

**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA DEL ENANTIÓMERO ACTIVO
S-KETOROLACO Y GABAPENTINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
NEUROPÁTICO**

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica sinérgica de un
10 antiinflamatorio no esteroideo AINE, constituido por el enantiómero activo S-Ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) como lo es la Gabapentina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, los
15 cuales se administran con excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrados de forma oral. Dicha combinación está indicada para el control y tratamiento del dolor neuropático.

20 La combinación de los principios activos anteriormente mencionados produce un mayor efecto terapéutico cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia que cuando estos son administrados de forma independiente, generando beneficios; menor dosis

administrada, mayor efecto terapéutico y menores efectos adversos.

ANTECEDENTES

5 La Asociación Internacional del Estudio del Dolor en el
año 2011 definió el dolor neuropático como una afección
neurológica crónica causado por una lesión o enfermedad
del sistema nervioso. Dicho dolor se debe a una lesión o
mal funcionamiento del sistema nervioso, a un daño del
10 nervio en sí (u otra parte del sistema sensorial) y no a
una activación anormal de las vías nociceptores. El
mecanismo generador del dolor neuropático se presenta en
cualquier sitio a lo largo de las vías nociceptivas (las
vías que conducen la información de tipo doloroso), sin
15 estimular inicialmente a los nociceptores (los receptores
de dolor), a diferencia de lo que sucede con el dolor
nociceptivo o fisiológico.

El dolor neuropático, es un grave síndrome con gran
repercusión sobre el paciente. Una de las principales
20 causas de dolor neuropático es debido a la enfermedad
endocrina más frecuente: la Diabetes Mellitus.

El dolor neuropático es un síndrome doloroso complejo que
agrupa a numerosas enfermedades, mecanismos
fisiopatológicos, topografía y manifestaciones clínicas,

siendo muy frecuente en la práctica clínica (2-40% de la población). El dolor neuropático no existe como una entidad única, no se trata de un solo síntoma, ya que lo forman una variedad de síntomas sensoriales positivos con
5 mecanismos fisiopatológicos diferentes que los pacientes manifiestan como dolor ya que evocan una emoción negativa. En un mismo paciente puede coexistir más de un síntoma que será debido a más de un mecanismo diferente, de la misma forma pacientes que presentan los mismos
10 síntomas responden de un modo diferente al mismo tratamiento, sin que sepamos predecir que pacientes van a responder a un determinado tratamiento.

El dolor neuropático se debe a un daño o lesión en el sistema nervioso central o periférico, como un dolor
15 espontáneo, manifestando una hipersensibilidad al dolor, con signos y síntomas que pueden o no, guardar relación con el sitio lesionado, lo cual hace difícil su diagnóstico y tratamiento. Este dolor afecta a millones de personas en todo el mundo, aunque no existen registros
20 precisos, debido a la diversidad de condiciones asociadas, por lo que su etiología es muy variada. Clínicamente, es caracterizado dependiendo de su origen, por dolor continuo o paroxístico, punzante, lancinante o quemante, con sensaciones anormales de percepción del

dolor referida como alodinia (respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo) e hiperalgesia (respuesta dolorosa exagerada ante a un estímulo ligeramente nocivo). El dolor neuropático puede producirse en diversas enfermedades traumáticas, como daño en la médula espinal, compresión de nervios y dolor del miembro fantasma, en enfermedades como diabetes, cáncer, infección por herpes zoster, e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), por mencionar algunas, entre otras causas.

10 Durante el inicio, desarrollo y permanencia de este tipo de dolor, están relacionados los mecanismos periféricos y centrales.

Se encontró una prevalencia de dolor crónico de 33.9% en adultos mayores de 18 años, el 2.5% de los casos correspondieron a dolor neuropático, en un estudio realizado en Manizales. Además, un estudio nacional realizado entre 2004 y 2005 reporta una frecuencia de dolor neuropático de 33% entre todos los tipos de dolor, siendo la neuralgia postherpética el tipo de dolor más

15 frecuente en mayores de 60 años. Los autores Cifuentes y López en el año 2006 reportaron a partir de una cohorte colombiana la siguiente distribución porcentual por etiología del dolor al inicio del estudio: radiculopatía: 43%, neuropatías: 23%, y otros tipos de dolor (esclerosis

20

múltiple, dolor del miembro fantasma, lesión cervical y dolor por fractura): 34%.

Sea cual sea la etiología del dolor neuropático (postherpética, traumático, diabético, quirúrgico, etc.),

5 se producen una serie de cambios en las vías aferentes nociceptivas, que incluyen alteraciones en la despolarización, en la liberación de neurotransmisores (tanto de forma inmediata como a largo plazo) y en la reorganización de las sinapsis en el centro.

10 Alteraciones en la despolarización: Cuando se produce una lesión inflamatoria en los tejidos que albergan receptores nerviosos del dolor se liberan bradicininas, histamina y serotonina. Estos agentes influyen en la transcripción genética neuronal seleccionando canales de

15 Na⁺ hiperexcitables, lo que provoca potenciales de acción espontáneos. Además, en algunos estudios se sugiere que, a consecuencia de alteraciones axonales (traumáticas, quirúrgicas, etc.), se produce un incremento en la expresión de genes que codifican canales de Na⁺ en el

20 cuerpo neuronal y en las dendritas de motoneuronas y de neuronas sensitivas, lo que induce a la hiperexcitabilidad.

Algunos proponen, además, que la selección de un tipo de canales de Na⁺ se debe, posiblemente, a que las rupturas

axonales producen alteraciones en los niveles de factor de crecimiento neuronal circulante en los axones. Todos estos cambios contribuyen a disminuir el umbral doloroso de los nociceptores y crean un aumento de la señal para
5 pequeños estímulos, mecanismo que se conoce como sensibilización periférica.

Alteraciones en la liberación de neurotransmisores:
Cuando el estímulo, producido por potenciales de acción ectópicos o de alta frecuencia e intensidad, llega a la
10 asta dorsal de la médula, se liberan neurotransmisores excitadores, como la sustancia P y el glutamato. La sustancia P, que se libera por trenes de impulsos de alta frecuencia, activa receptores específicos NK1 y NK2 que se han relacionado con la hiperalgesia. Por otro lado, el
15 glutamato liberado por este tipo de potenciales anómalos actúa sobre los receptores AMPA y kaínico que permite la entrada de Na^+ . Éste impide que el Mg^{++} bloquee el canal del Ca^{++} NMDA y, de esta manera, entra continuamente Ca^{++} en la neurona, lo que produce una despolarización
20 mantenida y un aumento de la excitabilidad. Por este mecanismo, las descargas repetidas de las fibras C, originadas a partir de las alteraciones de los canales de Na^+ , producen despolarización mantenida o sensibilización central, de modo que disminuye el umbral doloroso y, ante

pequeños estímulos periféricos, se producen amplias descargas centrales que se prolongan más tiempo que las despolarizaciones dependientes del Na^+ .

Pero la entrada de Ca^{++} en la neurona permite, además, la
5 activación de algunas proteincinasas dependientes de Ca^{++} , que actúan como segundos mensajeros (proteincinasa A, proteincinasa C, GMP cíclico dependiente de proteincinasa, óxido nítrico). Después de la activación, las proteincinasas pueden fosforilar varios sustratos
10 proteicos, como los canales iónicos, los receptores de membrana y otras enzimas que perpetúan la despolarización. Por último, todos estos cambios influyen en la transcripción genética, de tal modo que se seleccionan genes de canales iónicos con el umbral más
15 bajo. Todos estos cambios influyen a largo plazo en los pacientes y contribuyen a la cronificación del dolor.

Plasticidad neuronal y reorganización de las sinapsis: La alodinia es un complejo proceso que incluye simultáneamente la alteración en las terminaciones
20 nociceptivas y la sensibilización central descritas anteriormente. Además, para que los estímulos inicialmente no dolorosos sean percibidos como tales, debe haber dos mecanismos adicionales: a) Reorganización central de las vías aferentes, y b) Pérdida de los

mecanismos inhibitorios. En la que la Reorganización central de las vías aferentes, en condiciones normales, la lámina II de la asta posterior de la médula recibe la inervación de fibras C. Sin embargo, en la alodinia, las

5 fibras Ab encargadas de transmitir impulsos táctiles también llegan a esta zona espinal y, por tanto, los estímulos no dolorosos pueden sentirse como dolorosos. Cuando se produce una sensibilización periférica y los trenes de impulsos de alta intensidad y frecuencia llegan

10 a la espina dorsal, se producen nuevas conexiones dendríticas y apoptosis neuronal específica. Junto con la reorganización neuronal de la asta posterior de la médula, se producen otros cambios a lo largo de toda la vía nociceptiva que, actualmente, están empezando a

15 comprenderse. Así, cuando se estimula la región ventrocaudal talámica en pacientes con dolor neuropático, la sensación que se percibe es dolorosa, mientras que, si se realiza la misma estimulación en pacientes sin este tipo de dolor, la sensación que se percibe es térmica.

20 Estos hallazgos sugieren que en el dolor neuropático existe también reorganización talámica. Otros estudios demuestran que desde el punto de vista cortical también se producen cambios en las conexiones de las vías nociceptivas. Al analizar mediante técnicas de imagen el

metabolismo neuronal (PET) se aprecia que, en pacientes con dolor neuropático, se produce una expansión de la zona de representación cortical del dolor, por lo que, de este modo, los estímulos nociceptivos afectan a amplias
5 zonas corticales de integración, y contribuyen así a una mayor alteración de la afectividad del individuo. En tanto para la Pérdida de los mecanismos inhibitorios, las sinapsis inhibitorias de la vía nociceptiva actúan en la médula espinal mediante interneuronas y a través de las
10 vías descendentes superiores. Se ha demostrado que, en las lesiones periféricas de las fibras C, disminuyen los niveles de GABA de las interneuronas inhibitoras espinales.

Además, en la alodinia hay una disminución de serotonina
15 y de noradrenalina en las neuronas inhibitorias descendentes. De este modo hay una selección de receptores AMPA/káinicos y, en consecuencia, el estímulo excitatorio se conduce y se amplifica hacia estructuras nerviosas superiores.

20 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Independientemente de la etiología del dolor, todos los pacientes refieren los mismos síntomas, que deben ser reconocidos específicamente para enfocar de manera adecuada el tratamiento:

1. Parestesias y disestesias. Se producen por descargas ectópicas (axonales) de fibras Ab que facilitan la entrada excesiva de Na^+ a través de los canales dependientes de voltaje.

5 2. Dolor ardiente continuo. Se produce por los tres mecanismos descritos anteriormente: a) sensibilización periférica; b) impulsos ectópicos de fibras C como consecuencia de la entrada de Na^+ por canales voltaje dependientes, y c) pérdida de los mecanismos inhibitorios
10 con disminución de serotonina y de GABA.

3. Dolor paroxístico o lancinante. Se debe a la activación de canales de Na^+ voltaje dependiente en focos ectópicos de fibras C.

Además de la sintomatología derivada directamente del
15 dolor, se asocian otros trastornos que pueden influir de manera decisiva en la actitud terapéutica y en su éxito:

1. Alteraciones del sueño. Es indudable que los pacientes con dolor crónico tienen alteraciones del sueño. Sin embargo, hasta hace poco tiempo no se había estudiado la
20 repercusión del dolor en las diferentes fases del sueño.

Durante la etapa de ondas lentas se produce una entrada masiva de Ca^{++} en las neuronas talámicas y corticales, que se relacionaron inicialmente con cambios en la expresión genética. Pero en estudios recientes se ha

comprobado que la expresión de genes que influyen en la plasticidad neuronal (desarrollo de nuevas conexiones) se induce principalmente durante la vigilia.

Además, durante el inicio del sueño se produce una
5 desaferentización de los impulsos nociceptivos. En
pacientes con dolor crónico se pierde calidad en el
sueño, pérdida que se relaciona con una intensidad mayor
en el dolor. Por ejemplo, en las personas con
fibromialgia aumenta la duración de la fase I del sueño y
10 se reduce la de las otras fases del mismo.

2. Trastornos psicológicos. Se ha sugerido que el dolor
asociado con el daño tisular o neurológico puede producir
cambios emocionales y que los factores psicológicos,
incluso en ausencia de daño físico, pueden producir dolor
15 crónico. La asociación repetitiva de estímulos dolorosos
con estímulos inocuos hace que se desarrolle una
sensación dolorosa en los estímulos inicialmente no
dolorosos, probablemente por reorganización neuronal
cortical. En consecuencia, para el tratamiento adecuado
20 del dolor es necesario investigar las alteraciones
psicológicas que le pueden acompañar y que contribuyen a
la vivencia global de la sensación dolorosa.

En resumen, la mayoría de los síntomas asociados al dolor
neuropático se explican por alteraciones en la

transmisión del impulso nervioso debidas a modificaciones en la permeabilidad de los canales iónicos, en la liberación de neurotransmisores y en la reorganización central de las fibras nerviosas. Sin embargo, es

5 importante destacar que la reorganización cortical hace que lesiones semejantes en distintos pacientes produzcan vivencias totalmente diferentes del dolor, por lo que aspectos como el sueño y las alteraciones psicológicas, deberán ser consideradas siempre.

10 Debido a su etiología tan diversa y al mecanismo fisiopatológico que lo subyace, la gran mayoría de analgésicos comunes no generan una respuesta eficaz ante este tipo de dolor. Por lo tanto, el tratamiento del dolor neuropático hoy día constituye un reto para los

15 especialistas. Se han proporcionado propuestas basadas en evidencias y recomendaciones específicas para el tratamiento del dolor neuropático que incluyen lidocaína tópica, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, mezclas de inhibidores de la recaptura de serotonina-

20 norepinefrina, opioides y tramadol, de los cuales, los anticonvulsivantes, los antidepresivos y los opioides se han propuesto como fármacos de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático, lo anterior con base en estudios clínicos controlados y aleatorizados. Sin

embargo, a veces la utilidad de estos fármacos puede ser limitada por una eficacia incompleta y los efectos adversos que producen. Por lo cual, aún hay una necesidad considerable por explorar modalidades de tratamiento para

5 el dolor, que planteen el uso de fármacos analgésicos eficaces y seguros (con mínimos efectos adversos). Dicho lo anterior se han propuesto asociaciones que contienen dos diferentes analgésicos o un analgésico con otras clases de fármacos adyuvantes en un intento por producir

10 el máximo efecto analgésico y disminuir los efectos indeseados para un mejor tratamiento del dolor neuropático. En el tratamiento clínico del dolor neuropático, actualmente se emplea gabapentina; sin embargo, cuando el alivio del dolor es incompleto con

15 gabapentina, se han recomendado adicionar un segundo agente analgésico, el cual puede ser un opioide o un analgésico anti-inflamatorio no esteroideo (AINE's).

Los objetivos del tratamiento del dolor neuropático consisten en eliminar completamente el dolor o reducirlo,

20 en periodos muy cortos de tiempo, mejorar la funcionalidad del paciente y su calidad de vida.

La gabapentina es un análogo del ácido g-aminobutírico (GABA), un fármaco desarrollado inicialmente para facilitar la transmisión inhibitoria y frenar la

actividad comicial. Paradójicamente, los estudios farmacológicos revelaron que se comportaba como un potente agente antiepiléptico a pesar de que carecía de la mayoría de sus esperadas acciones sobre el GABA:

5 aunque podía aumentar su síntesis y liberación, no se unía a los receptores GABAA o GABAB, no afectaba al metabolismo ni a la recaptación del GABA endógeno y, lo más importante, sus acciones no se bloqueaban por antagonistas selectivos de ambos tipos de receptores. De

10 dichos resultados, parecía evidente negar que la acción de la gabapentina en las vías gabaérgica pudiera ser responsable de sus efectos analgésicos. Sin embargo, algunos estudios y resultados matizan esta conclusión. Así, los autores Ng y cols.; han descrito que la

15 gabapentina es un agonista del heterodímero GABAB $\alpha 1$ - $\alpha 2$ que se encuentra acoplado a un subtipo de canal de potasio denominado Kir 3,1/3,2. La consecuencia de esta acción de la gabapentina sería una hiperpolarización nerviosa con una disminución de la actividad

20 bioeléctrica. Otro estudio realizado en voluntarios sanos ha mostrado que la gabapentina aumenta de forma aguda y crónica el contenido cerebral de GABA, probablemente mediante la liberación no vesicular de este neurotransmisor.

Una segunda posibilidad es que la gabapentina actúe impidiendo la activación de los receptores para el glutamato, especialmente el NMDA, por acciones directas o indirectas. Estos receptores son estructuras complejas y, por ejemplo, puede actuarse farmacológicamente sobre el lugar de unión del agonista (glutamato), el canal iónico asociado o el lugar de unión de la glicina. La gabapentina no actúa sobre los dos primeros, pero existen algunos estudios indirectos que indican que sí podría hacerlo sobre el tercero, ya que sus efectos son revertidos por la administración de D-serina, un agonista del lugar de fijación de la glicina. El resultado esperable de tal interacción sería una disminución en la activación de tales receptores por el glutamato. Adicionalmente, estudios electrofisiológicos han mostrado cómo la gabapentina puede reducir incluso la liberación de glutamato en el asta posterior de la médula espinal. Los autores Gu y Huang han sugerido que la gabapentina ejerce su acción sobre los receptores NMDA de una manera selectiva y dependiente, ya que no ejerce ninguna acción sobre la activación de los receptores NMDA en condiciones normales, pero ésta sí aparece cuando las células presentan un alto contenido de protein-cinasa C (PKC). La concentración intracelular de PKC aumenta en respuesta a

la activación mantenida de los receptores NMDA, como sucedería tras una lesión nerviosa que cursa con manifestaciones clínicas de hiperalgesia y alodinia.

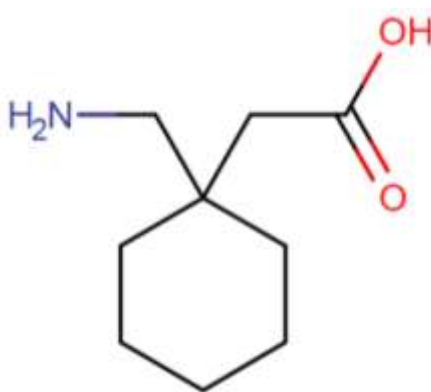
Pero quizá, el mecanismo de acción más peculiar de la
5 gabapentina es la unión a un lugar específico, la subunidad $\alpha_2\delta$, presente en todos los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) que se han estudiado hasta hoy. El papel fisiológico de esta subunidad es aumentar la expresión funcional de los complejos de los canales de
10 calcio. En la actualidad se han caracterizado tres subunidades distintas, llamadas $\alpha_2\delta$ -1, $\alpha_2\delta$ -2 y $\alpha_2\delta$ -3, pero la gabapentina se une sólo a las dos primeras, especialmente a la $\alpha_2\delta$ -1. Así, al fijarse a la subunidad $\alpha_2\delta$, la gabapentina bloquea la entrada de calcio a través
15 de los canales de calcio presinápticos, especialmente los P y Q, pero también los L. De esta manera, se inhibiría la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del sistema nervioso central. Sin embargo, no existe unanimidad en considerar esta acción como la que
20 justificaría el efecto analgésico de la gabapentina, ya que para algunos autores la dosis necesaria para bloquear tales canales es mucho mayor de la eficaz en el ámbito clínico. La respuesta a esta contradicción quizá sería el hecho de que la gabapentina actuaría más eficazmente

cuando existe una actividad nerviosa excesiva, como sucedería en la epilepsia y en el dolor neuropático.

La gabapentina es el compuesto:

Ácido 1-(Aminometil)ciclohexaneacético

5 Representado por la fórmula (11):



(11)

Descrita por primera vez en la patente norteamericana US 4,024,175 para el tratamiento de ciertas formas de epilepsia, ataques de desmayo, hipocinesia y traumatismos craneales. También provocan una mejora de las funciones cerebrales. En consecuencia, también son especialmente útiles para el tratamiento de pacientes geriátricos.

La gabapentina ejerce acciones farmacológicas en diferentes estructuras que participan en la transmisión nociceptiva. Probablemente, el efecto analgésico en el dolor neuropático es consecuencia de tal multiplicidad, necesaria para alcanzar su conocida eficacia clínica. Además de sus acciones sobre la transmisión excitatoria

por glutamato e inhibitoria por GABA, su unión a canales de calcio y la activación de canales de potasio puede tener un papel relevante en la disminución de la hiperexcitabilidad presente en las condiciones clínicas en que es utilizada.

En relación a los anti-inflamatorios no esteroideos, el ketorolaco racémico es un fármaco perteneciente a esta familia AINE el cual, es eficaz en la clínica como analgésico en el tratamiento del dolor posquirúrgico.

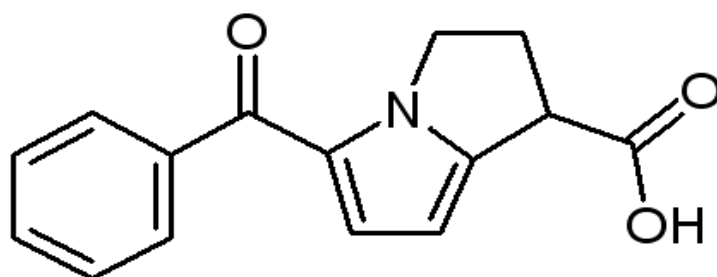
Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) se utilizan comúnmente en el tratamiento de la inflamación y el dolor agudos y crónicos. Estos fármacos AINE ácidos actúan como ligandos para una amplia gama de proteínas enzimáticas y no enzimáticas. Aunque varias de estas interacciones pueden ser de importancia biológica, generalmente los AINE's ejercen la mayor parte de sus efectos farmacológicos y toxicológicos por inhibición específica de la unión del ácido araquidónico a COX, evitando así la producción de prostaglandinas proinflamatorias tales como prostaglandina E2 (PGE2). Incluyendo la correlación entre la inhibición de la síntesis de prostaglandinas in vitro o ex vivo y los efectos antiinflamatorios y analgésicos in vivo. Los efectos secundarios más significativos de los AINE's son

ulcerogenicidad y nefrotoxicidad. En general, todos los AINE's utilizados actualmente inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. Sin embargo, hay indicios de que la actividad antiinflamatoria de los AINE's puede depender de la inhibición de la COX-2. Una indicación es el reciente descubrimiento de inhibidores selectivos de la COX-2 que exhiben actividad antiinflamatoria con bajo efecto ulcerogénico en animales. Una segunda indicación es la expresión de COX-2 selectivamente en sitios de inflamación. Por lo tanto, la inhibición de la COX-2 puede explicar en parte la utilidad terapéutica de los AINE's, mientras que la inhibición de la COX-1 puede ser responsable de algunos efectos secundarios, tales como daño gástrico y renal.

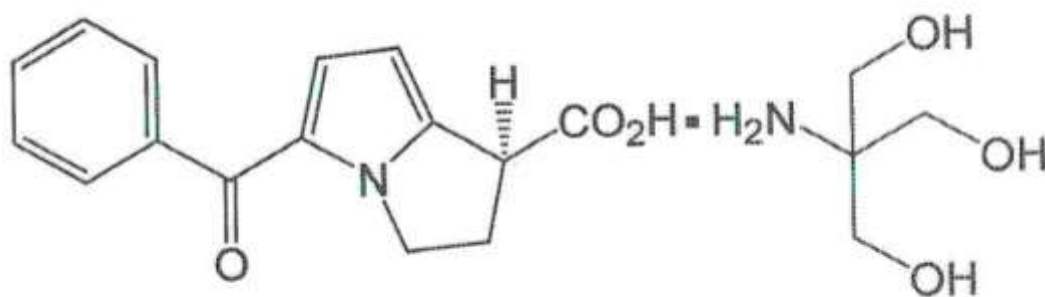
Los AINE's, incluyendo derivados de ácido 2-arilpropiónico, son compuestos quirales y existen en dos formas enantioméricas. El cetoprofeno, el cetoerolaco y el flurbiprofeno son representativos de los AINE's quirales y se utilizan ampliamente en agentes terapéuticos como agentes antiinflamatorios y analgésicos como racematos. Se ha documentado en estudios in vitro que los enantiómeros de AINE's quirales pueden diferir en su comportamiento farmacodinámico, es decir, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se ha demostrado que

la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINEs es predominantemente, si no exclusivamente, debido al enantiómero de configuración S.

La estructura química de la sal racémica del Ketorolaco,
5 es la siguiente:



Mientras que la estructura química del nuevo compuesto químico S-(-)-Ketorolaco Trometamina, es:



10

Y su nomenclatura es:

- S-(-)-5benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 2-amino-2-hidroximetil-1,3 propanediol

15 (1:1)

Sal del ácido S-(-)-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico con 2-Amino-2-hidroximetil-1,3-propanediol (1:1)

La interacción enantioselectiva de ácidos arilalcanoicos quirales con prostaglandina sintasa se han utilizado para investigar los mecanismos catalíticos y la estructura de la enzima. La estructura cristalina de rayos X ha llevado a la identificación del sitio activo de ciclooxigenasa como un canal hidrófobo, que es también el sitio de unión de los AINE. Estos estudios apoyaron la diferente capacidad de los enantiómeros de AINE's quirales para inhibir la actividad de las enzimas COX. Se ha utilizado una amplia gama de sistemas de ensayo in vivo para evaluar las propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y toxicológicas de las formas enantioméricas y racémicas. Para la mayoría de los AINE's quirales, se ha demostrado que la actividad in vivo reside principalmente con el enantiómero S, con patrón de enantioselectividad y con inhibición de las enzimas COX. Se ha demostrado con estudios preclínicos, la eficacia antinociceptiva de morfina y GABA, administrados en forma individual en el tratamiento del dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en rata (CCI), y ya se ha determinado el efecto de la

combinación de estos fármacos en dolor neuropático por CCI. También han sido reportados resultados preclínicos que establecen que gabapentina en administración simultánea con un analgésico AINE's (naproxen) pueden
5 interactuar en forma aditiva o sinérgica en caso de hiperalgesia térmica.

El dolor neuropático es un reto para tratar, y muchos pacientes tienen dolor que es refractario a tratamientos existentes. En estudios clínicos aleatorizados (RCTs) que
10 han examinado la farmacoterapia, no más de la mitad de los pacientes experimentan un alivio de dolor clínicamente significativo, que es casi siempre un alivio parcial pero no completo. Además, los pacientes frecuentemente experimentan efectos adversos agobiantes y
15 como consecuencia muchas veces no son capaces de tolerar el tratamiento. Los resultados de RCTs han mostrado que los pacientes continúan teniendo, en promedio, dolor de gravedad moderada a pesar de tomar medicamentos prescritos para su dolor.

20 Aunque cada agente analgésico tiene sus ventajas y desventajas al compararlo con otros, no existe un analgésico perfecto y ningún analgésico por sí solo, puede tratar todos los tipos de dolor. Por lo tanto, la terapia del dolor se podría mejorar bajo ciertas

condiciones con el uso de una combinación de analgésicos. Una combinación es más efectiva cuando los agentes individuales actúan a través de diferentes mecanismos farmacológicos, así como en diversos sitios de acción, y
5 actuando sinérgicamente. Debido a la activación de múltiples vías inhibitorias del dolor, la combinación de analgésicos podría proveer mayor eficacia analgésica para un amplio espectro de dolor y también podría reducir los efectos adversos. En términos de seguridad, usando dosis
10 mínimas de cada analgésico en una combinación, se puede obtener una menor incidencia de eventos adversos individuales. En este sentido, en la clínica se han recomendado las combinaciones de analgésicos para pacientes ancianos y pacientes con tratamientos crónicos,
15 respectivamente. Dados los múltiples mecanismos involucrados en la percepción del dolor, la terapia combinada con analgésicos ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ha sido bien aceptada por médicos expertos en el manejo del dolor.
20 Por lo tanto, es necesario un tratamiento eficaz que proporcione el efecto analgésico periférico y neuropático con menor dosis de la comúnmente usada, en menor tiempo y con menos efectos adversos. Por lo que la presente invención comprende la combinación de S-Ketorolaco

trometamina y gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático.

El ketorolaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas, con moderada acción
5 antiinflamatoria y antipirética. La administración oral de 10 a 30 mg de ketorolaco es considerada como la dosis convencional para alivio de dolor.

Los eventos adversos más frecuentes con Ketorolaco están relacionados directamente con los efectos sobre el tracto
10 gastrointestinal y sobre la función renal o hematológica, Inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar a la formación de úlceras gástricas.

La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de
15 úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso
20 actualmente autorizadas.

El enantiómero S (-) es el más activo, se ha determinado que el enantiómero S de la mezcla racémica es el que básicamente posee la actividad analgésica, siendo casi el doble que el de la forma racémica y alrededor de 60 veces

más potente lo que permite reducir la dosis hasta el 50% y reducir así el riesgo de efectos secundarios severos que se presentan por el consumo crónico de los medicamentos basados en la actual sal racémica de
5 Ketorolaco.

Entre los fármacos derivados de tipo GABA, la gabapentina es un fármaco cuyo empleo originalmente fue para el tratamiento de la epilepsia. En la actualidad, la gabapentina se usa ampliamente para aliviar el dolor,
10 especialmente el dolor neuropático. La gabapentina es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, tiene un perfil de efectos secundarios relativamente leve y pasa a través del cuerpo sin metabolizar.

La biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional
15 a la dosis: a medida que las dosis aumentan, la biodisponibilidad disminuye. Con las dosis de 900 mg/día repartidos en 3 administraciones, la biodisponibilidad alcanza el 60% disminuyendo hasta el 27% con las dosis de 4.800 mg/día. La administración de la gabapentina con la
20 comida aumenta ligeramente su absorción. La gabapentina se une muy poco a las proteínas del plasma (3%) siendo su volumen aparente de distribución después de una dosis de 150 mg intravenosos de 58 ± 6 L. En los pacientes con epilepsia, las concentraciones del fármaco en el líquido

cefalorraquídeo son aproximadamente el 20% de las concentraciones en el plasma. La gabapentina no se metaboliza apreciablemente y se elimina por excreción renal. La semi-vida de eliminación es de 5 a 7 horas y no es afectada cuando se administran dosis múltiples. Tanto el aclaramiento plasmático como el renal son proporcionales al aclaramiento de creatinina. La eliminación de la gabapentina es menor en los enfermos con disfunción renal y en los ancianos.

10 La gabapentina se elimina en la hemodiálisis, por lo que en estos pacientes y en los pacientes con insuficiencia renal, se requieren reajustes en las dosis.

La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de un AINE y un derivado GABA, más específicamente la combinación de S-Ketorolaco trometamina con Gabapentina. Combinación capaz de tratar el dolor neuropático.

En el estado de la técnica la patente US6,569,463 describe composiciones farmacéuticas sólidas para la administración mejorada de una amplia variedad de ingredientes farmacéuticos activos contenidos en la misma o administrados por separado, en la que dichas composiciones farmacéuticas incluyen un vehículo sólido y

este contiene un sustrato y un recubrimiento de encapsulación en el que dicho recubrimiento puede incluir diferentes combinaciones de ingredientes activos, tensoactivos hidrófilos, tensoactivos lipófilos y triglicéridos, en el que los ingredientes activos se seleccionan de gabapentina, ketorolaco entre otros compuestos los cuales tienen una solubilidad acuosa intrínseca de menos de aproximadamente 1mg/mL; la patente US6,720,001 describe emulsiones farmacéuticas de aceite en agua para la administración de ingredientes activos polifuncionales seleccionado de gabapentina, ketorolaco entre otros compuestos. Las emulsiones incluyen una fase acuosa, un emulsionante y una fase oleosa, en donde la fase oleosa incluye un triglicérido estructurado que está sustancialmente libre de triglicéridos que tienen tres restos de ácido graso de C6-C12, o una combinación de un triglicérido de cadena larga y un modificador de polaridad que potencia la polaridad; la patente US6,923,988 describe vehículos sólidos para una mejor administración de composiciones farmacéuticas que comprenden gabapentina, ketorolaco entre otros compuestos, invención que tiene relación con la patente US6,720,001; la patente US7,070,765 describe el suministro de ésteres de fármaco a través de aerosoles

mediante inhalación, en donde el método comprende a) calentar un recubrimiento de un éster de fármaco seleccionado de gabapentina, ketorolaco entre otros fármacos, sobre un soporte sólido, para formar un vapor;

5 y, b) hacer pasar aire a través del vapor calentado para producir partículas de aerosol que tienen menos del 10% de producto de degradación del éster del fármaco en peso y un MMAD de menos de 5 micrómetros, además se proporciona un kit para administrar el éster de fármaco

10 que comprende: a) un recubrimiento delgado de una composición de éster de fármaco y b) un dispositivo para dispensar dicho revestimiento delgado como un aerosol de condensación; la patente US7,815,936 describe una composición farmacéutica que comprende dióxido de silicio

15 producido pirogénicamente granular, que tiene volúmenes vacíos, y al menos un ingrediente activo farmacéutico seleccionado de gabapentina, ketorolaco entre otros compuestos, en el que el dióxido de silicio granular tiene meso y macroporos, un diámetro medio de partícula

20 de 10 a 120 μm y una BET con superficie de 40 a 400 m^2/g , determinación según DIN 66 131 usando nitrógeno, donde los mesoporos representan del 10 al 80% del volumen total y la distribución del tamaño de partícula del material granular es de 80% vol. mayor que 8 μm y 80% menor que 96

um y la proporción de poros menores que 5 µm es como máximo 5% referida al volumen total de poro y la composición farmacéutica comprende además una sustancia farmacéutica auxiliar; la patente US8,377,994 describe una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado de gabapentina, ketorolaco entre otros compuestos e intermedios similares, dicha composición se prepara mediante el proceso de desaireación o descompresión del dióxido de silicio producido pirogénicamente: comprimir el dióxido de silicio producido pirogénicamente mediante compactación por rodillos para formar intermedios con una densidad compactada de 185 a 700 g/L; rompiendo los intermedios; opcionalmente clasificar o tamizar los intermedios; y combinarlos con el ingrediente farmacéuticamente activo.

La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de gabapentina con S-Ketorolaco trometamina, no reportada en el estado de la técnica. La ventaja potencial de utilizar la terapia de dicha combinación es que los efectos analgésicos pueden ser maximizados, mientras que la incidencia de efectos adversos es minimizada.

Con el uso de esta combinación de medicamentos, se ofrece un sinergismo analgésico, lo que permite una reducción en las dosis requeridas y una disminución de efectos adversos.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

Ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor neuropático, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los

5 pacientes. Lo anterior se lleva a cabo mediante la estrategia de reevaluar una droga racémica como lo es el ketorolaco (AINE) y separar la parte beneficiosa la cual es el enantiómero S para obtener un compuesto de isómero único, puro y con un mejor índice terapéutico que la

10 mezcla formulada como racemato. La utilidad de la combinación de la gabapentina con el enantiómero activo S-Ketorolaco trometamina genera interacción sinérgica, incrementándose su potencia terapéutica, inicio de acción y reducción de eventos adversos.

15 La combinación de dichos principios activos da como resultado una mayor potencia farmacológica, donde basados en el S-Ketorolaco trometamina este es 3.3 veces más potente que rac-Ketorolaco, y 1037 veces más potente que AA, y que en combinación con la gabapentina mejoran la

20 terapéutica ofreciendo beneficios como lo son: administración de menores concentraciones de los principios activos que cuando son administrados por separado, mayor efectividad y mayor potencia terapéutica, además de disminuir significativamente la probabilidad de

efectos colaterales que pueden presentarse cuando se administran de manera independiente en comparación cuando estos se administran por separado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Prueba de Von Frey de CCI-VEH y SHAM.

Figura 2. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de Gbp con la prueba de Von Frey en ratas
5 con lesión por constricción crónica.

Figura 3. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de S-Ketorolaco (S-Ket) con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica.

Figura 4. Cursos temporales de la combinación (S-Ket
10 31.6 mg/Kg + Gbp 31.6 mg/Kg).

Figura 5. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de gabapentina (Gbp) con la prueba de alodinia fría (con acetona) en ratas con lesión por constricción crónica.

Figura 6. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de
15 S-Ketorolaco (S-Ket) con la prueba de alodinia fría (con acetona) en ratas con lesión por constricción crónica.

Figura 7. Cursos temporales (CT) de la combinación que mostró el más alto efecto anti-alodínico.

Figura 8. CDR de efectos deseados (antialodinia) y de
20 efectos tóxicos (muerte) a 72 h post-tratamiento con S-Ketorolaco + gabapentina 31.6 mg/kg. La flecha señala el Margen de Seguridad de la combinación a 72 h.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se tiene conocimiento que el manejo del dolor neuropático es complejo y la respuesta a los tratamientos existentes es insuficiente, incluso con los medicamentos
5 establecidos con base a recomendaciones de consenso, la eficacia es impredecible, la dosificación puede ser complicada y los efectos adversos son comunes. En la presente invención, se ha demostrado con pruebas preclínicas, que la novedosa combinación de gabapentina
10 con S-Ketorolaco trometamina en dosificaciones particulares, manifiesta un inesperado y fuerte efecto terapéutico sinérgico en el tratamiento del dolor neuropático; motivo por el cual la presente invención tiene como objetivo principal el desarrollo de una
15 composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente anticonvulsivante análogo del neurotransmisor ácido gammaminobutírico (GABA) como Gabapentina y el enantiómero activo S-(-)-Ketorolaco Trometamina antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de
20 frecuencia usado como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Dicha combinación se encuentra formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables,

misma que está indicada para el control y tratamiento del dolor neuropático.

El S-ketorolaco trometamina es un analgésico que ejerce su acción a través de la inhibición de las enzimas
5 ciclooxigenasas, impidiendo la síntesis de prostaglandinas. Esta sal está constituida por el enantiómero S (-) que es el más activo, siendo 75 veces más activo que la forma R (-) por lo que permite disminuir la dosis hasta el 50% y disminuir así los
10 efectos secundarios severos que se presentan por el consumo crónico de los medicamentos basados en la actual sal racémica de Ketorolaco, la cual produce un eficaz efecto sinérgico, con mejor tolerancia y menores manifestaciones de efectos colaterales, utilizando
15 menores concentraciones de los principios activos antes mencionados, en comparación con la dosis que comúnmente son utilizados cuando se administran dichos activos por separado.

Muchos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos
20 (AINE) se comercializan como racematos, compuestos de una mezcla 50:50 de dos enantiómeros. Los cuales son imágenes especulares no superponibles entre sí y se denominan R y S. Aunque son idénticos con respecto a las propiedades físicas y químicas, exhiben a menudo notables diferencias

farmacológicas y toxicológicas. Estas diferencias son enantioselectivas. Los enantiómeros también pueden sufrir inversión, el cambio conformacional de un enantiómero a otro.

5 Una alternativa en la actualidad para incrementar la eficacia de un tratamiento analgésico y reducir de manera importante los efectos secundarios es mediante la administración de forma combinada de dos o más agentes activos, como la combinación farmacéutica sinérgica que
10 se pretende proteger en la presente invención.

Con la presente invención se pretende ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor neuropático, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La
15 combinación de dichos principios activos da como resultado una mayor potencia farmacológica, donde basados en el S-Ketorolaco trometamina este es 3.3 veces más potente que racemato-Ketorolaco, y 1037 veces más potente que AA.

20 Actualmente no se han determinado los efectos que puede producir la combinación de gabapentina y de enantiómeros activos de analgésicos como S-Ketorolaco o su sal de trometamina en dolor neuropático por CCI. Por lo cual, en el presente trabajo se llevó a cabo la determinación y

evaluación del efecto antinociceptivo (anti-alodínico y anti-hiperalgésico) de la administración individual y combinada de gabapentina y S-Ketorolaco, para determinar sus efectos individuales y el tipo de interacción

5 sinérgica que presentan estos fármacos en un modelo de dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en ratas, empleando pruebas de alodinia e hiperalgesia, así como, determinar posibles efectos adversos que pudiera presentar dicha asociación de

10 fármacos, tales como, la constipación, efecto sobre la coordinación motora y modificación de dosis letales y de índices terapéuticos y márgenes de seguridad en el modelo de dolor neuropático por constricción crónica en rata.

15 Con dicha combinación, se mejora la terapéutica ofreciendo beneficios como lo son: administración de menores concentraciones de los principios activos que cuando son administrados por separado, mayor efectividad y mayor potencia terapéutica, además de disminuir

20 significativamente la probabilidad de efectos colaterales que pueden presentarse cuando se administran de manera independiente en comparación cuando estos se administran por separado.

Con la presente invención se reducen los efectos secundarios que pudieran ocasionar la administración por separado de cada compuesto, mediante dosis más bajas de las empleadas comercialmente. Por lo tanto, se demostró

5 preclínicamente el comportamiento de la gabapentina con el S-Ketorolaco trometamina en combinación, logrando determinar la interacción y sinergismo entre ambos junto con las proporciones óptimas de combinación, así como un alto grado de eficacia y potenciación terapéutica.

10 Derivado de lo anterior se llevó a cabo la evaluación del efecto antinociceptivo de la administración individual y combinada, aguda y crónica, del enantiómero activo S-(-) Ketorolaco y gabapentina, para determinar el tipo de interacción sinérgica que presentan estos fármacos en un

15 modelo de dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en ratas, mediante pruebas de alodinia (fría) e hiperalgesia (filamentos de von Frey), así como, la determinación de posibles efectos adversos que pudiera presentar dicha interacción, tales como

20 efectos de letalidad y efecto sobre la coordinación motora en este modelo de dolor neuropático en rata.

Modelo experimental

Análisis de eficacia (antihiperalgesia y antialodinia) en dolor neuropático, sinergismo y algunos efectos adversos

generados con la asociación s-ketorolaco + gabapentina por vía oral.

En cuanto al modelo experimental, el modelo de Bennett y Xie, es uno de los modelos más ampliamente usados para el estudio del dolor neuropático y su tratamiento, porque muestra muchas de las propiedades fisiopatológicas del dolor neuropático en humanos. Dicho modelo experimental está basado en la ligadura unilateral del nervio ciático, la cual produce una lesión por constricción crónica, (CCI por sus siglas en inglés "chronic constriction injury"). El presente modelo experimental, ha demostrado ser sensible a un número de fármacos que son usados clínicamente para el tratamiento sintomático del dolor neuropático. El modelo experimental también ha demostrado un alto grado de similitud con otros modelos de dolor neuropático en términos del grado de alodinia e hiperalgesia frente a estímulos mecánicos o térmicos en cursos temporales, estos parámetros han sido ampliamente utilizados en la farmacología y evaluación del dolor neuropático

Una vez que se ha establecido el modelo de dolor neuropático (8 días después de la cirugía), se evalúa la conducta de los animales para asegurar el grado de nocicepción producido. Las siguientes conductas

observadas son indicativas de dolor neuropático: (1) autotomía, el animal se provoca heridas en la extremidad denervada, (2) alodinia, retiro de la extremidad ante un estímulo no nocivo que puede ser mecánico o frío (acetona), (3) hiperalgesia, retiro violento de la extremidad ante un estímulo térmico o mecánico moderado (filamentos de Von Frey 15g). Estos parámetros anteriormente mencionados, han sido ampliamente utilizados en la farmacología y modulación del dolor neuropático. Las pruebas para determinar alodinia e hiperalgesia que más se emplean son: hiperalgesia mecánica con los filamentos de Von Frey, la alodinia fría con acetona, hiperalgesia térmica con la prueba de plantar test e hiperalgesia mecánica con la prueba de pinprick.

Materiales y métodos:

Animales de experimentación

Para realizar el estudio de interés en esta invención, se utilizaron ratas macho Wistar [Cr1:(WI)fBR], con un 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 libitum. Todos los experimentos fueron realizados durante la fase de luz. El empleo y manejo de animales se llevó acabo siguiendo los lineamientos establecidos en las Guías Éticas para la
5 Investigación del Dolor Experimental de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, y siguiendo un protocolo aprobado por el Comité Local de Ética para Manejo de Animales de Laboratorio. El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo ($n= 6$ a 8), y al
10 final de las determinaciones experimentales los animales fueron sacrificados usando dióxido de carbono.

Aplicación de los métodos

Fue estandarizado el modelo de dolor neuropático de CCI descrito por Bennett y Xie en 1988. Las ratas fueron
15 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
20 ligaduras flojas con hilo de seda. Al término de 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, sin embargo,

no se ligó el nervio ciático. Todo este procedimiento se realizó bajo condiciones asépticas.

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/12 horas) realizando las determinaciones tanto de hiperalgesia como de alodinia 30 minutos después de la administración de la mañana de los tratamientos en estudio y en el siguiente periodo: 0, 1, 3, 5 y 7 días (en total 14 administraciones).

20 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 (% respuesta = número de respuestas/10 X 100). 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.

10 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 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.

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

A) Fueron establecidos diversos grupos de animales con dolor neuropático (ligadura del nervio ciático), cada grupo 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 crónicos.

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

C) 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 adecuada en el nervio ciático.

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

En la Figura 1, se muestran los resultados de 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 antihiperálgésico 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 si muestran cierto grado de respuesta, lo que evidencia que con el filamento de von Frey de 15 gramos hay ya dolor o nocicepción, y que después de la cirugía CCI las ratas presentan hiperalgesia. En dicha gráfica se muestra la media $\pm$ error estándar.

Agentes activos utilizados para el diseño experimental

Se determinaron los rangos de dosis útiles de los fármacos en los animales de laboratorio, para analizar y determinar las dosis útiles preclínicas. Con el fin de conocer el rango de dosis efectiva o para formar la curva dosis-respuesta de efectos deseados y de efectos tóxicos, para posteriormente diseñar las combinaciones que serán analizadas.

Para determinar la curva dosis-respuesta (CDR) de los fármacos individuales (gabapentina y S-Ketorolaco), fueron administradas dosis individuales de gabapentina de

3.2, 10, 31.6, 100 y 177.8 mg/kg vía oral, y de S-Ketorolaco 0.0316, 0.1, 0.316, 1.0, 3.16, 31.6 y 100 mg/kg, vía oral, posteriormente fue evaluado el efecto antinociceptivo con las pruebas de alodinia e
5 hiperalgesia, a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos post-administración para obtener el curso temporal (CT) de la administración de cada una de las dosis de esos fármacos.

Efectos hiperalgésicos

Para los efectos hiperalgésicos se obtuvo la respuesta de
10 los CT que generó gabapentina. Es evaluado el porcentaje de respuesta anti-hiperalgésica generada por las diferentes dosis administradas. El eje X muestra el tiempo en minutos con determinaciones a tiempo 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de la administración oral
15 de cada dosis. El eje Y muestra que los animales tenían al inicio completa hiperalgesia, y después de la administración de diferentes dosis de gabapentina, gradualmente se presentó un alivio de la hiperalgesia, en forma dependiente de la dosis, es decir, efectos anti-
20 hiperalgésicos. Se encuentra graficado la media y el error estándar de 6 animales en cada punto experimental., demostrado en la Figura 2.

Por otro lado, se obtuvieron los resultados de la respuesta de los cursos temporales que generó el S-

ketorolaco como se puede observar en la Figura 3, que muestra los efectos anti-hiperalgésicos que generó cada una de las dosis de S-Ketorolaco, evaluadas en los animales con dolor neuropático. Se determinó el porcentaje de respuesta anti-hiperalgésica generada 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 el grado de efecto anti-hiperalgésico en los animales que al inicio tenían completa hiperalgesia. Después de la administración de las dosis de S-Ketorolaco se presentó gradual alivio de la hiperalgesia, en forma dependiente de la dosis. Se encuentra graficada la media y el error estándar de 6 animales en cada punto experimental. Se observó un efecto anti-hiperalgésico generado por S-Ketorolaco a medida que aumenta la dosis administrada, pero solo hasta llegar a la dosis de 3.16 mg/kg, pues después, aunque fue incrementada la dosis ya no hubo incremento de efectos anti-hiperalgésicos.

Conociendo ya las características farmacológicas anti-hiperalgésicas de los 2 compuestos en administración individual en dolor neuropático, se procedió a realizar el estudio y análisis de interacción y tipo de sinergismo

de efectos anti-hiperalgésicos de la administración simultánea de estos 2 fármacos empleando el método de "Superficie de Interacción Sinérgica" (SIS). Por lo que se decidió evaluar 15 diferentes combinaciones y así poder determinar las combinaciones óptimas tanto por eficacia como por grado de potenciación anti-hiperalgésica. Se tomaron como base 3 dosis de la curva dosis respuesta de gabapentina (0.3.16, 10.0 y 31.6 mg/kg) y fueron combinadas con 5 dosis fijas de S-Ketorolaco (0.0316, 0.10, 0.31, 3.16 y 31.62 mg/kg por vía oral). La combinación de dichos ingredientes activos S-Ketorolaco 0.316 mg/kg con gabapentina 31.6 mg/kg mostró los más grandes efectos anti-hiperalgésicos (combinación más eficaz). Se observó el efecto anti-hiperalgésico producido por los compuestos solos y combinados, y detectar la o las combinaciones que generan los mejores o mayores efectos, pero no podemos determinar todavía si ese resultado es producto de interacción aditiva o supraditativa.

De los resultados de combinaciones analizadas para efectos anti-hiperalgésicos, resultan de interés tanto la que produjo efectos infraaditivos, como las que producen eficacia anti-hiperalgésica y la que produce efectos supraaditivos. La Figura 4 muestra los cursos temporales

de la combinación que mostró el más alto efecto anti-hiperalgésico infraaditivo (-30%) y los CT individuales de los fármacos que formaron dicha combinación. Se grafica la media y error estándar. En el curso temporal

5 de esta combinación infraaditiva (S-Ketorolaco 31.6 mg/kg + gabapentina 31.6 mg/kg) se puede observar que el Emáx ($80.00 \pm 8.56\%$) de efectos anti-hiperalgésicos se alcanza 1.5 h después de la administración, y el efecto decae ligeramente hasta llegar a 3 horas después de la

10 administración. Cuando se administró solo S-Ketorolaco 31.6 mg/kg, uno de los componentes de esta combinación, se alcanzó un menor Emáx de $43.33 \pm 5.58\%$ a 1 h después de la administración, efecto que se mantuvo por 1 h más y después decayó. Mientras que gabapentina 31.6 mg/kg, el

15 otro componente de esta combinación, generó su Emáx ($71.67 \pm 12.50\%$) solo después de 1.5 h de la administración, y este efecto se mantuvo hasta el final de la observación 3 h después de la administración.

Efectos anti-alodínicos

20 Así también, se obtuvieron resultados que muestran los CT de los efectos anti-alodínicos que generó cada una de las dosis de gabapentina, evaluadas en ratas con dolor neuropático. Es evaluado el porcentaje de respuesta anti-alodínica generada 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 completa alodinia, y después de la administración de las dosis de gabapentina se fue presentando gradual alivio de la alodinia, en forma dependiente de la dosis, es decir, efectos anti-alodínicos. Se encuentra graficado la media y el error estándar de 6 animales en cada punto experimental. Es evidente un efecto anti-alodínico generado por gabapentina a medida que aumenta la dosis. También se observa que mientras las dosis de gabapentina 3.16 mg/kg prácticamente no genera efectos anti-alodínicos, las dosis de 177.8 mg/kg produce el máximo efecto anti-alodínico. de acuerdo con la Figura 5.

Respecto al S-ketorolaco se obtuvieron resultados referentes a los cursos temporales de los efectos anti-alodínicos que generó cada una de las dosis de S-Ketorolaco, evaluadas en los animales 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 el grado de efecto anti-alodínico en los animales que al inicio tenían completa alodinia. Después

de la administración de las dosis de S-Ketorolaco se presentó gradual alivio de la alodinia, en forma dependiente de la dosis. Se encuentra graficada la media y el error estándar de 6 animales en cada punto experimental. Se evidencia un efecto anti-alodínico generado por S-Ket a medida que aumenta la dosis administrada. Se observa que mientras las dosis de S-Ketorolaco 0.0316 mg/kg casi no genera efectos anti-alodínicos, las dosis de 1.0 mg/kg produce ya el máximo efecto anti-alodínico, demostrado gráficamente en la Figura 6.

Para la presente invención se llevó a cabo el diseño de todas las combinaciones que serían evaluadas. Se decidió evaluar 15 diferentes proporciones de combinación con la finalidad de tener una idea muy completa del tipo de interacción entre estos 2 analgésicos y poder obtener y determinar las combinaciones óptimas tanto por eficacia como por grado de potenciación anti-alodínica. Dado que gabapentina produjo la mejor eficacia anti-alodínica, y a que es el compuesto con efectos adversos "menos graves" que los que pudiera producir S-Ketorolaco, se decidió tomar como base 3 dosis de la CDR de gabapentina (0.3.16, 10.0 y 31.6 mg/kg) e ir combinándolas con dosis fijas de S-Ketorolaco, siendo seleccionadas 5 dosis diferentes de

S-Ketorolaco (0.0316, 0.10, 0.31, 3.16 y 31.62 mg/kg por vía oral).

De los resultados de las combinaciones analizadas, resultan de interés las que son óptimas porque producen
5 alta eficacia anti-alodínica y alto grado de potenciación. Una de las combinaciones importantes es la que produce el efecto anti-alodínico más eficaz de todas las combinaciones. La Figura 7 muestra los CT de la combinación que mostró el más alto efecto anti-alodínico
10 y que en las CDR respectivas mostró ser la combinación más eficaz en cuanto a efectos antinociceptivos anti-alodínicos. También se muestran los CT individuales de los fármacos que formaron dicha combinación. Se grafica la media y error estándar. En el CT de la combinación
15 óptima por eficacia (S-Ketorolaco 0.316 mg/kg + gabapentina 31.6 mg/kg) se puede observar que se alcanza rápidamente (30 minutos después de la administración) un buen efecto anti-alodínico de $74.00 \pm 2.85\%$, pero el efecto sigue incrementándose hasta llegar 3 horas después
20 de la administración a $89.48 \pm 1.28\%$ de efecto anti-alodínico. Cuando se administró solo S-Ketorolaco 0.316 mg/kg, uno de los componentes de la combinación eficaz, se alcanzó un menor $E_{\text{máx}}$ de $44.00 \pm 7.71\%$ a 30 minutos después de la administración, efecto que disminuyó

importantemente, llegando así al final de la evaluación. Mientras que gabapentina 31.6 mg/kg, el otro componente de la combinación eficaz, generó su $Emax$ ($45.40 \pm 6.20\%$) solo después de 1.5 h de la administración, y después fue

5 disminuyendo el efecto hasta llegar a $23.70 \pm 6.90\%$ de efecto anti-alodínico a 3 h después de la administración. De los resultados anteriores, se analizaron los cursos temporales, en donde se define que la gabapentina sola produce su $Emax$ hasta 1.5 h después de su administración.

10 Pero cuando se adiciona el ingrediente activo S-Ketorolaco a la gabapentina, el resultado es que el nuevo $Emax$ ahora es más grande y se presenta a menor tiempo (menor tiempo de latencia) después de la administración: 0.5 h. Es decir, con la combinación óptima de eficacia:

15 1) la latencia a $Emax$ mejora (disminuye lo cual es favorable), 2) el $Emax$ mejora (aumenta, lo que lleva a un mayor alivio), y 3) la cobertura anti-alodínica aumenta (lo cual resulta muy útil, pues al final de la evaluación cuando los compuestos administrados en forma individual

20 ya no tienen efecto anti-alodínico, la combinación sigue generando y mostrando muy adecuado y elevado efecto anti-alodínico).

Para dar mayor sustento a la presente invención también se llevó a cabo el estudio de índice terapéutico en rata

a 24 h post-tratamiento, el cual se define como el cociente de la DL50 (24 h) / DE50. De dicho análisis y cálculo se define que entre mayor sea el resultado, más seguro es el fármaco, ya que indica las veces que es necesario aumentar la DE50 para que se transforme en la DL50 en la población analizada.

En el caso de S-Ketorolaco (24 h): El índice terapéutico = 18,541

En el caso de S-Ketorolaco + gabapentina (24 h): El índice terapéutico = 813,043

Es decir que, por sí solo, el S-Ketorolaco mostraba un muy adecuado índice terapéutico, pero ahora el mayor índice terapéutico le pertenece a la combinación de S-Ketorolaco + gabapentina, es decir que, en combinación de dichos ingredientes activos, las CDR (de efectos deseados y de efectos letales) se distanciaron más, por lo tanto, es más seguro S-Ketorolaco en combinación, ya que hay mucho mayor distancia entre estas variables. Gráficamente se puede visualizar esto en la figura 8. Hay menos distancia entre las CDR (efectos deseados y efectos letales) del compuesto solo, que entre las CDR (efectos deseados y efectos tóxicos) de S-Ketorolaco en combinación con gabapentina.

En el estado de la técnica actual, existen tratamientos farmacológicos para el dolor, sin embargo, no existe un tratamiento que esté caracterizado por la combinación de los agentes activos gabapentina con S-Ketorolaco trometamina, por lo que el desarrollo de la presente invención proporciona una alternativa real y segura para el control y tratamiento del dolor neuropático, logrando disminuir tiempos de tratamiento, efectos terapéuticos y reacciones secundarias. La administración de dichos compuestos, por cada uno se da en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por día de tratamiento para el S-ketorolaco trometamina, mientras que para la gabapentina se da en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1000 mg por día. La presente invención está desarrollada para ser administrada por vía oral, nasal, intramuscular, intravenosa, y tópica; ya sea de liberación inmediata para ambos fármacos o de liberación modificada para uno o ambos fármacos, con menor dosis, mayor potencia terapéutica y reducido riesgo de eventos adversos.

EJEMPLOS

A continuación, se describe de manera no limitativa a manera de ejemplo, algunas composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 1: Composiciones para administración oral, nasal

y/o tópica

S-Ketorolaco trometamina
Gabapentina
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

Ejemplo 2: Composición para administración intramuscular e intravenosa.

S-Ketorolaco trometamina
Gabapentina
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

5

La presente invención puede ser representada en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las modalidades descritas serán consideradas en todos los aspectos, únicamente como ilustrativas y no como restrictivas. Por lo tanto, el alcance de la presente invención se indica por medio de las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior. Se abarcarán dentro de su alcance, todos los cambios que vienen dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones.

De manera integral, la presente invención proporciona las siguientes ventajas:

1. Es útil la combinación de S-Ketorolaco trometamina con gabapentina para el manejo del dolor neuropático

2. Con la combinación de S-Ketoreolaco con gabapentina se pueden obtener muy buenos resultados anti-alodínicos de potenciación.

3. En general se pueden obtener mejores resultados anti-
5 alodínicos que anti-hiperalgésicos. Sin embargo, haciendo una adecuada selección de dosis a combinar se pueden obtener excelentes efectos tanto anti-alodínicos como anti-hiperalgésicos, y además usando combinaciones óptimas, se pueden reducir importantemente las dosis
10 necesarias (en combinación) para producir alta eficacia contra dolor neuropático, y con la seguridad de reducir o mantener la aparición de efectos adversos

4. Los cambios de magnitud de los Índices Terapéuticos fue muy grande, importante y favorable para las
15 combinaciones, en los 3 tiempos de evaluación, por ejemplo: a) A 24 h el índice terapéutico cambió en una magnitud de 44 veces, siendo más favorable el índice terapéutico de la combinación. b) A 48 h el índice terapéutico cambió en una magnitud de 63 veces, siendo
20 favorable el índice terapéutico de la combinación, y c) a 72 h el índice terapéutico cambió en una magnitud de 56 veces, siendo más favorable el índice terapéutico de la combinación.

Estos cambios favorables en el índice terapéutico de las

combinaciones con relación a S-Ketorolaco solo, también se reflejaron en el Margen de Seguridad, en donde hubo cambios grandes, importantes y favorables para las combinaciones, en los 3 tiempos de evaluación: a) A 24 h
5 el margen de seguridad cambió en una magnitud de 38 veces, siendo más favorable el margen de seguridad de la combinación. b) a 48 h el margen de seguridad cambió en una magnitud de 104 veces, siendo el cambio más grande y favorable en el margen de seguridad de la combinación, y
10 c) a 72 h el margen de seguridad cambió en una magnitud de 43 veces, siendo más favorable el M.S margen de seguridad de la combinación.