

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA Y ESTABLE DE UN AINE Y UN ANALGÉSICO OPIOIDE PARA EL DOLOR E INFLAMACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de combinación, sinergia y métodos de fabricación de la misma en el campo del tratamiento, control del dolor e inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El manejo del dolor exige la generación de estrategias analgésicas que permitan garantizar un alivio más temprano, efectivo y seguro que limite su progresión hacia dolor crónico. El tratamiento del dolor debe centrarse en acciones inmediatas que prevengan el desarrollo de futuras complicaciones asociadas con la discapacidad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

15

- Dada la compleja fisiopatología del dolor, se ha implementado como estrategia terapéutica la analgesia multimodal, definida como el uso simultáneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción complementarios que generan un efecto sinérgico. Varios fármacos se utilizan habitualmente en la analgesia multimodal, incluidos los opioides, los AINE y el paracetamol.

20

De acuerdo con la Asociación Internacional para estudios del dolor (IASP por sus siglas en inglés) un dolor neuropático, es el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedades que afectan el sistema somatosensorial.

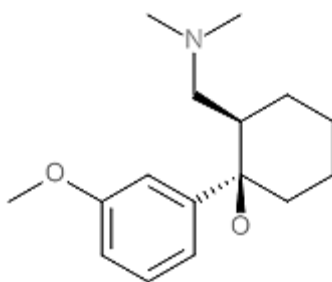
25

Es conocido que pacientes con dolor neuropático agudo en ocasiones no responden a las monoterapias, incluso a dosis máximas. Motivo por el que el tratamiento habitualmente involucra el uso de dos o más fármacos con mecanismos de acción complementarios.

30

Por ejemplo, el tramadol de fórmula I, cuya nomenclatura es (1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexan-1-ol, es un análogo de codeína sintética y analgésico de acción central que posee propiedades agonistas opioides

y activa la inhibición espinal monoaminérgica del dolor y es comúnmente empleado para el tratamiento del dolor agudo de origen neuropático.



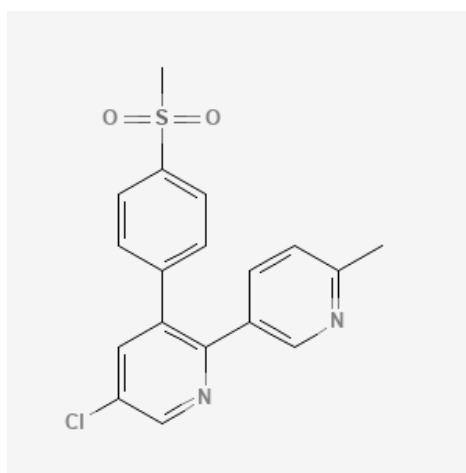
Fórmula I

Puede administrarse por vía oral, rectal, intravenosa o intramuscular. En pacientes con dolor postoperatorio moderado a intenso, el tramadol intravenoso o intramuscular generalmente ha demostrado tener una potencia equivalente a la petidina (meperidina) y una quinta parte de la potencia que presenta nalbufina. El tramadol ha demostrado actividad analgésica en diversos modelos animales y en voluntarios sanos con dolor inducido experimentalmente. La analgesia del tramadol dosificado por vía oral es semejante a la obtenida vía intravenosa (Lee, Rhoda; McTavish, Donna; Sorkin, Eugene; *tramadol; A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Acute and Chronic Pain States*, **1993**).

Las reacciones adversas comúnmente asociadas con la administración de tramadol pueden incluir estreñimiento, náusea, vómito, dolor abdominal, mareo, somnolencia, fatiga y dolor de cabeza. Algunos de sus reacciones adversas pueden ser graves entre las que se incluyen: convulsiones, urticaria, ampollas, dificultad para tragar, inflamación en los ojos, rostro, garganta, lengua, labios, manos, pies, tobillos; e incluso cambios en el ritmo cardíaco, sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves es inferior al 1%. Asimismo, el tramadol se encuentra dentro del grupo IV de los medicamentos opioides: opioide con uso medicinal y de bajo potencial adictivo. Se tiene conocimiento que altas dosis de tramadol pueden causar mayores reacciones adversas. Las sobredosis intencionales y accidentales de tramadol pueden causar paros respiratorios, así como insuficiencia hepática aguda, varios casos fatales se han reportado. En estos casos, sin embargo, la

lesión hepática puede haber sido causada por shock, hipoxia o isquemia secundaria al paro respiratorio. La lesión hepática atribuida a la sobredosis de tramadol también se ha asociado con hiperamonemia, acidosis láctica y esteatosis hepática, lo que sugiere una lesión mitocondrial directa (*Liver Tox Clinical and Research information of Drug-Induce Livered Injury*, National Institutes of Health, diciembre 05, **2012**).

Por otro lado, está el etoricoxib, también conocido como 5-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-metilsulfonilfenil) piridina, de fórmula II. Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) sintético con propiedades antipiréticas, analgésicas y antineoplásicas potenciales. Etoricoxib se une específicamente a la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la inhibe, lo que da como resultado la inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123619>).



Fórmula II

El etoricoxib está indicado para el tratamiento del dolor crónico y agudo, el cual, se define de acuerdo con la Asociación Internacional para estudios del dolor (IASP) como el que persiste más de 3 a 6 meses desde el momento de la agresión tisular. Grandes dosis de etoricoxib puede provocar reacciones adversas como úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales, bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano), inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación), inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas, hipersensibilidad, entre otros.

En el estado de la técnica se han desarrollado combinaciones de fármacos que involucran la combinación de ingredientes activos como etoricoxib/tramadol como una alternativa para el tratamiento del dolor y la inflamación. Por ejemplo, la
5 solicitud de patente con número de publicación internacional WO 2019/130049 provee una combinación farmacéutica de clorhidrato de tramadol, de liberación prolongada y etoricoxib de liberación inmediata en combinación con disolventes y vehículos, su proceso de fabricación en una forma de dosificación única tal como cápsulas, comprimidos, comprimidos bicapa, granulados y sachets. Además,
10 proporciona métodos para prevenir y tratar el dolor, tal como el dolor agudo. En una modalidad, la combinación farmacéutica comprende una primera formulación de tramadol y una segunda formulación de etoricoxib que están en forma de granulado.

Sucesivamente, la solicitud mexicana MX/a/2016/006464 describe una
15 composición farmacéutica de una combinación de clorhidrato de tramadol / etoricoxib de un tamaño de partícula específico ($d_{90} < 30$ micras de etoricoxib) para el tratamiento del dolor, así como su proceso de fabricación para una mezcla de polvos, o comprimidos en una tableta bicapa con o sin recubrimiento o en una cápsula como granulados y/o tabletas con o sin recubrimiento. La concentración de
20 tramadol /etoricoxib es de 10-120 mg de etoricoxib y 10-300 mg de tramadol.

La solicitud de patente con número de publicación internacional WO 2019 021079 describe un proceso y composición farmacéutica de una combinación de clorhidrato de tramadol / etoricoxib para el tratamiento del dolor, cuyo proceso de obtención
25 está dado a partir de dos activos la cual consiste en gránulos y/o multiparticulados con clorhidrato de tramadol y gránulos y/o multiparticulados con etoricoxib los cuales pueden estar contenidos en una mezcla de polvos, o comprimidos en una tableta bicapa con o sin recubrimiento o en una cápsula como granulados y/o tabletas con o sin recubrimiento de etoricoxib 0.15 a 0.85 con respecto al total
30 administrado de etoricoxib más clorhidrato de tramadol o sales similares. La concentración de tramadol / etoricoxib es de 10-300 mg a 10-120 mg respectivamente. La concentración de tramadol / etoricoxib es de 10-300 mg a 10-120 mg respectivamente.

Otros ejemplos de combinaciones incluyen la patente con número MX 243332, que describe el uso de una combinación de un analgésico opioide junto con un inhibidor de COX-2. El analgésico opioide y el inhibidor de la COX-2 pueden administrarse por vía oral, mediante implante, parenteral, sublingual, rectal, tópica, o por inhalación. En otras modalidades de la invención, el inhibidor de la COX-2 puede administrarse por separado del analgésico opioide. Las composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores de la COX-2 y los fármacos opiáceos descritos en el documento MX 243332 se administran por vía oral. Dichas formas de dosificación oral pueden contener uno o ambos fármacos en forma de liberación inmediata o prolongada. Para facilitar la administración, se prefiere que la forma de dosificación oral contenga ambos fármacos. Las formas de dosificación oral pueden presentarse en forma de comprimidos, trozos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, formulaciones multiparticuladas, jarabes, elixires y similares.

Así mismo, la publicación de la solicitud de patente MX/a/2019/008577 describe la combinación de etoricoxib / tramadol para el tratamiento del dolor mediante un sistema unidosis de liberación dual independiente que comprende un inhibidor de la COX-2 y un opioide de acción central el cual, está formado por dos matrices y es útil para el tratamiento del dolor moderado a severo. También se describe el proceso para la obtención de dicha matriz de liberación independientes.

Por su parte, el documento de patente estadounidense US 2008/0026054 describe una composición farmacéutica de liberación lenta que contiene tramadol y una capa de liberación inmediata de un AINE que incluye, pero no se limita a etoricoxib en forma farmacéutica de tableta o cápsula.

Incluso, se han descrito en documentos de patente MX 311821 cocristales de tramadol / etoricoxib para la preparación de un medicamento indicado en el tratamiento del dolor.

Por otro lado, la publicación denominada "Analysis of interaction between etoricoxib

and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats.” (Pal Singh, Vijay; Patil, Chandrashekhar S.; Kulkarni, Shrinivas K.; Life Sciences (2006), 78(11), 1168-1174.) presenta un estudio no clínico o preclínico para evaluar los efectos farmacodinámicos y cualquier posible interacción (aditiva o potenciación) en los efectos antinociceptivos de etoricoxib; un inhibidor de la ciclooxygenasa-2 y tramadol; un agonista opioide típico para probar hiperalgesia inducida por lesión de la médula espinal en ratas.

En el estado de la técnica se ha intentado resolver el problema de combinar ambos fármacos para el tratamiento y control del dolor e inflamación. Los documentos hablan mucho de bicapas y sistemas independientes. Incluso, hubo quien abordó el problema desde una nueva forma cristalina. La única forma en que abordan la combinación de tramadol y etoricoxib es que no hay interacción física real de los APIS, de otro modo, no los combinan.

Asimismo, falta mejorar el efecto sinérgico, aumentar la biodisponibilidad, mejorar la disolución, estabilidad y al mismo tiempo asegurar una disminución de los efectos secundarios una vez administrados al paciente. La falta de soluciones y alternativas a lo anterior provoca que el efecto terapéutico tarde en producirse o se requiera mayor dosis. Más aún, las patentes y contribuciones científicas anteriormente descritas no muestran interés en resolver la afectación de las propiedades organolépticas del fármaco, que afectan su estabilidad, disolución y biodisponibilidad.

Por otro lado, además de los problemas de efectos secundarios por la conformación de dosis altas de tramadol y etoricoxib, se tiene el problema técnico de conjuntar un fármaco con alta sensibilidad a la luz y a la humedad, con otro fármaco liposoluble con flujo malo y adhesividad excesiva ya que podría existir interferencia en la estabilidad, absorción y mecanismo de liberación.

De este modo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de una combinación de tramadol – etoricoxib, un solo sistema monofásico fabricado por granulación por fusión, estable, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y

que mantiene la disolución y biodisponibilidad, en el campo del tratamiento y control del dolor y la inflamación.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas granuladas y para reconstituir que comprenden tramadol y etoricoxib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones de la presente invención se emplean en la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento del dolor y la inflamación, que además de ofrecer la posibilidad de un efecto analgésico con una disminución
- 10 de los eventos adversos debido a que los activos se encuentran en una cantidad efectiva para proporcionar un efecto farmacológico sinérgico, la reducción de la dosis de uno o ambos compuestos, presenta una estabilidad mejorada, manteniendo la disolución y biodisponibilidad de la composición a administrarse.
- 15 El efecto analgésico potenciado de la presente invención es debido a la combinación de dos mecanismos farmacodinámicos complementarios entre sí gracias a la combinación de una AINE (etoricoxib) más un opioide (tramadol). De forma adicional esta combinación representa un perfil de seguridad superior al tratamiento con los monofármacos pues permite disminuir los eventos adversos
- 20 derivados del uso de opioides debido a que al combinar etoricoxib con tramadol se obtienen resultados terapéuticos con una dosis diaria del producto. Por un lado, el perfil farmacocinético de la combinación etoricoxib/tramadol de la presente invención demuestran que la reducción en la dosis de tramadol (efecto ahorrador de tramadol) no está relacionado con diferencias farmacocinéticas de la formulación
- 25 de dosis fija de etoricoxib/tramadol, sino con un efecto sinérgico de base farmacodinámica inherente a los mecanismos de acción de los fármacos al administrarse en combinación y proporcionar un abordaje terapéutico multimodal. Por otro lado, el tratamiento a base de Etoricoxib/Tramadol resulta más potente desde el punto de vista farmacológico pues con menores dosis (90 mg/50 mg vs
- 30 975 mg/112.5 mg) se alcanzan los efectos terapéuticos analgésicos deseados. Los resultados obtenidos a través de un estudio clínico del solicitante demuestran una sinergia analgésica en pacientes afectados por dolor lumbar agudo, además, de un efecto ahorrador de tramadol. También, entre todos los eventos adversos

informados en el estudio clínico efectuado por los inventores, el grupo de Etoricoxib/Tramadol informó una proporción menor de EA en comparación con el grupo que recibió Paracetamol/Tramadol.

- 5 Por otro lado, en cuanto al perfil farmacéutico se presenta una estabilidad mejorada.

Una modalidad de la invención comprende una composición sinérgica en una sola forma farmacéutica sólida, estable, de liberación inmediata, que comprende clorhidrato de tramadol en una concentración de 50 mg/5 g y etoricoxib 90 mg/5 g,
10 respectivamente.

En otra modalidad de la invención la composición se encuentra en forma de gránulos. Preferentemente, se encuentra en forma de un granulado para reconstituir.

15

También son objeto de la presente invención los excipientes que conforman la composición que le proveen de características esenciales que mejoran el perfil farmacocinético, la biodisponibilidad, estabilidad y disolución.

- 20 Otra modalidad de la invención comprende el proceso de fabricación de la composición que no requiere la incorporación de agua y logra superar la complejidad tecnológica que radica en tener un fármaco con alta sensibilidad a la luz y a la humedad (tramadol), junto con otro fármaco liposoluble con flujo malo y adhesividad excesiva (etoricoxib), en un medio de dispensación en el que no se
25 vea afectada la absorción de estos, mediante un proceso de granulación por fusión, por lo cual, no se afecta la liberación de ambos fármacos.

El proceso de fabricación de la composición farmacéutica de conformidad con la presente invención comprende los siguientes pasos:

30

1) mezclar durante aproximadamente 5 minutos los principios activos tramadol y etoricoxib con excipientes farmacéuticamente aceptables previamente tamizados;

2) granular el mezclado obtenido en la etapa anterior durante 20 a 30 minutos hasta alcanzar una temperatura entre 54 °C a 55.2 °C;

3) enfriar el granulado del paso anterior hasta una temperatura de 25 °C a 28 °C;

5 4) tamizar el granulado obtenido en el paso anterior;

5) mezclar durante 5 minutos el tamizado obtenido en el paso anterior con un saborizante.

También se refiere la invención a una composición farmacéutica granulada para reconstituir que comprende tramadol y etoricoxib en una cantidad sinérgica efectiva de 50 / 90 mg respectivamente obtenida por el proceso de granulación por fusión descrito; así como su uso para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y control del dolor como el dolor neuropático y/o el dolor crónico y agudo.

15

BREVE DESCRIPCIÓN FIGURAS

Figura 1. Resultado de la disolución. Perfiles de disolución de tramadol HCl / etoricoxib lote DFF1712-12.

20 **Figura 2.** Comparación de perfiles de disolución de etoricoxib lote NO11650 & DFF1908-03.

Figura 3. Comparación de perfiles de disolución de tramadol lote 170111 & DFF1908-03.

25 **Figura 4.** Comparación de perfiles de disolución de etoricoxib lote NO11650 & DFF1908-03 (B).

Figura 5. Comparación de perfiles de disolución de tramadol lote 170111 & DFF1908-03 (B).

30

Figura 6. Comparación de perfiles de disolución de etoricoxib lote NO11650 & DFF1908-03 (B2C).

Figura 7. Comparación de perfiles de disolución de tramadol lote 170111 & DFF1908-03 (B2C).

Figura 8. Perfil farmacocinético promedio de etoricoxib $\pm$ error estándar en escala normal. (A. medicamento de referencia (etoricoxib), C: medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 9. Perfil farmacocinético promedio de etoricoxib $\pm$ error estándar en escala semilogarítmica. (A. medicamento de referencia (etoricoxib), C: medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 10. Perfil farmacocinético promedio de tramadol $\pm$ error estándar en escala normal. (B. medicamento de referencia (tramadol), C: medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 11. Perfil farmacocinético promedio de tramadol $\pm$ error estándar en escala semilogarítmica. (B. medicamento de referencia (tramadol), C: medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 12. Perfiles farmacocinéticos comparativos de etoricoxib (escala normal) (A). medicamento de referencia (etoricoxib), (C): medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 13. Perfiles farmacocinéticos comparativos de etoricoxib (escala semilogarítmica) (A). medicamento de referencia (etoricoxib), (C): medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 14. Perfiles farmacocinéticos comparativos de tramadol (escala normal) (B). medicamento de referencia (tramadol), (C): medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 15. Perfiles farmacocinéticos comparativos de tramadol (escala semilogarítmica) (B). medicamento de referencia (tramadol), (C): medicamento de prueba (etoricoxib – tramadol).

Figura 16. Perfiles de disolución de granulados de etoricoxib monofármaco, tramadol HCl monofármaco, tramadol HCl lote DFF1908-03 y etoricoxib lote DFF1908-03 de Laboratorios Silanes S.A. de C.V. en medio de disolución ácido clorhídrico 0.1N.

Figura 17. Perfiles de disolución de medicamento de referencia Tradol [50 mg clorhidrato de tramadol] y Arcoxia 90 mg etoricoxib, etoricoxib, tramadol HCl lote DFF1908-03 y etoricoxib lote DFF1908-03 de Laboratorios Silanes S.A. de C.V. en medio de disolución ácido clorhídrico 0.1N.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Sal farmacéuticamente aceptable: El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente, o de otra manera, indeseables (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (Eds.) Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 2ª Revised Edition (May 16, 2011)).

Dolor neuropático: según la Asociación Internacional para estudio del dolor, el dolor neuropático es aquel dolor que es consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. Y este tipo de dolor está presente en varias neuropatías, polineuropatías, neuralgia postoperatoria, otros síndromes de dolor central comunes, por ejemplo, lesión de la médula espinal, tumor de la médula espinal, siringomielia, cáncer asociado a dolor neuropático.

Excipiente: es el ingrediente que forma parte de la presente composición farmacéutica, entre ellos se encuentran aglutinantes, desintegrantes, edulcorantes, saborizantes entre otros.

Sinergia: un efecto técnico combinado. El caso más favorable es cuando la combinación de principios activos produce un efecto sinérgico, es decir, que dos

características interactúan sinérgicamente entre sí si sus funciones están vinculadas y si dan lugar a un efecto adicional que va más allá de la suma de los efectos producidos por cada una de estas características consideradas aisladamente, en este caso, los principios activos individuales.

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de una combinación de un analgésico opioide y un antiinflamatorio no esteroideo en un solo sistema monofásico que es un granulado para reconstituir, estable, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y que mantiene la disolución y biodisponibilidad, en el campo del tratamiento y control del dolor y la inflamación.

El analgésico opioide utilizado es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo; su sal clorhidrato y el AINE es etoricoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

La presente invención comprende la combinación de etoricoxib y tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en dosis de 50 mg de tramadol y de 90 mg de etoricoxib; con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se indicó anteriormente, la composición farmacéutica sólida se encuentra en forma de un granulado para reconstituir. La forma farmacéutica más preferida de la invención es en “gránulos para reconstituir” porque los resultados de disolución no muestran problemas para el clorhidrato de tramadol ni etoricoxib, liberando al 100% los principios activos, además de que es una forma farmacéutica de mejor aceptación por su fácil deglución.

La combinación de tramadol y etoricoxib representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, la adecuada selección de los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan, en el desarrollo de las composiciones farmacéuticas, un papel muy importante con relación a la liberación del fármaco y a la velocidad de absorción en el organismo. Así, la composición logra superar la complejidad tecnológica que radica en tener un fármaco con alta sensibilidad a la luz y a la humedad (tramadol),

30

junto con otro fármaco liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva (etoricoxib); en un medio de dispensación en el que no se vea afectada la absorción de estos, mediante un proceso de granulación por fusión, por lo cual, no se afecta la liberación de ambos fármacos.

5

Respecto a los excipientes, en una modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos uno de un aglutinante, un desintegrante, un edulcorante, un saborizante y un diluyente.

Los ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa, derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina; derivados de povidonas tales como crospovidona; derivados de almidón como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz. El desintegrante puede estar presente en una cantidad que va del 0.5% a 15% en peso, de preferencia entre el 0.5% a 5% en peso. El desintegrante preferido para la presente formulación es la croscarmelosa sódica.

Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol 6000, éteres de alquilo de polioxietileno, óxido de polietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán; estearatos de polioxietileno y bases de supositorio. En una modalidad preferida, el aglutinante es polietilenglicol 6000, el cual puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 43% en peso en la formulación.

Los ejemplos de diluyentes incluyen, pero no se limitan a isomalt 801; derivados de celulosa como celulosa microcristalina; sales de fosfato como fosfato dibásico de calcio; y derivados de almidón como almidón pregelatinizado. En una modalidad preferida, el diluyente es isomalt 801, el cual puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 36% en peso.

30

Los ejemplos de edulcorantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acesulfame de potasio, sucralosa, alitame, aspartamo, isomalt, lactilol, maltitol, manitol, neotame, sacarina de amonio, sacarina cálcica, sacarina sódica,

ciclamato de sodio, sorbitol, sucralosa, tagatosa, taumatina y xilitol. Los edulcorantes preferidos para la presente formulación son acesulfame de potasio y sucralosa.

- 5 El acesulfame de potasio está presente en una cantidad de aproximadamente 3.0% en peso, mientras que la sucralosa se utiliza en un 2.0% en peso en la formulación. Los agentes saborizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sabor menta-hierbabuena, d-mentol; l-mentol; o timol. El saborizante está presente en un intervalo de uso que va del 7 - 9 % DL₅₀ (rata, oral): 3.18 g / kg., de
10 preferencia se utiliza en la formulación aproximadamente al 8% en peso. El saborizante preferido para la presente formulación es sabor menta-hierbabuena.

- En una modalidad más preferida, la composición comprende un diluyente, un aglutinante y dos edulcorantes, en donde el diluyente es isomalt 801, el aglutinante
15 es polietilenglicol, el primer edulcorante es acesulfame de potasio y el segundo edulcorante es sucralosa. Respecto al resto de los excipientes, el desintegrante es croscarmelosa sódica y el saborizante es sabor menta-hierbabuena.

- Por otro lado, la combinación de ambos fármacos tramadol y etoricoxib sugiere un
20 efecto antihiperálgico sinérgico en modelos animales (Pal Singh, Vijay; Patil, Chandrashekhar S.; Kulkarni, Shrinivas K.; Analysis of interaction between etoricoxib and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats. Life Sciences (2006), 78(11), 1168-1174.).

- 25 En otra modalidad de la invención se encontró que la composición farmacéutica no presenta interacción farmacocinética cuando se administra la formulación combinada de tramadol con etoricoxib.

- En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de
30 tratamiento de dolor e inflamación, el cual comprende administrar una composición como la descrita anteriormente a un paciente que lo necesita, preferentemente cada 24 h.

En una modalidad preferida, el tipo de dolor que puede ser tratado con la presente invención consiste en dolor tanto nociceptivo, neuropático o mixto. Adicionalmente, de acuerdo con la duración del cuadro clínico el dolor crónico y dolor agudo son sujetos al tratamiento con la misma.

5

Fabricación y evaluación de pruebas realizadas para obtener una fórmula óptima

En el estado de la técnica, aun cuando se enseña sobre la combinación de tramadol – etoricoxib, se describen procesos de fabricación, forma farmacéutica y forma de dosificación distintos al de la presente invención. El estado de la técnica describe bicapas y sistemas independientes de la combinación de tramadol - etoricoxib. Incluso, hubo quien abordó el problema desde una nueva forma cristalina. La única forma en que abordan la combinación es que no hay interacción física real de los APIs, de otro modo no los combinan y, por ello, existe la necesidad de una combinación monofásica de tramadol - etoricoxib en una sola forma farmacéutica. Es así como en el documento presente se describe el proceso de fabricación de un solo sistema monofásico de la combinación tramadol - etoricoxib que también da resultados de estabilidad y sinergia.

20

El proceso de fabricación de la presente composición farmacéutica de combinación de tramadol – etoricoxib propuesto por los inventores, se refiere más particularmente a una granulación por fusión en un solo sistema monofásico, estable, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y que mantiene la disolución y biodisponibilidad, en el campo del tratamiento y control del dolor y la inflamación.

25

Ejemplo 1. Fórmula de una composición que contiene tramadol-etoricoxib

A continuación, se describe la fórmula cualitativa – cuantitativa de una composición granulada para reconstitución que comprende los dos principios activos clorhidrato de tramadol y etoricoxib, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

Tabla 1. Fórmula cuantitativa

%	mg/5 g.	Componentes	Función
1.0	50.0	Clorhidrato de tramadol	Fármaco 1
1.8	90.0	etoricoxib	Fármaco 2
36.0	1800.0	isomalt 801	Diluyente
43.20	2160.0	polietilenglicol 6000	Aglutinante
5.0	250.0	croscarmelosa sódica	Desintegrante
3.0	150.0	acesulfame de potasio*	Edulcorante
2.0	100.0	sucralosa	Edulcorante
8.0	400.0	sabor menta-hierbabuena	Saborizante

*Equivalente a acesulfame de potasio.

Ejemplo 2. Proceso de fabricación de la composición granulada por fusión para reconstitución

El producto combinó en una sola unidad de dosificación los fármacos tramadol (clorhidrato) y etoricoxib, con dosis de 50 mg/ 90mg respectivamente; el cual representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas y a la diferencia en dosis para garantizar la obtención de un producto estable.

En las patentes del estado de la técnica más cercano se llevan a cabo procesos de granulación húmeda que incorporan agua. Tal es el caso, en la presente invención que, si se desea incorporar agua en el proceso de combinación de los activos tramadol (clorhidrato) y etoricoxib se afecta el resultado de la combinación de forma negativa. A continuación, se muestran pruebas realizadas para la combinación de tramadol (clorhidrato) y etoricoxib de la presente invención por vía húmeda que, no permite la obtención de una combinación estable y de calidad, mientras que la granulación por fusión representa aquella operación unitaria que permite llevar a la práctica la invención.

Evaluación de fórmula para pruebas de extrusión-esferonización, incorporando etilcelulosa como promotor de esferonización.

Prueba: 1712-12 (Figura 1).

% Materiales

19.94 clorhidrato de tramadol

19.94 etoricoxib

5 15.95 celulosa microcristalina PH 101

44.17 etilcelulosa E-7-7050

Objetivo:

10 Evaluación de fórmula para pruebas de extrusión-esferonización, incorporando etilcelulosa como promotor de esferonización.

Resultados físicos:

Desintegración 8 h 30 minutos, peso total con cápsula 458.45 mg.

Observaciones:

15 Se encapsularon las esferas de clorhidrato de tramadol y etoricoxib; peso en cápsula 251 mg para tramadol HCl y 112.45 mg de etoricoxib en cápsula del número cero, se envían a análisis.

20 De acuerdo con los resultados de disolución, se encontraron problemas tanto para tramadol HCl cuya liberación está por encima del 100% y para etoricoxib está por debajo, aproximadamente 80%, este comportamiento es atribuible a la deficiente distribución de los activos en la formulación de las esferas. Se propuso cambiar la forma farmacéutica; de extrusión-esferonización a granulado para reconstituir mediante una granulación por vía húmeda.

25

Fabricación de lote para evaluación de propiedades organolépticas en fórmula.

Prueba: 1810-29

30

% Materiales

1.00 tramadol, HCl

1.80 etoricoxib

40.00 isomalt 801

52.20 polietilenglicol 6000

3.0 acesulfame de potasio

2.0 sucralosa

5 agua purificada (mL)

Objetivo:

Fabricación de lote para evaluación de fórmula

Observaciones:

- 10 Se realizó una granulación húmeda para integrar los activos a los gránulos. Para este tipo de forma farmacéutica es importante incorporar un sabor; ya que los activos aportan un sabor amargo, por lo que es necesario incorporar un saborizante para mejorar las propiedades organolépticas de los activos. Se probaron diferentes sabores evaluando propiedades organolépticas. De acuerdo con los resultados de
- 15 propiedades organolépticas: los sabores naranja chicle, uva, menta y fresa no ayudan a enmascarar el sabor amargo de los activos, por lo cual se propuso utilizar otro saborizante (Tabla 2).

Tabla 2. Propiedades organolépticas

Experimento	1	2	3	4
Sabor / Descripción	Naranja chicle / Líquido	Uva / Líquido	Menta fresca / Líquido	Menta fresca / polvo
Concentración (%)	0.22	1.0	0.3	0.3
Sabor	Ligeramente naranja / no sabe a chicle	Uva	Menta	Menta
Olor	Sin olor	Uva	Menta	Menta
Resabio	Muy amargo	Amargo	Ligero amargo	Ligero amargo
Observaciones	Demasiado amargo, no sabe a chicle y desde inicio es muy amargo	Al inicio no sabe amargo, el resabio es amargo	Tarda en disolver, mayor a 2 minutos	Tarda en disolver, menor que el líquido

Evaluación de fórmula por granulación húmeda

Prueba: 1810-29 (Figura 2 y 3).

5

% Materiales

1.00 etoricoxib

1.80 tramadol HCl

36.0 isomalt 801

10

45.7 polietilenglicol 6000

2.50 croscarmelosa sódica

3.00 acesulfame de potasio

2.00 sucralosa

8.00 menta-hierbabuena

15

0.35 agua purificada (mL)

Objetivo

Evaluación de fórmula por granulación húmeda

Pruebas físicas

20

%H.R.=-0.93

Desintegración 5 minutos.

Factor de similitud

etoricoxib F2= 57.51% (Referencia, producto innovador)

tramadol HCl F2= 88.05% (Referencia, producto innovador)

25

Resultado de disolución

Medio de disolución: solución amortiguadora pH 2.0: Acetonitrilo grado cromatográfico (75:25); medio de disolución: HCl.

30

Observaciones:

En esta prueba se agregó el saborizante Menta-hierbabuena y se agregó el 2.5% de croscarmelosa sódica. Las muestras se mandaron a análisis.

Se propuso cambiar por granulación por fusión ya que la cantidad de agua que se necesitó es mínima y como excipiente se empleó un aglutinante sólido de bajo punto de fusión, entre 55 °C a 62 °C.

- 5 De acuerdo con los resultados de disolución, no se encontraron problemas tanto para tramadol HCl y etoricoxib, liberando al 100% los activos, como referencia lote innovador para cada activo.

- 10 Las muestras obtenidas se sometieron a evaluación preliminar de estabilidad encontrando incompatibilidad del tramadol en presencia de la humedad residual resultado de la granulación húmeda, se presenta un cambio de coloración en la tableta y existe degradación del tramadol por lo que no es viable esta vía de fabricación para garantizar el cumplimiento de los atributos de calidad.

15 ***Evaluación de fórmula mediante granulación por fusión***

- En cambio, durante la granulación por fusión, la unión física de los componentes tramadol – etoricoxib se incorpora al menos un agente aglutinante que funde entre 50 – 80 °C, esto permite la inclusión de los activos sin necesidad de la incorporación de agua y elimina la etapa de secado, lo que favorece positivamente la combinación de los activos de la presente invención.
- 20

Prueba: 1908-03 (B) (Figura 4 y 5).

- | | | |
|----|------|-----------------------|
| 25 | % | Materiales |
| | 1.00 | etoricoxib |
| | 1.80 | tramadol HCl |
| | 36.0 | isomalt 801 |
| | 43.2 | polietilenglicol 6000 |
| 30 | 2.50 | croscarmelosa sódica |
| | 3.00 | acesulfame de potasio |
| | 2.00 | sucralosa |
| | 8.00 | menta-hierbabuena |

Objetivo

Evaluación de fórmula por granulación fusión

5 Pruebas físicas

No se realizaron pruebas físicas

Factor de similitud

etoricoxib F2= 60.51% (Referencia, producto innovador)

10 tramadol HCl F2= 86.43% (Referencia, producto innovador)

Resultados de disolución

15 Medio de disolución: solución amortiguadora pH 2.0: Acetonitrilo grado cromatográfico (75:25); medio de disolución: HCl

Observaciones

20 Se determinó el intervalo de temperatura de fusión entre 54.4 °C y 57.5 °C para el excipiente Polietilenglicol 6000. Se propuso realizar incrementando al doble la cantidad de desintegrante hasta un 5%.

Los resultados de disolución no mostraron problemas tanto para tramadol HCl y etoricoxib, liberando al 100% los activos, como referencia lote innovador para cada activo.

25

Evaluación de fórmula mediante granulación por fusión

Prueba: 1908-03 (B2C) (Figura 6 y 7).

% Materiales

30 1.00 etoricoxib

1.80 tramadol HCl

36.0 isomalt 801

43.2 polietilenglicol 6000

2.50 croscarmelosa sódica
 3.00 acesulfame de potasio
 2.00 sucralosa
 8.00 menta-hierbabuena

5

Pruebas físicas

I.H.=1.09 I.C.= 8.5, ángulo de reposo 8.0, velocidad de flujo 10.26 g/s, promedio de tamaño de partícula 786.7

10 Factor de similitud

etoricoxib F2= 63.06% (Referencia, producto innovador)

tramadol HCl F2= 56.12% (Referencia, producto innovador)

Resultados de disolución

15 Medio de disolución: solución amortiguadora pH 2.0: Acetonitrilo grado cromatográfico (75:25); medio de disolución: HCl.

Observaciones

La fórmula cumplió con los factores de similitud para cada fármaco y hay
 20 reproducibilidad en el proceso de fabricación.

Se determinó el factor de similitud con los monofármacos elaborados en la misma forma farmacéutica y con los fármacos innovadores para cada activo.

25 Estos resultados sirven como base para elaborar los lotes de estabilidad ya que se obtiene una fórmula óptima.

De acuerdo con las pruebas previamente presentadas, sorprendentemente se logró desarrollar un proceso que garantiza un producto estable que cumple con las
 30 características de calidad establecidas, para lo cual, se seleccionó un proceso de granulación por fusión, colocando los excipientes y aditivos específicos previamente mencionados, capaces de mantener la integridad química de ambos fármacos juntos.

A continuación, se presenta de manera no limitativa el proceso de fabricación por granulación por fusión del granulado para reconstituir de la presente invención, que comprende etoricoxib y tramadol y/o sus sales farmacéuticamente aceptables:

5

1. Tamizar el Polietilenglicol 6000 (Tamizado 1).
2. Tamizar el etoricoxib, clorhidrato de tramadol, Isomalt 801, Croscarmelosa sódica, Acesulfame de potasio y Sucralosa (Tamizado 2).
3. Mezclar el Tamizado 1 con el Tamizado 2 durante 5 minutos (Mezclado 1).
- 10 4. Granular el Mezclado 1 durante 20-30 minutos hasta que alcance una temperatura entre 54-55.2 °C.
5. Enfriar el granulado hasta una temperatura de 25 a 28 °C.
6. Tamizar el granulado del paso 5 (Tamizado 3).
7. Mezclar el Tamizado 3 con el sabor meta-hierbabuena durante 5 minutos
- 15 (Mezclado 2).

Durante la granulación por fusión, la unión física de los componentes tramadol – etoricoxib se incorpora al menos un agente aglutinante que funde entre 50 – 80 °C, esto permite la inclusión de los activos sin necesidad de la incorporación de agua y
20 elimina la etapa de secado. En cambio, en las patentes del estado de la técnica más cercano llevan a cabo procesos, por ejemplo, de granulación húmeda que si incorporan agua.

El producto combina en una sola unidad de dosificación los fármacos tramadol
25 (clorhidrato) y etoricoxib, con dosis de 50 mg /90mg respectivamente; el cual representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas y a la diferencia en dosis para garantizar la obtención de un producto estable.

30 La complejidad tecnológica radica en la combinación de dos fármacos con diferentes características reológicas y de solubilidad, por un lado, tenemos un fármaco sensible a la humedad y luz y por el otro tenemos un fármaco liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva (etoricoxib), que podrían causar interferencia

en la estabilidad, absorción y mecanismo de liberación.

La combinación de ambos fármacos permitirá una mejor analgesia a dosis reducidas y una disminución de los efectos adversos.

5

Ejemplo 3 Pruebas de estabilidad

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad conforme a la normatividad vigente de tres lotes de la composición farmacéutica descrita. Los resultados a 6 meses en la condición de 40 °C y humedad relativa de 75% se muestran a continuación (Tabla 3):

10

Tabla 3. Tramadol 50 mg / etoricoxib 90 mg

15

20

25

Determinación	Especificación	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido de tramadol clorhidrato	90.0% a 110.0% 50.0 mg/Sobre	102.9%	99.3%	99.0%
Contenido de etoricoxib	90.0% a 110.0% 90.0 mg/Sobre	100.2%	99.9%	99.4%
Disolución de tramadol clorhidrato	Q = 80.0% en 30 minutos	100.8%	101.4%	104.8%
Disolución de etoricoxib	Q = 70.0% en 30 minutos	103.6%	103.6%	105.54%
Impurezas orgánicas de tramadol HCl	No más de 1.0% de impurezas totales.	0.24%	0.23%	0.19%
Impurezas orgánicas de etoricoxib	No más de 1.0% de impurezas totales.	0.06%	0.06%	0.06%

Ejemplo 4. Pruebas de biodisponibilidad comparativa

30

Los resultados obtenidos, en un estudio de biodisponibilidad comparativa de la combinación etoricoxib con tramadol, permiten concluir el adecuado perfil farmacocinético del producto al compararse con la administración de los monofármacos de forma aislada. Por otro lado, permiten garantizar la calidad de la

formulación del producto en combinación de etoricoxib con tramadol y sus excipientes. Además, los resultados obtenidos permiten concluir la no interacción en la biodisponibilidad de las formulaciones administradas en combinación. Adicionalmente, se constató el cumplimiento satisfactorio de los estándares de calidad establecidos, de la NOM-177-SSA1 vigente, de los procedimientos, de los protocolos, de las BPL y de las Buenas Prácticas de Documentación; como respaldo de la veracidad de los resultados del estudio.

Para el análisis farmacocinético y estadístico se recibieron datos de 42 sujetos del estudio con un diseño cruzado al azar, para tres tratamientos, seis secuencias y tres períodos (3 x 6 x 3). Se obtuvieron datos de concentración plasmática para cada tiempo, por medicamento. Se procedió a realizar un análisis de varianza (ANADEVA) para los parámetros: $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-72} . Además de la estadística descriptiva, se efectuaron las siguientes pruebas: Intervalos de Confianza Clásico, 90% (95%), y la Prueba de *Schuirman*. Los cálculos se llevaron a cabo a través del programa WINNONLIN® versión 8.0.

El análisis estadístico para establecer la no interacción farmacocinética de la combinación etoricoxib + tramadol, (equivalencia en biodisponibilidad) se realizó con los datos de 38 sujetos que finalizaron el estudio.

Los sujetos que participaron fueron 42, los cuales recibieron tres tratamientos correspondientes a una dosis oral única: Medicamento “A” de referencia (90 mg de etoricoxib, Medicamento “B” de referencia (50 mg de tramadol y Medicamento “C” de prueba (etoricoxib 90 mg/tramadol 50 mg, Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.), los cuáles fueron administrados en tres periodos (separados por un periodo de lavado de 14 días) y seis secuencias. La dosis total administrada fue: etoricoxib 90 mg y tramadol 50 mg, ver Tabla 4.

Tabla 4. Medicamentos evaluados

	Medicamento A (Referencia)	Medicamento B (Referencia)	Medicamento C (Prueba)
	etoricoxib	tramadol	etoricoxib/tramadol
5	etoricoxib	tramadol	etoricoxib/tramadol
	Comprimido	Cápsula	Sobre con granulado para diluir en 100 mL de agua
	Cada Comprimido contiene etoricoxib 90 mg	Cada cápsula contiene 50 mg	Cada sobre contiene etoricoxib 90 mg/tramadol 50 mg
10	1 comprimido de 90 mg	1 cápsula de 50 mg	100 ml equivalentes a 90 mg de etoricoxib/ 50 mg de tramadol
	S018131	1902022	20A0811G1
	Marzo 2021	Enero 2021	Enero 2022

15 Con la finalidad de visualizar las posibles diferencias entre las formulaciones y/o tratamientos se graficaron los perfiles de concentración plasmática ($\pm$ error estándar) con respecto al tiempo, obtenidos en los sujetos participantes (véase Figuras 8-15)

20 La estadística para establecer la equivalencia de biodisponibilidad farmacocinética debe evaluar la diferencia entre los tratamientos en estudio, mediante la comparación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos: $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-72} .

a) Intervalos de confianza.

25 Se realizó el análisis estadístico sobre la equivalencia de biodisponibilidad de los fármacos de interés a partir de la construcción de intervalos de confianza, los cuales concluyen a favor de la equivalencia de biodisponibilidad (no interacción farmacocinética) si los límites calculados están incluidos en el intervalo preestablecido de 80 a 125, lo anterior con datos transformados logarítmicamente.

30 Estos fueron analizados con un nivel de confianza del 90% (95%) y considerando que la potencia de la prueba estadística deberá ser mayor a 0.80.

b) Pruebas límite.

Las pruebas límite se basan en el rechazo de la hipótesis nula de no equivalencia para concluir con un nivel de significancia alfa ($\alpha = 0.05$) y nivel de confianza al 90%, que los analitos presentan equivalencia farmacocinética. Las pruebas límite que se aplicaron, son la prueba de t doble unilateral de Schuirmann y la prueba de Anderson Hauck sobre el cociente entre los promedios de los medicamentos de prueba y de referencia, para los parámetros farmacocinéticos de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-72} .

Las pruebas límite concluirán a favor de la equivalencia de biodisponibilidad si la probabilidad de que el cociente sea inferior a 80% y superior a 125% (inferior a 75% y superior a 133% en el caso de alta variabilidad farmacocinética), es menor a 0.05.

En la Tabla 5, a continuación, se presentan los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas a los parámetros farmacocinéticos de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-72} de etoricoxib, obtenidos para los dos tratamientos evaluados (A vs C). La finalidad es evaluar las posibles diferencias entre los tratamientos, lo anterior aplicando un nivel de confianza del 90% (95%) y considerando todos los 38 sujetos que concluyeron el estudio.

Tabla 5. Intervalos de confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos de etoricoxib, transformados logarítmicamente (Tratamiento A vs Tratamiento C)

	Promedio Geométrico por mínimos cuadrados		Razón de Promedios	IC 90% Clásico		IC 95% Clásico		T doble unilateral de Schuirmann		Valor de p	
Parámetro farmacocinético	Referencia (A)	Prueba (C)	[C/A] (%)	LI	LS	LI	LS	P < 80	P > 125	AH	Potencia
$\ln(C_{\text{máx}})$	1893.7	1982.4	104.69	95.92	114.26	94.24	116.29	.0001	.0008	.0008	.9936
$\ln(ABC_{0-72})$	28,930.5	29,200.4	100.93	96.84	105.20	96.03	106.08	.0001	.0001	.0001	.9999
$\ln(ABC_{0-\infty})$	33,135.3	33,281.7	100.44	95.99	105.10	95.11	106.07	.0001	.0001	.0001	.9999
Criterio				> 80	< 125	> 80	< 125	< .05	< .05	< .05	> .80

A = Tratamiento A (Etoricoxib), C= Tratamiento C (Etoricoxib – Tramadol), IC = Intervalo de Confianza, LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior, AH = Anderson Hauck. Se reporta valor de p de 0.0001, cuando el valor exacto de p es menor o igual a 0.0001.

En la Tabla 6, a continuación, se presentan los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas a los parámetros farmacocinéticos de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-72} de tramadol, obtenidos para los dos tratamientos evaluados (B vs C). La finalidad es evaluar las posibles diferencias entre los tratamientos, lo anterior aplicando un nivel de confianza del 90% (95%) y considerando todos los 38 sujetos que concluyeron el estudio.

Tabla 6. Intervalos de confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos de tramadol, transformados logarítmicamente (Tratamiento B vs Tratamiento C)

Parámetro farmacocinético	Promedio Geométrico por mínimos cuadrados		Razón de Promedios	IC 90% Clásico		IC 95% Clásico		T doble unilateral de Schuirmann		Valor de p	Potencia
	Referencia (A)	Prueba (C)	[C/A] (%)	LI	LS	LI	LS	P < 80	P > 125	AH	
$\ln(C_{\text{máx}})$	201.1	216.1	107.46	99.42	116.16	97.87	117.99	.0001	.0012	.0012	.9984
$\ln(ABC_{0-72})$	1455.8	1697.8	116.62	110.65	122.91	109.48	124.22	.0001	.0161	.0161	.9999
$\ln(ABC_{0-\infty})$	1523.8	1766.3	115.92	110.25	121.87	109.15	123.10	.0001	.0077	.0077	.9999
Criterio				> 80	< 125	> 80	< 125	< .05	< .05	< .05	> .80

B = Tratamiento B (Tramadol), C= Tratamiento C (Etoricoxib – Tramadol), IC = Intervalo de Confianza, LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior, AH = Anderson Hauck. Se reporta valor de p de 0.0001, cuando el valor exacto de p es menor o igual a 0.0001.

Después de administrar una dosis oral única correspondiente a 90 mg de etoricoxib y 50 mg de tramadol con forma farmacéutica de comprimido y cápsula, medicamento de referencia A, etoricoxib, comprimido de 90 mg, del medicamento de referencia B, tramadol, cápsula de 50 mg, y del medicamento de prueba C, etoricoxib/tramadol con forma farmacéutica de sobre con granulado para diluir en 100 mL de agua, etoricoxib 90 mg/tramadol 50 mg, elaborado por Laboratorios Silanes, S.A. de C.V., lote 20A081G1, se determinaron los parámetros farmacocinéticos de $C_{\text{máx}}$ y área bajo la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo (ABC_{0-72}).

El análisis comparativo para los parámetros farmacocinéticos fue realizado

utilizando el enfoque de intervalos de confianza clásico y de Schuirmann. En el caso del intervalo de confianza clásico es un intervalo simétrico alrededor de la diferencia de promedios entre el medicamento de prueba y referencia (CP-CR) y no es simétrico alrededor de cero, de la misma manera el intervalo de confianza clásico es simétrico alrededor del cociente CP/CR y no alrededor de la unidad.

Los intervalos de confianza clásicos para etoricoxib (contraste A vs C) cumplieron con el criterio del 80-125% para datos transformados logarítmicamente, en cada una de las dos variables farmacocinéticas, $\text{Ln}(C_{\text{máx}})$ y $\text{Ln}(\text{ABC}_{0-72})$.

10

Con lo que respecta al parámetro farmacocinético ABC_{0-72} , que está relacionado con el grado o magnitud de absorción, en los intervalos de confianza clásicos, se encuentra que se ubican dentro del rango de 80- 25% para datos transformados logarítmicamente, mismo caso que las pruebas de Schuirmann y Anderson Hauck **(5)** que muestran una baja probabilidad de que los valores de ABC_{0-72} del medicamento de prueba (etoricoxib/tramadol) estén fuera del 80-125% (valor de “p” menor de 0.05).

Los intervalos de confianza clásicos de tramadol (contraste B vs C) cumplieron con el criterio del 80-125% para datos transformados logarítmicamente, en las dos variables farmacocinéticas, $\text{Ln}(C_{\text{máx}})$ y $\text{Ln}(\text{ABC}_{0-72})$.

Con lo que respecta al parámetro farmacocinético ABC_{0-72} , asociado a tramadol se tiene que los intervalos de confianza clásicos se ubican dentro del rango de 80-125% para datos transformados logarítmicamente, mismo caso que las pruebas de Schuirmann y Anderson Hauck **(5)** que muestran una baja probabilidad de que los valores de ABC_{0-72} del medicamento de prueba (etoricoxib/tramadol) estén fuera del 80-125% (valor de “p” menor de 0.05).

Se cumplió con todos los criterios usados para la no interacción farmacocinética, dado que para cada uno de los contrastes (C vs A y C vs B) dónde: A es etoricoxib monoterapia, medicamento de referencia, B es tramadol monoterapia, medicamento de referencia, C es etoricoxib/tramadol combinación dosis fija, medicamento de prueba, se tiene que en las variables $\text{Ln}(C_{\text{máx}})$ y $\text{Ln}(\text{ABC}_{0-72})$:

(1) el límite inferior del intervalo clásico (IC 90%) es mayor a 80 y el límite superior del intervalo clásico es menor a 125,

5 (2) el intervalo del 95% de confianza clásico, no presenta valores fuera del intervalo 80 - 125%,

(3) los valores de p asociados a la prueba de Schuirmann para $P < 80$ son menores a 0.05 ($p \leq .0001$),

10

(4) los valores de p asociados a la prueba de Schuirmann para $P > 125$ son menores a 0.05 ($p \leq .0161$),

(5) la prueba de Anderson Hauck proporciona valores de p inferiores a .05, ($p \leq$
15 .02), por lo que es posible rechazar la hipótesis de no interacción farmacocinética ($\alpha = 0.05$).

Además, se tiene que las potencias fueron adecuadas, superiores a .99 para las dos variables en estudio, $\ln(C_{\text{máx}})$ y $\ln(ABC_{0-72})$, en ambos contrastes, ver Tablas
20 6 y 7.

Así, en el perfil farmacocinético de la combinación a dosis fija de etoricoxib/tramadol y su dosificación concomitante se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas, en los valores de $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\text{inf}}$, el tiempo
25 para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ para la combinación a dosis fija, fue menor que etoricoxib en monofármaco, mientras que, para tramadol fue similar. Los intervalos de confianza (IC) 90% observados para etoricoxib fueron 95.92-114.26, 96.84-105.20 y 95.99-105.10, respectivamente, y tramadol IC 90%; 99.42-116.16, 110.65-122.91 y 110.25-121.87, respectivamente. Estos resultados demuestran que la reducción en
30 la dosis de tramadol (efecto ahorrador de tramadol) no está relacionado con diferencias farmacocinéticas de la formulación de dosis fija de etoricoxib/tramadol, sino con un efecto sinérgico de base farmacodinámica inherente a los mecanismos de acción de los fármacos al administrarse en combinación y proporcionar un

abordaje terapéutico multimodal.

Ejemplo 5. Pruebas de disolución

La prueba de disolución (prueba *in vitro*) sirve para determinar la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total) a la que un fármaco se libera de la forma de dosificación; en el caso del perfil de disolución corresponde a la cuantificación a diferentes tiempos del fármaco disuelto bajo condiciones estandarizadas. La importancia de la prueba de disolución radica en lo siguiente:

- 10 a) Es una guía para el desarrollo de nuevas formulaciones durante el desarrollo del producto: permite evaluar la posible interferencia de los excipientes o el proceso de fabricación sobre la liberación del fármaco.
- b) Control de proceso y aseguramiento de la calidad: ayuda a asegurar la calidad continua del producto y su optimización después de un cambio en manufactura, formulación, sitio de manufactura y escalamiento del proceso.
- 15 c) Indicador del desarrollo *in vivo*: es un indicador de la biodisponibilidad, permite establecer la correlación entre los parámetros *in vitro* con resultados de biodisponibilidad.
- 20

Se realizó pruebas de perfiles de disolución para clorhidrato de tramadol / etoricoxib granulado para reconstituir 50/90 mg

- 25 La cuantificación de etoricoxib en el estudio se realizó a través de un método previamente validado bajo los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAA-2013, el método se realizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución tomando muestras a los 20, 40, 60, y 80 min. El medio de disolución empleado consistió en una solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

30

El método para la cuantificación de clorhidrato de tramadol fue de igual manera validado bajo los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAA-2013, el método se realizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución tomando

muestras a los 20, 40, 60, y 80 min. El medio de disolución empleado consistió en una solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

El porcentaje de clorhidrato de tramadol y de etoricoxib en su respectivo medio de disolución tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba fue mayor de 85% dentro de los primeros 20 min, por lo que estos resultados muestran que los productos evaluados pueden ser aceptados como equivalentes (véase Figuras 16 y 17).

10 **Ejemplo 6. Pruebas clínicas de eficacia y seguridad de la combinación en dosis fijas de etoricoxib – tramadol para el manejo del dolor agudo y su sinergia**

Dentro de la literatura disponible, un estudio preclínico evaluó las posibles interacciones (aditivas o potenciadoras) en los efectos antinociceptivos de etoricoxib y tramadol en combinación contra la hiperalgesia mecánica inducida por lesión de la médula espinal en ratas. Los autores concluyeron que la acción antihiperalgésica sinérgica de esta combinación tiene utilidad en la hiperalgesia mecánica asociada con lesión espinal que podría extrapolarse a la aplicación clínica.

20

Se han evaluado diferentes combinaciones de dosis fijas en el tratamiento del dolor, incluidas tramadol/paracetamol, tramadol/diclofenaco, codeína/ibuprofeno, codeína/paracetamol, oxicodona/paracetamol y tramadol/dexketoprofeno, ya sea en comparación con el monofármaco o en relación con cualquiera de estas combinaciones. Al igual que etoricoxib/tramadol, se han evaluado otras combinaciones de AINE con tramadol frente a paracetamol/tramadol, mostrando resultados similares en el tratamiento del dolor.

En 2006, Chandenwale *et al*, evaluaron la eficacia analgésica de las combinaciones a dosis fija de diclofenaco/tramadol frente a paracetamol/tramadol en pacientes con afecciones musculoesqueléticas agudas, dolor postoperatorio después de cirugía ortopédica, osteoartritis y artritis reumatoide, identificándose una mayor reducción en la intensidad del dolor y menor frecuencia de eventos adversos con la

30

combinación de diclofenaco después de 5 días de tratamiento. Este estudio presentó resultados superiores con la combinación a dosis fija de Diclofenaco/Tramadol mediante un esquema con menor dosis (1 comprimido dos veces al día vs 2 comprimidos cada 4-6 horas sin exceder los 8 comprimidos),
5 mayor adherencia y un menor número de eventos adversos.

Actualmente, se recomienda el uso de Paracetamol 325 mg/Tramadol 37,5 mg para el tratamiento de la lumbalgia, basándose en una pauta posológica mínima de 3 dosis y máxima de 10 dosis en 24 horas, el equivalente de 975 mg a 3250 mg de
10 paracetamol y 112.5 mg a 375 mg de Tramadol por día, por un período de hasta 4 semanas, este tratamiento es uno de los más utilizados, aunque no necesariamente es el analgésico más seguro.

La combinación de Etoricoxib/Tramadol proporciona un alivio eficaz del dolor
15 mediante un manejo multimodal debido a los diferentes mecanismos de acción de sus componentes, consiguiendo una reducción más rápida de la intensidad del dolor en comparación con la terapia convencional. El enfoque multimodal proporcionado por esta combinación no solo mejora la adherencia al tratamiento, sino que también logra un efecto ahorrador de tramadol (control del dolor con dosis
20 más bajas de tramadol y, por lo tanto, menor incidencia de eventos adversos relacionados con este). Para el alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa, se preferirán los regímenes analgésicos multimodales a la monoterapia y, más aún, al manejo con tramadol, mediante intervenciones oportunas, para proporcionar un alivio inmediato del dolor y prevenir que se desarrolle
25 complicaciones asociadas al mismo. Uno de los modelos más utilizados para evaluar el desarrollo de producto farmacológicos con potencial terapéutico analgésico es el de dolor lumbar en donde se pueden estudiar los efectos terapéuticos de nuevos agentes analgésicos.

30 La definición de un cambio clínicamente significativo en la intensidad del dolor es, sin duda, muy variable de un estudio a otro. Por ello, se realizó un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación en dosis fija de etoricoxib 90 mg y tramadol 50 mg comparada con la terapia en dosis fija de paracetamol 325 mg y

tramadol 37.5 mg para el manejo del dolor lumbar agudo.

En el “Estudio confirmatorio de eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de Etoricoxib/Tramadol versus Paracetamol/Tramadol para el manejo del dolor lumbar agudo conducido por Laboratorios Silanes S.A de C.V., el fármaco en investigación (Etoricoxib 90 mg/Tramadol 50 mg) está indicado en pauta posológica única cada 24 horas, obteniendo el mismo efecto terapéutico que la combinación Paracetamol/Tramadol 325 mg/37.5 mg (administrada cada 8 horas para una dosis final 975 mg/112.5 mg, respectivamente).

El diseño del estudio fue un ensayo clínico fase IIIb, longitudinal, multicéntrico, aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación en dosis fija de etoricoxib 90 mg y tramadol 50 mg comparada con la terapia en dosis fija de paracetamol 325 mg y tramadol 37.5 mg para el manejo del dolor lumbar agudo en 62 pacientes adultos por grupo de tratamiento (para un total de 124 pacientes).

Los criterios de inclusión comprendieron:

1. Cualquier sexo.
2. Que acepte participar en el estudio y otorgue su consentimiento informado por escrito.
3. Edad ≥ 18 años y ≤ 60 años cumplidos al inicio del estudio.
4. Diagnóstico de dolor lumbar agudo como episodio de primera vez o posterior a otro episodio máximo 6 meses antes y con una duración no mayor a 6 semanas.
5. Paciente con dolor lumbar reportado como intensidad de moderada a severa (Escala Visual Análoga de dolor EVA ≥ 4 cm).
6. Mujeres en edad fértil que cuenten con algún método anticonceptivo aceptable (ej. de barrera, hormonal oral, inyectable, subdérmico).

En la tabla 7 se muestran los productos de prueba y referencia.

Tabla 7. Productos de prueba y referencia

5	Producto de Prueba:	A. etoricoxib/tramadol Administrado por vía oral, un sobre de etoricoxib/tramadol granulado diluido en 100 ml de agua, cada 24 horas, por 7 días. Concentración: 90 mg/ 50 mg Fabricante: Laboratorios Silanes S.A. de C.V. Lote: 20A081G1
10	Terapia de Referencia:	B. paracetamol/tramadol Administrado por vía oral, una tableta, cada 8 horas, por 7 días. Concentración: 325 mg/ 37.5 mg

Para los criterios de evaluación y eficacia se siguieron los siguientes parámetros:

15 Eficacia

Variables primarias:

- Promedio de cambio del dolor reportado a través de la EVA a los 3, 5 y 7 días con respecto a su medición basal por grupo de tratamiento.

20 **Variables secundarias:**

- Proporción de pacientes que alcancen una reducción del 30% en la intensidad del dolor a los 7 días por grupo de tratamiento.
- Grado de incapacidad por dolor lumbar medido a través de la escala de incapacidad de Oswestry basal y a los 7 días, por grupo de tratamiento.
- 25 • Grado de incapacidad para realizar actividades cotidianas a través de la escala Roland-Morris, basal y a los 7 días por grupo de tratamiento.

Seguridad

- 30 • Frecuencia e intensidad de los eventos adversos presentados durante el estudio entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de eficacia mostraron la no inferioridad global de etoricoxib-tramadol en términos de eficacia y seguridad para el manejo del dolor lumbar agudo a los 7

días de tratamiento. Los datos obtenidos de los pacientes incluidos en el presente estudio permiten confirmar la eficacia del tratamiento en combinación a base de etoricoxib 90 mg / tramadol 50 mg en el manejo del dolor lumbar agudo durante un seguimiento de 7 días, al observar una constante reducción en la intensidad del dolor y una mejora en el grado de incapacidad por dolor lumbar y para realizar actividades cotidianas.

Al analizar los datos en cada momento del seguimiento se demostró que el producto de prueba a base de etoricoxib/tramadol es superior a la terapia estándar de Paracetamol/Tramadol pues se alcanza un efecto terapéutico analgésico en etapas más tempranas y la proporción de pacientes con disminución en la puntuación del dolor es mayor. En el grupo de la combinación a dosis fija de etoricoxib/tramadol se pudo observar una mayor reducción del dolor dentro de los primeros días de tratamiento (3 y 5 días) en comparación con la terapia de paracetamol/tramadol, por ello los efectos terapéuticos del producto de prueba se obtienen de forma más temprana lo que representa una ventaja sobre el grupo de comparación. La proporción de pacientes que logró un cambio en el grado de intensidad del dolor, partiendo de las categorías iniciales de severo y moderado a leve y sin dolor a los 3 y 5 días, también fue mayor en el grupo de etoricoxib/tramadol, una vez más se demuestra que el producto de prueba es superior al de referencia. Además, de reportar una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta al tratamiento, considerando esta como, la disminución en la intensidad del dolor de al menos el 30% en la EVA, esto reportado al tercer día de seguimiento.

Lo anterior se debe a que el producto de prueba en combinación de dosis fija de etoricoxib/tramadol ha sido formulado con una forma farmacéutica de granulado lo que facilita la absorción en el tracto gastrointestinal y, por consiguiente, concentraciones sanguíneas tempranas que se traducen en un efecto analgésico anticipado. Por su parte, el medicamento de referencia a base de paracetamol/tramadol con forma farmacéutica de tableta debe pasar por un proceso de disgregación a nivel gastrointestinal lo que retrasa su absorción y se traduce en un efecto analgésico tardío.

Por otro lado, dentro de cada grupo de tratamiento, se identificaron cambios significativos en la mediana del dolor al tercer, quinto y séptimo día, con respecto a su medición basal ($p=0.001$). A partir de la obtención de la magnitud de cambio de las evaluaciones del dolor a los días 3, 5, y 7 con respecto a su basal, se observaron
5 diferencias entre los grupos de tratamiento a los 3 días ($p=0.054$) y 5 días ($p=0.041$). Al evaluar la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento (reducción 30% (3 cm) en EVA), los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de tratamiento al tercer día de seguimiento [$p= 0.008$, IC95% 0.241(0.061-0.421)] igualando su efectividad a los 5 y 7 días. Es por ello que,
10 aunque al seguimiento final al día 7 existe no inferioridad entre los tratamientos administrados, el medicamento de prueba de etoricoxib/tramadol es capaz de proporcionar efectos analgésico más tempranos y superiores desde el tercer día de seguimiento.

15 Adicional a la EVA, se evaluó la mejora de la incapacidad por dolor lumbar para realizar actividades cotidianas (Oswestry y Roland-Morris) en el grupo de pacientes que recibieron etoricoxib/tramadol sobre todo en la mejoría de la incapacidad para realizar actividades cotidianas ($p=0.068$). De acuerdo con los resultados de las escalas de Oswestry y Roland-Morris, el grupo de etoricoxib/tramadol reporta una
20 proporción mayor de pacientes con mejoría de la incapacidad en comparación con el grupo de paracetamol/tramadol, reportando un cambio en la clasificación del grado de incapacidad severo a moderado y mínima.

Finalmente, es importante destacar que, debido a la forma farmacéutica (granulado)
25 y a su farmacocinética que permite realizar una administración cada 24 horas (una vez al día) a la dosificación de etoricoxib/tramadol, en comparación con el grupo de paracetamol/tramadol que amerita una administración cada 8 horas (3 veces al día), se observó un mayor apego para el grupo bajo tratamiento con el medicamento de prueba de etoricoxib/tramadol en comparación con el tratamiento de
30 paracetamol/tramadol.

Lo anterior, permite identificar los beneficios clínicos y la superioridad de la combinación de etoricoxib/tramadol, como son, mayor velocidad para alcanzar la

respuesta terapéutica, una respuesta analgésica temprana, reducción de dolor similar a paracetamol/tramadol a los 7 días de tratamiento, uso de dosis menores de tramadol por día (efecto ahorrador de opiáceo); lo que se traduce en menores riesgos de dependencia, disminución de uso de opiáceos y mejor apego a tratamiento.

En cuanto a la seguridad de los productos en investigación, no se encontraron datos relevantes que no hubieran sido reportados previamente sobre los productos utilizados en monoterapia. Entre todos los eventos adversos informados en el estudio de Silanes, el grupo de Etoricoxib/Tramadol informó una proporción menor de EA en comparación con el grupo que recibió Paracetamol/Tramadol. En los resultados de seguridad, por ejemplo, se evaluó la información de 124 pacientes, de los cuales, en 38 de ellos presentaron al menos un evento adverso (EA), 16 sujetos en el grupo de etoricoxib/tramadol y 22 en Paracetamol/tramadol, reportando un total de 79 EA (38 eventos (48.1%) con el medicamento de prueba y 41 eventos (51.9%) con el comparador). En relación con la gravedad, en su totalidad, los eventos fueron clasificados como no graves (100%). No se reportaron muertes en el estudio. De acuerdo con la severidad del evento, se observó una mayor proporción de EA clasificados como “leves” en comparación con los “moderados” en ambos tratamientos (73.4% vs 26.6%). El grupo de paracetamol/tramadol reportó eventos adversos con mayor severidad, siendo estos moderados en comparación con etoricoxib/tramadol (41.5% vs 10.5%), esta diferencia se consideró como estadísticamente significativa ($p=0.002$). Los SOC mayormente afectados fueron los trastornos gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso, con 33 (41.7%) eventos [19 (57.5%) de ellos en el grupo de etoricoxib/tramadol y 14 (42.5%) en el grupo de Paracetamol/tramadol] y 32 (40.5%) eventos [14 (43.7%) de ellos en el grupo de etoricoxib/tramadol y 18 (56.3%) en el grupo de Paracetamol/tramadol], respectivamente. Los eventos más frecuentes fueron: náusea (17.7%) y mareo (16.4%). No se observaron diferencias clínicamente significativas en los marcadores bioquímicos y signos vitales. Todo lo anterior, permite concluir que al momento de realizar la evaluación no se identificó ninguna señal de seguridad o riesgo que pueda modificar el balance beneficio-riesgo de los pacientes con el uso de los medicamentos del estudio, por lo que el

perfil de seguridad se mantiene favorable de acuerdo con la información descrita.

De este modo, se pudo identificar que, una mayor proporción de pacientes del grupo Etoricoxib/Tramadol reportaron una reducción de la intensidad del dolor $\geq 30\%$ en un período más agudo (durante los primeros 3 días) en comparación con el grupo Paracetamol/Tramadol. Estos datos coinciden con los reportados por Meloncelli, et al en un estudio que comparó la eficacia analgésica y la tolerabilidad de la combinación Tramadol/Dexketoprofeno 75 mg/25 mg versus diclofenaco/tiocolchicósido 75 mg/4 mg en pacientes con dolor lumbar agudo. Además, observaron que la mayor proporción de sujetos que respondieron (definido como una reducción de la intensidad del dolor de al menos el 30%) al tratamiento, correspondió al grupo con la combinación tramadol/dexketoprofeno.

En conclusión, los datos obtenidos de los pacientes incluidos en el presente estudio permiten confirmar la eficacia y seguridad de la combinación de etoricoxib/tramadol para el tratamiento del dolor lumbar agudo durante un seguimiento de 7 días, al observar una constante reducción en la intensidad del dolor (EVA) y una mejora en el grado de incapacidad por dolor lumbar (Oswestry) y para realizar actividades cotidianas (Roland-Morris).

Es importante destacar que, debido a la forma farmacéutica (granulado) y a la dosificación de etoricoxib/tramadol, se observó un mayor porcentaje de apego en comparación con el tratamiento de Paracetamol/tramadol (98.3 [IC 95%, 96.0-100] vs 94.5 [IC 95%, 90.5-98.5]).

Al comparar las dosis utilizadas se puede demostrar que ambos tratamientos administrados poseen una eficacia terapéutica equiparable, aunque el tratamiento a base de Etoricoxib/Tramadol resulta más potente desde el punto de vista farmacológico pues con menores dosis (90 mg/50 mg vs 975 mg/112.5 mg) se alcanzan los efectos terapéuticos analgésicos deseados. Los resultados obtenidos a través del estudio clínico demuestran una sinergia analgésica en pacientes afectados por dolor lumbar agudo, además, de un efecto ahorrador de tramadol. Los resultados anteriores muestran los beneficios clínicos de Etoricoxib/Tramadol

en un esquema de dosificación conveniente, como una respuesta terapéutica más rápida, equivalencia terapéutica al final del período de evaluación y efecto ahorrador de tramadol (reducción del 66,6% de la dosis de tramadol por día), que se traduce en; disminución del riesgo de dependencia, incidencia de eventos
5 adversos dependientes de la dosis de tramadol (como náuseas, vómitos, somnolencia, etc.), reducción de la carga de comprimidos que se traduce en una mejor adherencia terapéutica.

Al momento de realizar la evaluación no se identificó ninguna señal de seguridad o
10 riesgo que pueda modificar el balance beneficio-riesgo de los pacientes con el uso de los medicamentos del estudio, por lo que el perfil de seguridad se mantiene favorable de acuerdo con la información descrita con anterioridad.

Al disminuir la dosis de tramadol por día, se evidenció un menor número de
15 pacientes con eventos adversos relacionados a este producto en la combinación etoricoxib-tramadol.

Ventajas de la invención y aplicación industrial

Uno de los principales problemas en aquellos medicamentos de composiciones
20 sinérgicas de fármacos conocidos y de concentración conocida es la dificultad para lograr que la estabilidad, disolución y biodisponibilidad de los mismos se mantengan, luego de mejorar sus propiedades organolépticas y una vez administrados al paciente; sobre todo cuando los fármacos presentan alta sensibilidad a la luz y a la humedad.

25 En este sentido, incluso y a pesar de encontrarse dentro de los parámetros normativos de disolución y biodisponibilidad, con frecuencia los resultados tienden a datos cercanos al límite inferior de la especificación, lo que provoca que el efecto terapéutico tarde en producirse o se requiera mayor dosis.

30 En el estado de la técnica se ha intentado resolver el problema de combinar ambos fármacos para el tratamiento y control del dolor e inflamación. Los documentos hablan mucho de bicapas y sistemas independientes. Incluso, hubo quien abordó el problema desde una nueva forma cristalina. La única forma en que abordan la

combinación de tramadol y etoricoxib es que no hay interacción física real de los APIS, de otro modo, no los combinan. Asimismo, falta mejorar el efecto sinérgico, aumentar la biodisponibilidad, mejorar la disolución, estabilidad y al mismo tiempo asegurar una disminución de los efectos secundarios una vez administrados al paciente. La falta de soluciones y alternativas a lo anterior provoca que el efecto terapéutico tarde en producirse o se requiera mayor dosis. Más aún, las patentes y contribuciones científicas anteriormente descritas no muestran interés en resolver la afectación de las propiedades organolépticas del fármaco, que afectan su estabilidad, disolución y biodisponibilidad.

Por otro lado, además de los problemas de efectos secundarios por la conformación de dosis altas de tramadol y etoricoxib, se tiene el problema técnico de conjuntar un fármaco con alta sensibilidad a la luz y a la humedad, con otro fármaco liposoluble con flujo malo y adhesividad excesiva ya que podría existir interferencia en la estabilidad, absorción y mecanismo de liberación.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de una combinación de un fármaco analgésico opioide como el tramadol con un AINE como el etoricoxib, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y control del dolor como el dolor neuropático y/o el dolor crónico y agudo, en un solo sistema monofásico, estable, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y que mantiene la disolución y biodisponibilidad en el campo del tratamiento y control del dolor y la inflamación, ya que se mantiene el efecto sinérgico de los fármacos con dosis bajas mientras se mantiene la disolución y biodisponibilidad de la composición, sin perder efecto terapéutico una vez administrado, tal y como se demuestra respecto de la biodisponibilidad farmacocinética tras haber administrado la composición de la presente invención y las formulaciones orales de referencia.

Por otro lado, en el caso de una combinación de principios activos, puede bastar con demostrar que el efecto de la combinación es mayor que el obtenido con cada uno de los principios activos utilizados por separado. Este efecto técnico combinado también puede basarse en aspectos más indirectos, como la reducción de los efectos secundarios nocivos, la optimización de la farmacocinética o la

biodisponibilidad de al menos uno de los principios activos, la posibilidad de administrar el medicamento por una vía diferente, la mejora del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la reducción de la frecuencia de las dosis, etc. Este efecto técnico (ya sea una sinergia o cualquier otra ventaja) no está sugerido por el estado de la técnica.

El efecto analgésico potenciado de la presente invención es debido a la combinación de dos mecanismos farmacodinámicos complementarios entre sí gracias a la combinación de una AINE (etoricoxib) más un opioide (tramadol). De forma adicional esta combinación representa un perfil de seguridad superior al tratamiento con los monofármacos pues permite disminuir los eventos adversos derivados del uso de opioides debido a que al combinar etoricoxib con tramadol se obtienen resultados terapéuticos con una dosis diaria del producto. Por otro lado, en cuanto al perfil farmacéutico se presenta una estabilidad mejorada.

Actualmente se recomienda el uso de paracetamol 325 mg/tramadol 37.5 mg para el tratamiento de dolor lumbar, prescrito en un esquema dosificación de mínimo 3 dosis y un máximo de 10 dosis en 24 horas, el equivalente a 975 mg a 3250 mg de paracetamol y 112.5 mg a 375 mg de Tramadol por día, durante un periodo de hasta 4 semanas [Dhillon, S., *Tramadol/paracetamol fixed-dose combination*. Clinical drug investigation, 2010. **30**(10): p. 711-738].

Sin embargo, la combinación de Etoricoxib/Tramadol proporciona un alivio eficaz del dolor mediante un manejo multimodal debido a los diferentes mecanismos de acción de sus componentes, consiguiendo una reducción más rápida de la intensidad del dolor en comparación con la terapia convencional. El enfoque multimodal proporcionado por esta combinación no solo mejora la adherencia al tratamiento, sino que también logra un efecto ahorrador de tramadol (control del dolor con dosis más bajas de tramadol y, por lo tanto, menor incidencia de eventos adversos relacionados con este). Para el alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa, se preferirán los regímenes analgésicos multimodales a la monoterapia y, más aún, al manejo con tramadol, mediante intervenciones oportunas, para proporcionar un alivio inmediato del dolor y prevenir que se

desarrolle complicaciones asociadas al mismo. De este modo, y en comparación, el producto de investigación (etoricoxib 90 mg/ tramadol 50 mg) está indicado en un esquema de dosificación de dosis única cada 24 horas, obteniendo el mismo efecto terapéutico. Los datos obtenidos demuestran que esta sinergia analgésica resulta ser más potente (mismo efecto terapéutico obtenido con una menor dosis) que la combinación de paracetamol 325 mg / tramadol 37.5 mg. Por ejemplo, se pudo identificar que, una mayor proporción de pacientes del grupo Etoricoxib/Tramadol reportaron una reducción de la intensidad del dolor $\geq 30\%$ en un período más agudo (durante los primeros 3 días) en comparación con el grupo Paracetamol/Tramadol. Además, entre todos los eventos adversos informados en el estudio de Silanes, el grupo de Etoricoxib/Tramadol informó una proporción menor de EA en comparación con el grupo que recibió Paracetamol/Tramadol.

Más aún, el perfil farmacocinético de la combinación etoricoxib/tramadol de la presente invención demuestran que la reducción en la dosis de tramadol (efecto ahorrador de tramadol) no está relacionado con diferencias farmacocinéticas de la formulación de dosis fija de etoricoxib/tramadol, sino con un efecto sinérgico de base farmacodinámica inherente a los mecanismos de acción de los fármacos al administrarse en combinación y proporcionar un abordaje terapéutico multimodal.

Los resultados previos, permiten evidenciar los beneficios clínicos de la combinación de etoricoxib/tramadol, tales como, obtención de una respuesta terapéutica en un menor periodo de tiempo, equivalencia terapéutica al final del periodo de evaluación, uso de dosis menores de tramadol por día (reducción del 66.6% por día), lo que se traduce en; disminución del riesgo de dependencia, descenso en la incidencia de eventos adversos dosis-dependientes de tramadol y mejor apego terapéutico. Por lo tanto, no se identificaron signos de advertencia ni riesgos que pudieran modificar el balance riesgo-beneficio con el uso de la combinación de etoricoxib/tramadol de la presente invención.