalgésico de Meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media + E.E., n=6.

Figura 11. Curva dosis-respuesta del efecto antihiperalgésico de Meloxicam en ratas con lesión por
15 constricción crónica (CCI) en la prueba de Von Frey. CDR en área bajo la curva del efecto antihiperalgésico de Meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 12. Cursos temporales del efecto antialodínico de
20 Meloxicam (Melox) en la Prueba de Acetona (alodinia fría). Administración oral de Meloxicam en dosis con incrementos logarítmicos (0.5 unidades de logaritmo) de 1.0 a 31.6 mg/kg en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 13. Barras del efecto antialodínico de Meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la Prueba de Acetona (alodinia fría). Barras obtenidas del área bajo la curva del efecto antialodínico de Meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media + E.E., n=6.

Figura 14. Curva dosis-respuesta del efecto antialodínico de Meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la Prueba de Acetona (alodinia fría). CDR en área bajo la curva del efecto antialodínico de Meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 15. Curva dosis-respuesta del efecto antihiperalgésico de Pregabalina y de Meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de Von Frey (filamento de 15 g) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 16. Curva dosis-respuesta del efecto antialodínico de Pregabalina y de Meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la Prueba de Acetona (alodinia fría) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 17. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de Meloxicam +

Pregabalina en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 0.1 mg/kg + Pgb 0.3 mg/kg generó ligeramente mejores efectos antihiperálgésicos a los que genera Pgb 0.3 mg/kg sola.

Figura 18. Barras que representan el grado de hiperálgesia después de cada tratamiento (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

Figura 19. Cursos temporales del efecto antihiperálgésico de una combinación de Meloxicam 0.3 + Pregabalina 0.3 en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 0.3 mg/kg + Pgb 0.3 mg/kg generó mejores efectos antihiperálgésicos que los que generó Meloxicam o Pgb sola.

Figura 20. Barras que representan el grado de hiperálgesia que queda después del tratamiento (ABC de los CT correspondientes) con los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

Figura 21. Cursos temporales del efecto antihiperálgésico de una combinación de Meloxicam +

Pregabalina en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 1.0 mg/kg + Pgb 0.3 mg/kg no mostró mejores efectos que Pgb 0.3 sola.

5 Figura 22. Barras que representan los efectos globales antihiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

10 Figura 23. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de Meloxicam 3.2 + Pregabalina 0.3 en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

15 Figura 24. Barras que representan los efectos globales antihiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

20 Figura 25. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 0.1 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

 Figura 26. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados

solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

Figura 27. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 0.3 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 28. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

Figura 29. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 1.0 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 30. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

Figura 31. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 3.2 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 32. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados

solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

Figura 33. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de la combinación de Meloxicam 0.1 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación produjo muy pobre efecto antihiperalgésico a través del periodo de observación.

Figura 34. Barras que representan los efectos globales antihiperalgésicos que generó la combinación, y comparación con los efectos generados por los compuestos solos, en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático.

Figura 35. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de la combinación de Meloxicam 0.3 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

Figura 36. Barras que representan los efectos globales antihiperalgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Figura 37. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de la combinación de Meloxicam 1.0 mg/kg +

Pregabalina 0.3 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

Figura 38. Barras que presentan los efectos globales antihiperálgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Figura 39. Cursos temporales del efecto antihiperálgésico de la combinación de Meloxicam 3.2 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

Figura 40. Barras que presentan los efectos globales antihiperálgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Figura 41. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 0.1 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 42. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico (14 administraciones) en ratas con dolor neuropático.

Figura 43. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 0.3 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

5 Figura 44. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

10 Figura 45. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 1.0 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

15 Figura 46. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

20 Figura 47. Cursos temporales del efecto antialodínico de Pgb 0.3 mg/kg, Mel 3.2 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

Figura 48. Barras que representan los efectos globales antialodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Figura 49. CDR de efectos antihiperalgésicos de Mel solo y de Mel + Pgb 0.3 en tratamiento agudo. Es evidente la mejoría de efectos en cuanto son asociadas dosis pequeñas de Mel con Pgb 0.3, dando evidencias de interacción de potenciación de efectos en el tratamiento de la hiperalgesia generada en dolor neuropático.

Figura 50. CDR de efectos antialodínicos de Mel solo y de Mel + Pgb 0.3. Se detecta mejoría de efectos de dosis pequeñas de Mel cuando es asociado con Pgb 0.3 en el tratamiento de la alodinia generada en dolor neuropático.

Figura 51. CDR de efectos antihiperalgésicos de Mel solo y de Mel + Pgb 0.3 en tratamiento crónico. Hay mejoría de efectos en cuanto es asociado Mel con Pgb 0.3, dando evidencias de interacción en el tratamiento de la hiperalgesia generada en dolor neuropático.

Figura 52. CDR de efectos antialodínicos de Mel solo y de Mel + Pgb 0.3 en administración crónica. Se muestra la mejoría de efectos antialodínicos de dosis pequeñas de Mel cuando es asociado con Pgb 0.3, en tratamiento de dolor neuropático.

Figura 53. Barras que presentan los efectos globales antialodínicos que generó Mel 0.1 y Pgb 0.3 y el cambio de efecto al combinarse Mel 0.1 con Pgb 0.3 en tratamiento crónico. Y comparación de dichos efectos de la combinación

con los generados por Mel 10 mg/kg solo crónico, en ratas con dolor neuropático.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de un agente antihiperálgico, antialodínico, análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), y un agente antiinflamatorio, del tipo no esteroideo (AINE), la cual evidenció un efecto sinérgico sorprendente, y composiciones
10 farmacéuticas que comprenden dicha combinación además de excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Dicha combinación y composiciones farmacéuticas demostraron su utilidad para prevenir y/o tratar el dolor neuropático ocasionado por diversas etiologías.

15 Una modalidad preferida de la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende Pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Meloxicam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual demostró un efecto sinérgico eficaz; y
20 composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación además de excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, formuladas para ser administradas por vía oral o parenteral en una sola unidad de dosificación. Tanto la combinación como las composiciones farmacéuticas de la

presente invención resultaron ser efectivas en la prevención y/o tratamiento del dolor neuropático ocasionado por diversas etiologías, siendo algunas de estas la neuropatía diabética, neuropatía posterior a la aparición de herpes zoster, 5 neuralgia del nervio trigémino, VIH, dolor del llamado miembro fantasma posterior a una amputación, dolor neuropático de la región lumbar y región dorsal.

Se realizó la evaluación del efecto antihiperalgésico y antialodínico de la presente invención mediante la 10 administración oral de Pregabalina, Meloxicam y la combinación de Pregabalina + Meloxicam, con la finalidad de valorar el alivio del dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático (CCI) en roedores.

Se utilizaron ratas macho Wistar [Cr1:(WI)fBR], con un 15 peso corporal de 120-140 g al inicio de la fase experimental, mismos que pesaron de 160-180 g al administrar los fármacos. Los animales permanecieron en cajas de policarbonato bajo condiciones de temperatura y luz controladas, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas e ingesta de agua y alimento *ad* 20 *limitum*. Todos los experimentos fueron realizados durante la fase de luz. El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo, $n=6$ para determinaciones de los efectos deseados (anti-hiperalgesia y anti-alodinia), y $n=10$ por punto experimental para determinación de efectos de

letalidad.

Primero fue estandarizado el modelo de dolor neuropático de CCI. Las ratas fueron anestesiadas e inmediatamente se realizó la disección del nervio ciático de la extremidad posterior derecha mediante una incisión, disecando el músculo bíceps femoral para localizar la parte más proximal a la trifurcación del nervio ciático y aplicar cuatro ligaduras flojas con hilo de seda. Al terminar la cirugía, se suturó el músculo con hilo absorbible y la piel con hilo de seda. La cirugía de las ratas falsamente operadas (Sham) se realizó de igual manera pero sin ligar el nervio ciático.

Se determinó el grado de hiperalgesia y de alodinia en las ratas sometidas a la cirugía del nervio ciático mediante la Prueba de Von Frey y la Prueba de Acetona. Estas determinaciones se realizaron un día antes de la cirugía y 7 días después de la cirugía se realizó un curso temporal de 180 minutos tanto para el control (salina), como para los compuestos administrados por vía oral, en el estudio, tanto solos como combinados, para evidenciar la hiperalgesia y alodinia que se encontraban presentes. Posteriormente se hizo un curso temporal de la hiperalgesia y alodinia, pero ahora en ratas con tratamiento crónico (1 administración cada 12 horas) realizando las determinaciones tanto de hiperalgesia como de alodinia 30 minutos después de la administración de

los tratamientos en estudio efectuado en la mañana y en el siguiente periodo: 0, 1, 3, 5 y 7 días (en total 14 administraciones).

5 **Prueba de Von Frey (hiperalgesia mecánica).**

Las ratas fueron colocadas sobre una malla metálica en una caja de acrílico transparente donde permanecieron al menos 10 minutos antes de la prueba para su adaptación. Se determinó la respuesta ante un estímulo táctil aplicado en la superficie plantar de la extremidad posterior derecha con el filamento de Von Frey de 15 g. El estímulo fue aplicado 10 veces a intervalos de 3 segundos aproximadamente y se obtuvo el porcentaje de respuesta ($\% \text{ respuesta} = \frac{\text{número de respuestas}}{10} \times 100$) (Tal y Bennett, 1994; Hama y Borsook, 2005; Xiao et al. 2007). Con el filamento de Von Frey de 15 gramos, los controles (Sham y sin cirugía) presentaron cierta respuesta nociceptiva; por lo tanto, en este caso se considera que la respuesta es de hiperalgesia.

20 **Prueba de Acetona (alodinia fría).**

Al terminar la Prueba de Von Frey, se dejaron las ratas en reposo sobre la malla metálica y después de un periodo de 5-10 min, se aplicó 0.1 mL aproximadamente de acetona sobre la superficie plantar de las extremidades posteriores con una

jeringa con punta de plástico flexible, por debajo de la rejilla metálica. Se registró con un cronómetro el tiempo (segundos) que el animal permaneció con la extremidad retirada de la superficie durante 60 s después de la
5 exposición a la acetona. Se midió el tiempo de respuesta de la extremidad posterior derecha, se realizaron tres repeticiones con un intervalo de al menos 2 minutos cada uno (Choi et al., 1994; De la Calle et al., 2002; Dowdall et al., 2005).

10 Ya estandarizadas las metodologías experimentales que serían empleadas, se hizo el diseño experimental de los grupos y experimentos que serían realizados.

- Fueron establecidos diversos grupos de animales con dolor neuropático (ligadura del nervio ciático), cada grupo
15 formado por 6 animales. En estos animales fueron evaluados los efectos de hiperalgesia mecánica (Filamentos de Von Frey de 15 g) y alodinia fría (Prueba de Acetona), ambos como reflejo del grado de dolor neuropático que está afectando a los animales, antes y después de los tratamientos agudos y
20 crónicos.

- Fue establecido un grupo control de animales CCI seguido por 31 días con la finalidad de observar el curso temporal del desarrollo de hiperalgesia y alodinia, y determinar la permanencia en el tiempo de la hiperalgesia y alodinia.

- Fue establecido un grupo control llamado SHAM que solo tiene la disección sin llegar a realizar la cirugía o ligadura del nervio ciático. Para demostrar que el dolor neuropático solo está presente si se hace la ligadura
5 adecuada en el nervio ciático.

- Fue establecido un grupo control llamado CCI-VEH, que sí tiene la cirugía o ligadura del nervio ciático, pero no tratamiento farmacológico.

Para el presente estudio fue solicitado el análisis de
10 efectos antinociceptivos (antihiperalgnesia y antialodinia) de la combinación Meloxicam + Pregabalina en animales con dolor neuropático. Inicialmente se determinaron los rangos de dosis útiles en los animales de laboratorio, para analizar y determinar las dosis útiles preclínicas. Esto debido a que
15 como se sabe, en farmacología es necesario determinar y conocer el rango de dosis efectiva o que forme la curva dosis-respuesta de efectos deseados y de efectos tóxicos, para posteriormente diseñar las combinaciones que serán analizadas.

20 Para determinar la curva dosis-respuesta (CDR) de los fármacos individuales (Meloxicam y Pregabalina), fueron administradas dosis individuales de Pregabalina (PGB) de 0.1, 0.3, 1.0, 3.2 y 10 mg/kg vía oral, y de Meloxicam 0.1, 0.3, 1.0, 3.2, 10 y 31.6 mg/kg, vía oral, posteriormente se evaluó

el efecto antinociceptivo con las pruebas de hiperalgesia y alodinia de Von Frey y Acetona respectivamente, a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos post-administración para obtener el curso temporal (CT) de la administración aguda de esos fármacos. Los resultados encontrados son presentados a continuación. La Fig. 1 muestra los efectos determinados en grupos control, en donde se hace evidente la respuesta de hiperalgesia (respuesta cercana a 100% en las ratas que tienen la cirugía (CCI-VEH "●"), y se evidencia el no efecto antihiperalgésico del vehículo. Mientras que las ratas que no fueron ligadas (SHAM "●") muestran una pequeña respuesta nociceptiva al ser estimuladas con el filamento de 15 g, la respuesta es muy cercana a cero, pero sí muestran cierto grado de respuesta, lo que evidencia que con el filamento de Von Frey de 15 g hay ya dolor ó nocicepción, y que después de la cirugía CCI las ratas presentan hiperalgesia. Está graficado la media $\pm$ error estándar.

La Fig. 2 muestra los CT de los efectos antihiperalgésicos que genera cada una de las dosis de Pregabalina (PGB o Pgb) evaluadas en ratas con dolor neuropático. Es evaluado el porcentaje de respuesta generado por las diferentes dosis. El eje X muestra el tiempo en minutos con determinaciones a tiempo 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos posteriores a la administración oral de cada dosis.

El eje Y muestra que los animales tenían al inicio prácticamente 100% de respuesta de hiperalgesia, pero después de las administraciones de cada dosis, fue disminuyendo la hiperalgesia de manera dependiente de la dosis. Se encuentra graficado la media y el error estándar de 6 animales en cada punto. Es evidente un efecto antihiperalgésico generado por PGB a medida que aumenta la dosis. También se observa que mientras la dosis de PGB 0.1 mg/kg (♦) prácticamente no genera efectos antihiperalgésicos, la dosis de 10 mg/kg (■) produce el máximo efecto antihiperalgésico.

La Fig. 3 presenta los efectos globales antihiperalgésicos, a través de los 180 minutos en forma de barras correspondientes al área bajo la curva (ABC) de los efectos antihiperalgésicos mostrados en los CT anteriores.

La Fig. 4 muestra la CDR de los efectos antihiperalgésicos que desarrolló Pregabalina oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de Von Frey (filamento de 15 g). Al ser el curso temporal de 3 h, se estableció como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 300 unidades de área (ua). Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperalgésicos.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Pregabalina 10 mg/kg produciendo 235.83 ± 4.86 unidades de área (ua). Las

dosis efectivas son reportadas en la Tabla 1.

TABLA 1.

DOSIS EFECTIVA ANTIHIPERALGÉSICA (PREGABALINA)	MEDIA (mg/kg)
DE ₅₀	1.12
DE ₉₀	7.14

En relación a la prueba de alodinia fría con acetona, la Fig. 5 muestra los efectos determinados en grupos control, en donde se hace evidente la respuesta alodínica (respuesta cercana a 25 segundos) en ratas que tienen la cirugía (CCI-VEH "♦"), y se evidencia el no efecto antialodínico del vehículo. Mientras que las ratas que no fueron ligadas (SHAM) no mostraron respuesta nociceptiva (retiro de la extremidad en segundos) al ser estimuladas con la acetona (datos no mostrados). Esta graficado la media $\pm$ error estándar.

La Fig. 6 muestra los CT encontrados con cada dosis individual de PGB. El eje "X" muestra los tiempos en los que fue evaluado el efecto antialodínico generado por PGB en cada dosis, mientras que el eje "Y" muestra la alodinia desarrollada en los animales, expresada en segundos acumulados de retiro de la extremidad. Se grafica la media $\pm$ error estándar. Se observa como dosis más eficaz la de 10 mg/kg.

La Fig. 7 presenta más claramente la relación dosis-dependiente del efecto antialodínico de Pregabalina al calcular el ABC de los CT mostrados en la Fig. 6.

La Fig. 8 muestra la CDR de los efectos antialodínicos que desarrolló Pregabalina oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la Prueba de Acetona para producir alodinia fría. Al ser el curso temporal de 3 h, se estableció como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 90 ua. Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antialodínicos.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Pregabalina 10 mg/kg produciendo 70.96 ± 1.54 unidades de área (ua). Las dosis efectivas son reportadas en la Tabla 2.

TABLA 2.

DOSIS EFECTIVA ANTIALODÍNICA (PREGABALINA)	MEDIA (mg/kg)
DE ₅₀	0.43
DE ₉₀	2.80

La Fig. 9 muestra los CT de los efectos antihiperálgésicos que genera Meloxicam (Melox o Mel) evaluado en ratas con dolor neuropático. El eje "X" muestra el tiempo en minutos con determinaciones a tiempo 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos posteriores a la administración oral de

cada dosis. El eje "Y" muestra que los animales después de la estimulación con los filamentos de Von Frey tenían hiperalgesia, pero después de la administración de Meloxicam fue disminuyendo la hiperalgesia. Se encuentra graficado la media y el error estándar de al menos 6 animales en cada punto. Es evidente un efecto antihiperalgésico generado por Meloxicam a medida que aumenta la dosis, y también se observó que mientras las dosis de Meloxicam 0.1, 0.3, 1.0 (♦) y 3.2 (■) mg/kg prácticamente no generan efectos antihiperalgésicos, la dosis de 31.6 mg/kg produce el máximo efecto antihiperalgésico.

La Fig. 10 presenta los efectos globales antihiperalgésicos a través de los 180 minutos en forma de barras correspondientes al área bajo la curva (ABC) de los efectos antihiperalgésicos mostrados en los CT anteriores.

La Fig. 11 muestra la CDR de los efectos antihiperalgésicos que desarrolló Meloxicam oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de Von Frey (filamento de 15 g). Al ser el curso temporal de 3 h, se determinó como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 300 unidades de área (ua). Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperalgésicos.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Meloxicam de

31.6 mg/kg produciendo un efecto de 227.5 ± 25.67 unidades de área (ua).

En cuanto a la prueba de alodinia fría con acetona, la Fig. 12 muestra los CT encontrados con cada dosis individual de Meloxicam. El eje "X" muestra los tiempos en los que fue evaluado el efecto antialodínico generado por Melox en cada dosis, mientras que el "Y" muestra la alodinia desarrollada en los animales, expresada en segundos acumulados de retiro de la extremidad. Se grafica la media $\pm$ error estándar. Se observa como dosis más eficaz la de 31.6 mg/kg.

La Fig. 14 muestra la CDR de los efectos antialodínicos que desarrolló Meloxicam oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la Prueba de Acetona para producir alodinia fría. Al ser el curso temporal de 3 h, se determinó como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 90 ua, y con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antialodínicos.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Mel 31.6 mg/kg produciendo 65.70 ± 3.56 unidades de área (ua).

Con los datos obtenidos tanto de Pregabalina como con Meloxicam, se hizo un análisis puntual de la eficacia antinociceptiva de estos 2 fármacos en dolor neuropático, y este análisis mostró solo una tendencia de mayor eficacia de

Pregabalina (no diferencia estadística) en cuanto a efectos antihiperálgésicos y antialodínicos que Meloxicam. Esto se ve reflejado en la Tabla 3.

TABLA 3.

TRATAMIENTO	DOSIS MÁS EFICAZ (po)	EFEECTO ANTIHIPERALGÉSICO	EFICACIA RELATIVA
Pregabalina	10 mg/kg	235.83 ± 4.86	100%
Meloxicam	31.62 mg/kg	227.50 ± 25.67	96.5%
		EFEECTO ANTIALODÍNICO	
Pregabalina	10 mg/kg	70.96 ± 1.54	100%
Meloxicam	31.6 mg/kg	65.70 ± 3.56	92.6%

Por lo que se puede establecer que en las condiciones experimentales establecidas en ratas con dolor neuropático, en cuanto a efectos antihiperálgésicos y antialodínicos, Meloxicam y Pregabalina mostraron similar eficacia. Esto puede ser visto gráficamente en las Figuras 15 y 16.

En resumen en cuanto a potencia farmacológica, al encontrarse la CDR de Pregabalina más a la izquierda en el eje "X", resultó ser más potente Pregabalina que Meloxicam, tanto para efectos antihiperálgésicos, como para efectos antialodínicos. En forma exacta calculando la potencia empleando sus respectivas DE₅₀:

-En efectos antihiperalgésicos: Pregabalina fue 4.3 veces más potente que Meloxicam, aún cuando ambos exhibieron similar eficacia antihiperalgésica.

-En efectos antialodínicos: Pregabalina fue 7.0 veces más potente que Meloxicam, aunque ambos exhibieron similar eficacia antialodínica.

EFICACIA ANTINOCICEPTIVA (ANTIHIPERALGESIA Y ANTIALODINIA) EN DOLOR NEUROPÁTICO DE MELOXICAM Y PREGABALINA EN COMBINACIÓN.

Se evaluaron los compuestos en las siguientes dosis que son usadas en clínica: Meloxicam de 7.5 a 15 mg con Pregabalina de 75 a 150 mg, por vía oral. Pero en preclínica, como pudimos observar en las CDR presentadas anteriormente, en rata el rango de dosis efectivas o activas de Meloxicam va de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral, mientras que en el caso de Pregabalina el rango de dosis adecuado en rata va de 0.1 a 10 mg/kg por vía oral.

Tomando en cuenta que en farmacología una mejor interacción sinérgica puede presentarse disminuyendo las dosis y no necesariamente aumentando las dosis, se decidió analizar combinaciones que comprendieran las 2 dosis más pequeñas de Meloxicam y 2 dosis todavía menores, haciendo un total de 4 dosis de Meloxicam: 0.1, 0.32, 1.0 y 3.2 mg/kg, y analizar sus efectos en combinación con la dosis de

Pregabalina siguiente a la que empezaba a evidenciar efectos farmacológicos y que también evidenciaba el desarrollo de poca actividad farmacológica, por lo que la dosis seleccionada fue 0.3 mg/kg de Pregabalina. Todo esto con la finalidad de poder detectar posibles efectos de potenciación antihiperálgésicos y antialodínicos, en caso de que se pudieran generar y, tener la posibilidad de evitar generación de efectos adversos al disminuir importantemente las dosis a emplear en las combinaciones.

10

Análisis de efectos antihiperálgésicos de compuestos solos y en combinación en administración aguda.

En estas condiciones experimentales los resultados mostraron similares efectos antinociceptivos (antihiperálgésicos) cuando fue administrado PGB 0.3 mg/kg (♦) sola, y una combinación conteniendo dosis pequeñas de Meloxicam: Mel 0.1 + Pgb 0.3 (■). Esto lo podemos ver en la Fig. 17 que muestra los cursos temporales (CT) obtenidos en ratas neuropáticas al administrarles cada uno de los compuestos solos y en combinación. El eje "X" muestra tiempo (min) empleado para determinar el curso temporal de efectos agudos por 180 minutos posteriores a las administraciones, mientras que el eje "Y" muestra los efectos antihiperálgésicos (%) que generan cada uno de los fármacos

solos o combinados. Se grafica la media $\pm$ error estándar de una $n=6$ ratas con dolor neuropático. Se puede notar que Meloxicam en dosis de 0.1 mg/kg ($\blacktriangle$) no genera efectos antihiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado (180 min). Mientras que Pgb 0.3 mg/kg ($\blacklozenge$) si genera un pequeño efecto antihiperalgésico a través del tiempo de evaluación, lo mismo que la combinación Mel 0.1 + Pgb 0.3 mg/kg ($\blacksquare$).

La Fig. 18 presenta una gráfica de barras para evidenciar con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, la cobertura a través del tiempo de los efectos antihiperalgésicos. El eje "X" muestra el tratamiento administrado, mientras que el eje "Y" muestra el grado de hiperalgesia como ABC evidenciado después del tratamiento. Recordemos que un ABC grande muestra que hay mucha hiperalgesia y poco efecto antihiperalgésico, mientras que un ABC pequeño señala que existe poca hiperalgesia, por lo tanto, un gran efecto antihiperalgésico después del tratamiento. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 0.1 muestran todavía mucha hiperalgesia, mientras que los grupos de ratas que recibieron tanto Pgb 0.3 como Mel 0.1 + Pgb 0.3 evidenciaban menos hiperalgesia; por lo tanto, más efectos antihiperalgésicos con el tratamiento en forma aguda.

La Fig. 19 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos en ratas neuropáticas al administrarles otra proporción diferente de combinación Meloxicam 0.3 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg. Nuevamente en esta y las subsecuentes gráficas de curso temporal el eje "X" muestra tiempo (min) empleado para determinar el curso temporal de efectos agudos por 180 minutos posteriores a las administraciones, mientras que el eje "Y" muestra los efectos antihiperalgésicos (%) que generan cada uno de los fármacos solos o combinados. Se grafica la media $\pm$ error estándar de una n=6 ratas con dolor neuropático. Se puede notar que Meloxicam en dosis de 0.3 mg/kg ($\blacktriangle$) no generó efectos antihiperalgésicos, mientras que Pgb 0.3 mg/kg ($\blacklozenge$) sí genera un pequeño efecto antihiperalgésico a través del tiempo de evaluación, y la combinación (Mel 0.3 + Pgb 0.3 mg/kg) produce mayores efectos antihiperalgésicos llegando a su efecto máximo a los 120 min ($\blacksquare$).

La Fig. 20 presenta la gráfica de barras para evidenciar con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, los efectos antihiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 0.3 muestran todavía mucha hiperalgnesia, mientras que los grupos de ratas que recibieron la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 mg/kg evidencian menos

hiperalgesia; por lo tanto, más efectos antihiperalgésicos con el tratamiento en forma aguda.

La Fig. 21 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos al administrar otra proporción diferente de combinación:
5 Meloxicam 1.0 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg. Se puede notar que Meloxicam en dosis de 1.0 mg/kg (▲) empieza a generar efectos antihiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado. Pgb 0.3 mg/kg (◆) genera un pequeño efecto antihiperalgésico, lo mismo que la combinación Mel 1.0 + Pgb
10 0.3 mg/kg (■). Aún cuando la combinación de las Figuras 19 y 20 empleaba menos Meloxicam (0.3 mg/kg), generaba una mejor interacción que cuando se sube la dosis del Meloxicam a 1 mg/kg.

La Fig. 22 presenta la gráfica de barras para evidenciar
15 con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, los efectos antihiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron la combinación mostraron mejores efectos que Meloxicam solo, pero muy similares a los que
20 presenta Pgb sola.

La Fig. 23 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos al administrar otra proporción diferente de combinación: Meloxicam 3.2 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg. Meloxicam en dosis de 3.2 mg/kg (▲) genera pobres efectos

antihiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado. Mientras Pgb 0.3 mg/kg (♦) genera un pequeño efecto antihiperalgésico, la combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3 mg/kg (■), generó apenas un mejor efecto antihiperalgésico.

5 La Fig. 24 presenta la gráfica de barras que evidencia con las áreas bajo la curva (ABC), los cursos temporales correspondientes de los efectos antihiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 3.2 manifestaron pequeños
10 efectos antihiperalgésicos. El grupo que recibió la combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3 evidencia similares efectos antihiperalgésicos que los que produce Pregabalina 0.3 en administración aguda.

15 **Análisis de efectos antialodínicos de compuestos solos y en combinación en administración aguda.**

 A continuación son presentados los resultados encontrados en relación a los efectos antialodínicos de estas diferentes proporciones de combinación en administración
20 aguda. La Fig. 25 y siguientes muestran en el eje "X" el Tiempo en minutos para construir el curso temporal por 180 minutos, mientras que en el eje "Y" se muestra la alodinia evaluada por el tiempo de retiro de la extremidad ante el estímulo frío de acetona en ratas neuropáticas. Se evidencia

que la combinación Mel 0.1 + Pgb 0.3 tiende a generar mejor efecto que Meloxicam solo o Pregabalina sola en administración aguda y a lo largo de 180 min.

La Fig. 26 y siguientes figuras de barras mostrarán en eje "X" el tratamiento administrado y en eje "Y" la alodinia (ABC del curso temporal). Dado que entre más grande es el ABC es mayor el efecto de alodinia y menor el efecto antialodínico, en la figura podemos observar que los efectos de Meloxicam 0.1 y de Pgb 0.3 fueron muy similares, pero la combinación mostró mayores efectos antialodínicos.

La Fig. 27 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 mg/kg. Aunque los CT son muy parecidos, se presenta un ligero mejor efecto con la combinación.

La Fig. 28 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados. Es más claro un mejor efecto antialodínico con la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 mg/kg que con los compuestos individuales.

La Fig. 29 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 1.0 + Pgb 0.3 mg/kg. Los CT muestran que mientras Mel 1.0 mg/kg no generó adecuados efectos antialodínicos, Pgb 0.3 mg/kg tuvo ligeramente mejores efectos, y que la combinación

correspondiente también produjo un ligero mejor curso temporal.

La Fig. 30 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados: Mel 1.0 + Pgb 0.3 mg/kg. Es mejor el efecto antialodínico con la combinación que con los compuestos individuales que si evidencian un ligero efecto antialodínico.

La Fig. 31 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3 mg/kg. Los CT muestran que el efecto antialodínico de Mel solo y de Pgb es muy parecido, pero la combinación genera mejores efectos antialodínicos.

La Fig. 32 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados: Mel 3.2 + Pgb 0.3 mg/kg. Se aprecia claramente un mejor efecto con la combinación.

Análisis de efectos antihiperalgésicos de compuestos solos y combinados en administración crónica.

Debido a los resultados y efectos antihiperalgésicos y antialodínicos detectados con la combinación de Meloxicam y Pregabalina en administración aguda y única, se inició un protocolo de investigación para detectar el efecto de las

combinaciones pero en tratamiento repetido o crónico (14 administraciones en total). Por lo que a diferentes grupos de ratas con dolor neuropático (con n=6 cada uno), se les administró cada una de las combinaciones y componentes individuales, por vía oral con una frecuencia de 2 veces al día por 7 días, realizando evaluaciones de efectos antihiperálgésicos y antialodínicos cada 2 días, a 30 minutos después de la administración de la mañana. Para poder realizar una comparación de dichos efectos de la combinación con sus componentes individuales en tratamiento crónico, a otros 6 grupos de ratas con dolor neuropático les fueron administrados también 14 veces Mel (0.1, 0.32, 1.0 ó 3.2 mg/kg) o Pgb en las dosis que formaron la combinación y fueron evaluados en los mismos tiempos. Así los resultados encontrados fueron los siguientes. Las siguientes figuras de curso temporal tienen como eje "X" Tiempo post-administración durante 7 días, y como eje "Y" la hiperálgesia %. La Fig. 33 presenta los CT de efectos antihiperálgésicos generados con la combinación Mel 0.1 + Pgb 0.3 mg/kg en tratamiento crónico: Pgb 0.3 generó mejor efecto antihiperálgésico, que Mel 0.1 o la combinación, que prácticamente no generaron efecto a través del tiempo. La combinación generó un muy pobre efecto antihiperálgésico a través de todo el tratamiento.

La Fig. 34 presenta en gráfica de barras los efectos globales antihiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en combinación. En administración crónica, el efecto antihiperalgésico de la combinación es menor que el
5 efecto que generó Pgb sola.

Cuando fueron analizados los efectos antihiperalgésicos de la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 y de Pgb 0.3 sola en tratamiento crónico se observó un comportamiento similar. La Fig. 35 presenta los CT durante 7 días de los efectos
10 antihiperalgésicos de la combinación (♦), y la comparación con los efectos generados por la administración individual de los componentes de la asociación: Pgb 0.3 (▲) y Mel 0.3 (■).

La Fig. 36 presenta en gráfica de barras los efectos globales antihiperalgésicos que generaron los compuestos
15 individuales y en combinación. En administración crónica, es similar el efecto antihiperalgésico de la combinación y de Pgb 0.3 sola, y mejores que lo que produce Meloxicam 0.3 mg/kg solo.

La Fig. 37 muestra que la combinación Meloxicam 1.0 +
20 Pregabalina 0.3 (♦) mg/kg genera efectos muy similares a los de Pgb 0.3, pero mejores efectos antihiperalgésicos que Mel 1.0 (■).

La Fig. 38 presenta en gráfica de barras los efectos globales antihiperalgésicos que generaron los compuestos

individuales y en la combinación Mel 1.0 + Pgb 0.3. En administración crónica, es similar el efecto antihiperalgésico de la combinación y de Pgb 0.3, y mejores que Meloxicam 1 mg/kg.

5 La Fig. 39 muestra que la combinación Meloxicam 3.2 + Pregabalina 0.3 (♦) mg/kg produjo solo una tendencia de mejores efectos antihiperalgésicos que los que produce Pgb 0.3 (▲).

10 La Fig. 40 presenta en gráfica de barras los efectos globales antihiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en la combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3. En administración crónica, es similar el efecto antihiperalgésico de la combinación y de Pgb 0.3 sola.

15 **Análisis de efectos antialodínicos de los compuestos solos y en combinación en administración crónica.**

20 A continuación son presentados los resultados encontrados de efectos antialodínicos mostrados por las diferentes proporciones de combinación en administración crónica. Recordemos que con los compuestos individuales o en combinación (4 diferentes combinaciones) se dio tratamiento crónico, 14 administraciones en total, dando los tratamientos por vía oral con una frecuencia de 2 veces al día por 7 días, realizando evaluaciones de efectos antialodínicos cada 2

días, después de la administración de la mañana. La Fig. 41 y siguientes, muestran en eje "X" Tiempo post-administración durante 7 días, mientras que en el eje "Y" se muestra la alodinia evaluada por el tiempo de retiro de la extremidad ante el estímulo frío de acetona en ratas neuropáticas. Se muestra que ni Mel 0.1 mg/kg, ni Pgb 0.3 mg/kg generaron efectos antialodínicos, mientras que la combinación Mel 0.1 + Pgb 0.3 produce efectos antialodínicos claros.

La Fig. 42 y siguientes figuras de barras mostrarán en eje "X" el tratamiento administrado y en eje "Y" la alodinia todavía presente después de las administraciones (ABC del curso temporal correspondiente). Dado que entre más grande sea el ABC es mayor el efecto de alodinia y menor el efecto antialodínico, en la figura podemos observar que los efectos antialodínicos de la combinación fueron mayores a los que produce Mel 0.1 ó Pgb 0.3 mg/kg.

La Fig. 43 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 mg/kg. La combinación presenta mejores y mayores efectos antialodínicos que Mel 0.3 ó Pgb 0.3 mg/kg solas.

La Fig. 44 muestra que Pgb 0.3 presenta pobres efectos antialodínicos, Mel 0.3 presentó mayor grado de efectos antialodínicos que Pgb, pero la combinación Mel 0.3 + Pgb 0.3 genera mejores efectos antialodínicos.

La Fig. 45 muestra los efectos antialodínicos de la combinación Mel 1.0 + Pgb 0.3 mg/kg. Nuevamente la combinación sigue generando mayores efectos antialodínicos que Pgb 0.3 sola, o que Mel 1.0 solo.

5 La Fig. 46 evidencia mejores efectos antialodínicos de la combinación Mel 1.0 + Pgb 0.3 que con Pgb 0.3 sola. Aunque también Mel 1.0 mg/kg presenta mejores efectos antialodínicos que Pgb 0.3 crónica.

La Fig. 47 muestra los efectos antialodínicos de la
10 combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3 mg/kg. Esta combinación generó mayores efectos antialodínicos que los que ya generó Pgb 0.3 o Mel 3.2 mg/kg.

La Fig. 48 evidencia en gráfica de barras de las áreas
bajo la curva correspondientes, que los efectos
15 antialodínicos de la combinación Mel 3.2 + Pgb 0.3 mg/kg en tratamiento crónico, son mejores que los compuestos administrados en forma individual.

Teniendo ya todos los datos de efectos
antihiperálgésicos y antialodínicos tanto de Meloxicam,
20 Pregabalina como de todas las combinaciones analizadas de Meloxicam + Pregabalina, pueden ser agrupados todos los datos, y determinadas las CDR de sinergismo y así analizar como interactuaron estos compuestos en dolor neuropático, para determinar la importancia de combinar Mel con Pgb y

poder determinar si estos compuestos presentan interacciones entre ellos teniendo potencial utilidad terapéutica.

La Fig. 49 presenta la CDR de efectos antihiperálgésicos de Mel solo y la CDR de Mel asociado a Pgb 0.3 mg/kg en tratamiento agudo, y también para efectos de comparación se presenta el efecto puntual de Pgb 0.3 mg/kg. La CDR de "Mel solo" (▲) tiene la forma sigmoidea característica en farmacología y fue obtenida con las dosis de 1.0, 3.2, 10.0 y 31.6 mg/kg po, alcanzando su efecto máximo con dosis de 31.6 mg/kg (227.5 ± 25.7 unidades de área = ua). Mientras que la administración de dosis pequeñas de Meloxicam pero ahora conjuntamente con Pgb en dosis de 0.3 mg/kg, produjo incremento de efectos antihiperálgésicos (■), mejorando el casi nulo efecto de varias dosis pequeñas de "Mel solo" y evidenciando claros efectos de sinergismo antihiperálgésico. Para tener un análisis completo fue incluido el efecto que por sí solo genera Pgb en la dosis de 0.3 mg/kg (◆).

Análisis de la CDR de efectos antihiperálgésicos.

La CDR obtenida con "Meloxicam solo" tiene la forma de la sigmoidea perfecta descrita para los fármacos en la literatura farmacológica clásica. Sin embargo, la CDR del Meloxicam en dosis pequeñas administrado simultáneamente con Pregabalina 0.3 mg/kg tiene una forma irregular y no

corresponde a una sigmoidea clásica. Pero esto es "normal" o suele suceder cuando se administran simultáneamente fármacos y se observan efectos de interacción, donde no se sigue una relación dosis-dependiente para generar efectos de
5 potenciación o de suma. Es decir, al producirse interacción de los fármacos, esa interacción no va aumentando a medida que aumentan las dosis en interacción, habiendo algunas proporciones de combinación que pueden generar potenciación, mientras que aumentando o disminuyendo dichas dosis de
10 fármacos en combinación se puede dar solo efecto de suma o incluso en algunos casos, pueden generarse efectos infra aditivos o de tipo antagonismo. Nuevamente remarcando esto, se sabe que para algunos fármacos, la asociación de dosis pequeñas puede producir potenciación o suma, mientras que la
15 asociación de dosis mayores de los mismos fármacos puede producir solo suma o ninguna interacción o no modificación del efecto original de uno solo de los fármacos, o incluso antagonismo (López-Muñoz, 1994; García-Hernández et al., 2007). Por otra parte, pueden aparecer CDR "irregulares" en
20 donde unas dosis en combinación pueden producir potenciación, mientras que la combinación de dosis menores o mayores pueden producir efectos mucho menores o de no interacción. Es por esto que se presenta la forma irregular en la CDR al interactuar Meloxicam con Pgb 0.3 mg/kg.

Análisis de la eficacia antihiperalgésica.

De la Fig. 49 de sinergismo de efectos antihiperalgésicos se pueden analizar algunos datos. Mientras Mel 0.3 mg/kg administrado individualmente produjo un efecto de 33.3 ± 6.2 ua, y Pgb 0.3 mg/kg individual produjo un efecto de 73.3 ± 14.4 ua, esa misma dosis de Mel (0.3 mg/kg) asociada a Pgb 0.3 produjo un efecto de 148.3 ± 10.9 ua. Lo que significa que con la combinación de dosis correcta de estos compuestos se pueden producir efectos de potenciación antihiperalgésica, empleando dosis pequeñas de ambos fármacos, lo cual puede incluso reducir la posibilidad de generar efectos adversos. También se debe resaltar que Meloxicam en dosis de 10 mg/kg produjo un efecto antihiperalgésico de 175.0 ± 15.3 ua, y ese mismo efecto se puede producir empleando la combinación de Mel 0.3 mg/kg + Pgb 0.3 mg/kg que produjo un efecto de 148.3 ± 10.9 ua. Es decir, es posible generar los mismos efectos que produce Meloxicam 10 mg/kg, empleando 33.3 veces menos (la dosis de Meloxicam pasa de 10 mg/kg a 0.3 mg/kg) dosis de Meloxicam combinándolo con una pequeña dosis de Pgb (0.3 mg/kg).

Es decir, dado que hay una interacción adecuada entre Meloxicam y Pregabalina, se puede aumentar o sumar la eficacia en combinación para tener mejores resultados, lo cual es útil terapéuticamente. La utilidad de este tipo de

estudios es precisamente, demostrar si es posible que se presente una interacción adecuada y positiva entre los compuestos en estudio, o si de plano, no existe alguna interacción que lleve a hacer inútil la asociación de ambos fármacos. Con esas pistas se debe analizar en clínica, ya que las dosis encontradas en preclínica no tienen una extrapolación directa a la clínica, pero si es importante en preclínica la pista de que vale la pena el análisis en clínica.

Recordemos que en clínica es importante que cuando se emplean combinaciones de fármacos se obtengan al menos efectos de suma, y si se potencian los efectos deseados mejor. Pero si empleando combinaciones, es posible bajar las dosis a administrar y obtener la máxima eficacia que antes solo era posible obtener empleando dosis mayores, eso es un buen resultado.

Análisis de la potencia antihiperalgésica.

Un análisis tradicional de potencia farmacológica no lo podemos hacer dado que no hay una sigmoidea clásica dada por las combinaciones, que permita determinar una DE_{50} de la combinación. Sin embargo, si podemos definir un efecto farmacológico antihiperalgésico fijo que se obtiene con Meloxicam solo y combinado y así determinar en ese punto de

efecto particular la potencia relativa. De tal manera que Meloxicam 10 mg/kg produce el mismo efecto que se alcanza con Meloxicam 0.3 mg/kg + Pregabalina 0.3 mg/kg, por lo que Meloxicam en combinación fue 33.3 veces más potente que cuando fue empleado Meloxicam solo. Aclarando que este dato de potencia relativa fue determinado a un efecto fijo de antihiperálgia de 160 ua.

Es muy claro que algunas dosis de la CDR de Mel se recorren a la izquierda cuando es asociado con Pgb, es decir, se requieren menores dosis de Mel asociado a Pgb para producir los mismos efectos que con Mel solo.

Otra aspecto importante es el hecho de que podemos detectar la importancia de combinar estos fármacos después de analizar varias proporciones de combinación y detectar la gama de resultados que pudieran generar, ya que de haber analizado solo una combinación (como en muchos artículos de investigación se hace, y no es lo más correcto), no tendríamos la certeza de haber seleccionado la mejor combinación o las dosis más correctas y podríamos haber caído en errores de concluir que la asociación de Mel + Pgb no genera interacción antihiperálgica.

Este importante comportamiento de interacción de efectos de la combinación se evidenció también al analizar los efectos antialodínicos después de tratamiento agudo. La Fig.

50 presenta la CDR de efectos antialodínicos de "Mel solo" y los efectos encontrados al administrar "Mel asociado a Pgb 0.3 mg/kg", y también se presenta el efecto puntual de Pgb 0.3. La CDR de "Mel solo" (■) muestra la sigmoidea característica obtenida con las dosis de 1.0, 3.2, 10.0 y 31.6 mg/kg po, alcanzando su eficacia máxima con dosis de 31.6 mg/kg. Mientras que la administración de las mismas dosis de Mel pero ahora conjuntamente con Pgb en dosis de 0.3 mg/kg, produjo mejores efectos con las dosis más pequeñas de Meloxicam (♦). También es incluido el efecto que por sí solo desarrolla Pgb 0.3 mg/kg (▲).

Con los resultados antialodínicos generados por la combinación, es posible hacer un análisis similar al que se hizo para efectos antihiperálgésicos. Nuevamente recordemos que las CDR de combinaciones no siguen la forma sigmoidea característica en farmacología, debido a que el tipo de interacción puede cambiar en la medida que cambian las proporciones de la combinación.

En cuanto a eficacia, la dosis de Mel 10 mg/kg produjo un efecto antialodínico de 52.2 ± 6.2 ua, mientras que con Mel 0.1 mg/kg + Pgb 0.3 mg/kg se produjo un efecto de 45.0 ± 5.5 ua. Es decir, se produjo el mismo efecto antialodínico; sin embargo, en la combinación se está empleando una dosis de Meloxicam 100 veces menor. Esto tiene ventajas terapéuticas,

ya que sabemos que producir la misma eficacia con menos dosis lleva también a la posibilidad de generar menos efectos adversos.

Además, también hubo cambio de potencia farmacológica con las combinaciones en cuanto a efectos antialodínicos determinados después de tratamiento agudo. Si nuevamente en forma arbitraria establecemos la comparación de potencia con las dosis de Meloxicam solo o combinado, necesarias para producir un efecto de 50 ua de efectos antialodínicos, entonces Meloxicam en combinación mostró una potencia 100 veces mayor que cuando es administrado Meloxicam solo para generar un efecto de 50 ua. Por lo tanto, Mel 0.1 asociado a Pgb 0.3 es 100 veces más potente que Mel solo (dosis de 10 mg/kg).

En el caso de los tratamientos crónicos con un total de 14 administraciones, sucede también interacción cuando es asociado Mel con Pgb. La Fig. 51 muestra las CDR de los efectos antihiperalgésicos después de tratamiento crónico, y la Fig. 52 muestra las CDR de los efectos antialodínicos después de tratamiento crónico tanto con Mel solo como con Mel asociado a Pgb 0.3 mg/kg. Nuevamente podemos observar fenómenos como los explicados anteriormente (en Figuras 49 y 50) en cuanto a la forma de las CDR de interacción, en cuanto a los cambios de eficacia, y en cuanto a los cambios de

potencia.

En cuanto a eficacia antihiperalgésica después de los tratamientos crónicos, se puede establecer que en tratamiento crónico con Meloxicam en dosis pequeñas, como Mel 0.3 mg/kg (ver Fig. 51) produjo como efecto antihiperalgésico 173.3 ± 23.1 ua, pero esta misma dosis aumentó su eficacia cuando fue combinado con Pgb 0.3 hasta producir 327.5 ± 35.0 ua. Nuevamente al recorrerse la CDR de la combinación a la izquierda, nos indica que la potencia antihiperalgésica aumentó con la combinación. Algo que limita la apreciación de utilidad de la combinación en estas condiciones es que Pgb 0.3 mg/kg sola, produjo un efecto de 296.7 ± 27.9 ua.

Un comportamiento similar en cuanto a CDR, eficacia y potencia fue detectado al analizar los efectos antialodínicos que produjo Mel solo y combinado con Pgb 0.3 mg/kg, administrados crónicamente en ratas con dolor neuropático (Fig. 52).

Dado que resulta sobresaliente en cuanto a efectos antialodínicos después de los tratamientos crónicos, se puede establecer que en tratamiento crónico dosis pequeñas como Mel 0.1 mg/kg (ver Fig. 53) produjo como efecto antialodínico 34.4 ± 12.3 ua, pero esta dosis aumentó su efecto cuando fue combinado con Pgb 0.3 hasta producir 106.4 ± 11.0 ua. Es decir, el efecto de Mel 0.1 en tratamiento crónico aumentó

309% al ser combinado con Pgb 0.3. Además ese mismo efecto lo podíamos obtener con Mel sólo, pero a dosis 100 veces mayor, ya que Mel 10 mg/kg crónico produjo como efecto 127.3 ± 19.4 ua (Ver Fig. 53). Adicionalmente, con estas combinaciones no
5 fueron detectados efectos tóxicos.

RESUMEN DE RESULTADOS.

En dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en rata (CCI),

10 1) Tanto Meloxicam como Pregabalina mostraron en administración aguda, eficacia antihiperálgésica como antialodínica.

2) En eficacia antihiperálgésica, Pregabalina resultó igual de eficaz que Meloxicam.

15 3) En eficacia antialodínica, Pregabalina resultó igual de eficaz que Meloxicam.

4) Comparando las CDR respectivas de efectos antihiperálgésicos y antialodínicos, Pregabalina fue más potente que Meloxicam. En efectos antihiperálgésicos y
20 empleando las DE_{50} : Pregabalina fue 4.3 veces más potente que Meloxicam, mientras que en efectos antialodínicos: Pregabalina fue 7.0 veces más potente que Meloxicam en rata por vía oral.

5) En administración aguda, con evaluación por 180 minutos

post-tratamiento, la asociación de Mel con Pgb mostró interacción, y algunas de las proporciones de combinación mostraron efectos de suma y otras de potenciación de actividad antihiperálgica y antialodínica en dolor neuropático.

6) En administración crónica (14 administraciones), los efectos globales de acción antihiperálgica de algunas combinaciones mostraron mejor efecto que cuando se administró Pgb, pero la mayoría de las combinaciones no mostró mejor efecto que el generado por Pgb.

7) En cuanto a efectos antialodínicos, en administración crónica (14 administraciones), los efectos globales de algunas combinaciones mostraron mejor efecto que cuando se administró Pgb solo. La eficacia de dosis pequeñas de Meloxicam aumentó.

8) En términos generales la asociación de Meloxicam + Pregabalina si evidencia potencial utilidad terapéutica en dolor neuropático, mostrando en algunas proporciones de combinación mejores efectos de potenciación que cuando son administrados algunos de los componentes de la combinación en forma individual.

9) La utilidad de este tipo de estudios es que brinda información de que Meloxicam y Pregabalina en proporciones determinadas de combinación puede tener una adecuada

interacción, y que por lo tanto, puede tener una interacción positiva en clínica, por lo que es necesario realizar los estudios correspondientes.

La presente invención incluye también la formulación de composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación sinérgica de Pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad terapéuticamente efectiva, y Meloxicam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, además de uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación farmacéutica sinérgica de la presente invención junto con los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables están formuladas para ser suministradas en una sola unidad de dosificación.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden estar formuladas para ser administradas por vía oral, enteral, parenteral, tópica, transdérmica, intranasal, oftálmica, o cualquier otra ruta de administración. Las vías de administración apropiadas para la presente invención, de manera preferente más no restrictiva, son la oral y parenteral.

Las formas farmacéuticas o unidades de dosificación

adecuadas para la presente invención, de manera ejemplificativa más no limitativa, son seleccionadas de capsulas, tabletas, comprimidos, polvos, granulados, liofilizados, gotas; soluciones, suspensiones o emulsiones
5 inyectables. Las formas farmacéuticas preferidas para la presente invención son cápsulas y tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención además pueden ser formuladas en formas farmacéuticas de liberación controlada o modificada (prolongada, retardada o
10 lenta).

Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en la presente invención, a modo de ejemplo más no limitados, son seleccionados del grupo que consiste de aglutinantes, solubilizantes, lubricantes, desintegrantes,
15 tensoactivos, granulantes, dispersantes, de recubrimiento, deslizantes, antiadherentes, adsorbentes, emulsificantes, disolventes, diluyentes, conservadores, saborizantes, edulcorantes, colorantes, y/o cualquier otro que sea necesario para la formulación de dichas composiciones
20 farmacéuticas.

Las formulaciones que contienen la combinación farmacéutica de la presente invención pueden incluir de forma ejemplificativa y no restringida, uno o más de los siguientes excipientes o vehículos: metilcelulosa, carboximetilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, almidones de maíz, papa y arroz; polivinilpirrolidona (PVP), alginato de sodio y potasio, propilenglicol (PEG), gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, goma de xantano, pectina, xilitol, sorbitol, maltitol; vitamina E polietilenglicol succinato, lauril sulfato sódico, pirrolidona, poloxamero, polisorbato, povidona, derivados de aceite de castor, hipromelosa, ciclodextrinas, lecitina; talco, estearatos de sodio, magnesio, calcio ó zinc, ácido esteárico, polietilenglicoles, acetato de sodio, estiarilfumarato, benzoato de sodio; crospovidona, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido algínico; fosfolípidos, cloruro de benzalconio, gliceril monooleato; carbonato de sodio, de magnesio o de calcio; chitosan, copovidona, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, maltodextrinas, óxidos de sodio, magnesio, zinc; dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio; hidróxido de aluminio, óxido de aluminio, kaolin, silicato de calcio; carbomero, monooleato de glicerilo, lanolina, ácido linoleico, trietanolamina; agua, alcohol (bencílico, etílico, isopropílico), solución isotónica salina, glicerina, monoetanolamina, aceites minerales y vegetales (maíz, castor, almendras, algodón, sésamo, soya, girasol), benzoato de bencilo, dipropilenglicol; lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol,

glucosa, fosfato dibásico y tribásico de calcio, fosfato de sodio, sulfato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, cloruro de sodio; sacarina, aspartame, maltosa, sucralosa, sucrosa, acesulfame potásico, inulina, fructosa; ácido
5 cítrico, ácido fumárico, metionina, glutamato monosódico, maltol, y/o cualquier otro excipiente o vehículo que sea necesario para la formulación de dichas composiciones farmacéuticas.

La presente invención puede también estar formulada en
10 un estuche o empaque seccionado adaptado para contener los principios activos en dos o más unidades de dosificación separadas, es decir, los fármacos pueden estar contenidos en formas farmacéuticas distintas, así un primer fármaco puede encontrarse por ejemplo, en una forma farmacéutica en
15 capsulas, y el segundo fármaco en otra forma farmacéutica diferente del primero, por ejemplo en solución inyectable.

En la presente invención, la dosificación empleada del principio activo Pregabalina o sus sales farmacéuticamente aceptables se encuentra en un rango de concentración de 12.5
20 mg. a 300 mg., preferentemente es administrada la cantidad terapéuticamente efectiva de 75 y 150 mg. en una única dosis diaria.

Asimismo, la dosificación utilizada en la presente invención del principio activo Meloxicam o sus sales

farmacéuticamente aceptables se encuentra en un rango de concentración de 5 mg. a 20 mg., preferentemente es administrada la cantidad terapéuticamente efectiva de 7.5 y 15 mg. en una única dosis diaria.

5 El efecto sinérgico manifestado con la combinación de la presente invención favorece su eficacia terapéutica y la disminución de dosis de los fármacos empleados con respecto a las dosis diarias conocidas cuando éstos son administrados individualmente, además de una reducción significativa de los
10 efectos adversos.

EJEMPLOS

Algunos ejemplos de la presente invención, considerados como ilustrativos más no limitativos, son los que a
15 continuación se describen.

EJEMPLO 1.

Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con polisorbato, manitol, celulosa
20 microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 2.

Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 15 mg de

Meloxicam fueron mezclados con aceite de castor, manitol, lactosa, estiarilfumarato y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 3.

5 Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con ciclodextrinas, almidón de maíz, lactosa, talco y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 4.

10 Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con poloxamero, manitol, almidón de maíz, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 5.

15 Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con ciclodextrinas, almidón de maíz, lactosa, talco y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 6.

20 Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con poloxamero, manitol, almidón de maíz, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 7.

Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con polisorbato, manitol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio
5 coloidal.

EJEMPLO 8.

Una combinación de 75 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con aceite de castor, manitol,
10 lactosa, estiarilfumarato y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 9.

Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con polisorbato, manitol, celulosa
15 microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 10.

Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con aceite de castor, manitol,
20 lactosa, estiarilfumarato y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 11.

Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 15 mg de

Meloxicam fueron mezclados con ciclodextrinas, almidón de maíz, lactosa, talco y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 12.

- 5 Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 15 mg de Meloxicam fueron mezclados con poloxamero, manitol, almidón de maíz, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 13.

- 10 Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con ciclodextrinas, almidón de maíz, lactosa, talco y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 14.

- 15 Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con poloxamero, manitol, almidón de maíz, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 15.

- 20 Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con polisorbato, manitol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

EJEMPLO 16.

Una combinación de 150 mg de Pregabalina y 7.5 mg de Meloxicam fueron mezclados con aceite de castor, manitol, lactosa, estiarilfumarato y dióxido de silicio coloidal.

5 La invención se ha descrito lo suficiente como para que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda reproducirla y conseguir los resultados que se refieren en la presente solicitud de patente. No obstante, cualquier persona capacitada en el
10 ámbito tecnológico que compete a la presente invención puede ser capaz de realizar modificaciones no descritas en ésta solicitud. Por lo tanto, si para la adaptación de dichas modificaciones en una combinación y/o composición farmacéutica determinada se necesita de la materia reclamada
15 en las siguientes reivindicaciones, dicha combinación y/o composición farmacéutica deberá ser incluida dentro del alcance de la invención que nos ocupa.