



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 387**

51 Int. Cl.:
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01946309 .0**
96 Fecha de presentación : **13.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1296665**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Composiciones analgésicas y antiinflamatorias que contienen celecoxib e ibuprofeno.**

30 Prioridad: **13.06.2000 US 211307 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2011

73 Titular/es: **WYETH L.L.C.**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US

72 Inventor/es: **Cooper, Stephen, Allen**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones analgésicas y antiinflamatorias que contienen celecoxib e ibuprofeno

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición para aliviar el dolor y/o la inflamación, que proporciona tanto un inicio rápido como una larga duración. Más particularmente, la presente invención atañe a una composición que consiste en, esencialmente, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (también denominado inhibidor de la ciclooxigenasa II, de la COX-2 o de la COX II) y una segunda composición analgésica seleccionada de AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). La invención también está dirigida a tal composición para usar para aliviar el dolor y/o la inflamación.

Antecedentes de la invención

- 10 Se han descubierto compuestos que exhiben actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética (además de inhibirlas contracciones uterinas inducidas por hormonas y ciertos tipos de crecimiento canceroso) a través de la inhibición de la prostaglandina G/H sintasa, también conocida como ciclooxigenasa. Inicialmente sólo se conocía una forma de ciclooxigenasa, que corresponde a la ciclooxigenasa-1 o a la enzima constitutiva, como se identificó inicialmente en vesículas seminales bovinas. Esta enzima se ha clonado, secuenciado y caracterizado en varias fuentes, entre las que
15 se incluyen ovejas, ratones y seres humanos. También se ha descubierto que las prostaglandinas desempeñan papeles fisiológicos y patológicos. La ciclooxigenasa-1 es responsable de la liberación endógena basal de prostaglandinas y es importante en sus funciones fisiológicas tales como el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal. Se ha descubierto que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa-1 y, de este modo, exhiben propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

- 20 Aunque los AINE exhiben propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas y poseen beneficios adicionales tales como tiempos de inicio rápido, los AINE tienen potencial de toxicidad gastrointestinal y/o efectos secundarios renales.

- Más recientemente se ha clonado el gen de una segunda forma inducible de ciclooxigenasa, denominada ciclooxigenasa-2, se ha secuenciado y se ha caracterizado en pollos, murinos y seres humanos. Este gen, denominado
25 ciclooxigenasa-2, es rápida y fácilmente inducible por una serie de agentes, que incluyen mitógenos, endotoxinas, hormonas, citocinas y factores del crecimiento. En contraste con la ciclooxigenasa-1, la ciclooxigenasa-2 es responsable, principalmente, de los efectos patológicos de las prostaglandinas, en los que la inducción rápida de la enzima se produciría normalmente en respuesta a agentes tales como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Por tanto, una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas similares a las obtenidas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-1 a través del uso de AINE. Se conoce una serie de inhibidores de la ciclooxigenasa-2. Por ejemplo, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 se divulgan en las patentes de EE.UU. Nº 5.393.790; 5.409.944; 5.418.254; 5.420.343; 5.436.265; 5.474.995; 5.476.944; 5.486.534; 5.510.368; 5.521.213; 5.536.752; 5.547.975; 5.550.142; 5.552.422; 5.565.482; 5.576.339; 5.580.985; 5.585.504; 5.593.994 y 5.596.008.

- 35 Aunque los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 poseen una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética similar a la de los AINE, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 también exhiben una menor tendencia a inducir algunos de los efectos secundarios por el mecanismo que se pueden producir con el uso de AINE. En particular, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 parecen tener un menor potencial de toxicidad gastrointestinal y efectos secundarios renales, un efecto reducido sobre los tiempos de hemorragia y, posiblemente, una disminución de la capacidad para inducir
40 ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina.

- El documento WO-A-01/34165 describe una composición farmacéutica para la liberación controlada de un fármaco inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. La composición puede incluir otro compuesto seleccionado de un opioide, analgésicos narcóticos, antagonistas del receptor Mu, antagonistas del receptor kappa, analgésicos no narcóticos, inhibidores de la captación de monoamina, agentes reguladores de la adenosina, derivados cannabinoides, antagonistas de la sustancia P, antagonistas de los receptores de neurocinina-1 y bloqueantes de los canales de sodio.
45 El documento WO-A-01/45706 describe una composición que comprende un agente osmótico y un agente activo. El agente activo puede ser un AINE o viox. El documento WO-A-99/13799 describe una composición que comprende un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un analgésico opioide y un AINE.

Velenkar y col., Indian Vet. Med. Jour. Vol 22 (1998), 199-202 describen la combinación de nimesulida y flurbiprofeno.

- 50 No obstante, aunque los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 sí poseen posibles beneficios relacionados con la reducción de los efectos secundarios, generalmente son de acción lenta con respecto a los inhibidores de la ciclooxigenasa-1, tales como AINE o acetaminógeno. Por tanto, un paciente que los usa para analgesia percibe que poseen un periodo

de inicio largo no satisfactorio a la hora de proporcionar la analgesia deseada.

Las composiciones reivindicadas en el presente documento ofrecen los beneficios de un inicio más rápido de la analgesia con respecto a los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 usados solos. Las composiciones reivindicadas además reducen la cantidad de inhibidores de la ciclooxigenasa-1 administrados y, de este modo, reducen el potencial de toxicidad gastrointestinal. Dichas combinaciones proporcionan además una duración de acción mayor, tal como "dosificación una vez al día", sin perder el beneficio del rápido inicio de la analgesia asociado con el uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa-1.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición para aliviar el dolor y/o la inflamación que consiste esencialmente en (a) celecoxib e (b) ibuprofeno, en la que la composición es para administración oral, rectal, intranasal, sublingual o para administración mediante inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o subcutánea, y en la que celecoxib está presente en cantidades que varían de 25 a 200 mg y el ibuprofeno está presente en cantidades que varían de 50 a 800 mg. También de acuerdo con la presente invención se proporciona el uso en la fabricación de un medicamento para aliviar el dolor y/o la inflamación de una composición de acuerdo con la presente invención. También de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición de acuerdo con la presente invención para usar en el alivio del dolor y/o la inflamación.

Descripción de las realizaciones preferidas

La invención reivindicada y, por tanto, la composición terapéutica son aplicables para el tratamiento de todas las variedades de dolor. La expresión "aliviar el dolor" se entenderá en el presente documento que incluye las expresiones "supresión del dolor" e "inhibición del dolor", ya que la invención se puede aplicar al alivio del dolor existente además de a la supresión o inhibición del dolor que, de otro modo, tendría lugar a causa de un acontecimiento causante de dolor inminente.

Debe entenderse que la expresión "cantidad inductora de analgesia", como se aplica al inhibidor de la ciclooxigenasa-1 y/o al inhibidor de la ciclooxigenasa-2 empleados en el uso terapéutico y la composición de la presente invención significa una cantidad de los mismos que, cuando se administra, proporciona una significativa actividad analgésica.

El inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2 que se puede usar en la práctica de la presente invención es un compuesto que tiene una duración de la actividad de al menos 12 horas, a saber celecoxib.

Celecoxib es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida y actualmente es fabricado por G.D. Searle & Co. y se comercializa con el nombre comercial Celebrex®.

Con respecto al componente inhibidor de la ciclooxigenasa-1, el AINE para usar en las composiciones y usos de la presente invención es un derivado de ácido propiónico y derivados, es decir ibuprofeno.

El derivado de ácido propiónico tal como se define en el presente documento es un derivado que tiene un -CH(CH₃)COOH libre (que opcionalmente puede estar en forma de un grupo de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo -CH(CH₃)COO-Na⁺), normalmente unido directamente a un sistema de anillo aromático. Incluidas en la descripción de los derivados de ácido propiónico se encuentran las formas isoméricas aisladas, tal como S+ ibuprofeno tal como se divulga en la patente de EE.UU. n° 4.851.444. También dentro de la práctica de la presente invención están las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Especialmente preferidos son ibuprofeno, S+ ibuprofeno.

Con respecto a los niveles de dosificación, el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 debe estar presente en una cantidad inductora de analgesia y/o cantidad de alivio del dolor. El inhibidor de la ciclooxigenasa-2, celecoxib, puede estar presente dentro de las composiciones reivindicadas en cantidades que varían de 25 a 200 mg. Preferentemente, está presente en cantidades que varían de 100 a 200 mg.

Con respecto a los niveles de dosificación, el inhibidor de la ciclooxigenasa-1 de la composición reivindicada, también debe estar presente en una cantidad inductora de analgesia y/o de alivio del dolor. El inhibidor de la ciclooxigenasa-1 útil en la práctica de la presente invención, ibuprofeno, puede estar presente dentro de las composiciones reivindicadas en cantidades que varían de 50 a 400 mg. Preferentemente, está presente en cantidades que varían de 200 a 400 mg. Más preferentemente, está presente en una cantidad de aproximadamente 400 mg.

Los modos de administración contemplados son por vía oral, rectal, intranasal, sublingual o mediante inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o subcutánea. Las formulaciones pueden, cuando sea adecuado, presentarse cómodamente en monodosis pequeñas y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien

conocidos en la técnica de farmacia.

La composición reivindicada se formulará habitualmente con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la práctica conocida y establecida. Por tanto, la composición se puede formular como un líquido, polvo, suspensión o elixir. Las formulaciones para uso oral se pueden proporcionar como comprimidos, liquigel (Tm de R. P. Scherer) o cápsulas duras. En el presente documento, los ingredientes farmacológicamente activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, tal como carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o con disolventes miscibles tales como propilenglicol; PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, cómodamente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en monodosis en, por ejemplo, ampollas o envases con múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las suspensiones acuosas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectación tales como fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o ciclamato sódico o cálcico.

Los ejemplos siguientes demuestran varias realizaciones de la invención reivindicada. No obstante, no deberán interpretarse como limitantes de su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se realizó una modificación de la prueba de contracción abdominal inducido con ácido acético (tal como se ha divulgado en Porreca, F., H.I. Mosberg, J.R. Omnaas, T. F. Burks y A. Cowan en *Supraspinal and spinal potency of selective opioid agonists in the mouse writhing test* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 240: 890-894, 1987). El modelo de contracción abdominal en ratones tal como se ha descrito se usa de forma habitual para investigar la eficacia analgésica y la potencial sinergia con combinaciones de fármacos.

Ratones machos Swiss de un peso de 25-30 g se obtuvieron de Ace Laboratories. Se introdujeron en cajas de observación rectangulares individuales y se dejaron aclimatar durante al menos 1 hora. Se preparó un vehículo placebo de Tween 80 al 1%/agua.

Cada grupo de 8-10 ratones recibió el agente de ensayo o el vehículo placebo (en una cantidad de 0,25 ml/25 gramos de peso corporal) por vía oral a través de una sonda en el estómago. Los ratones que recibieron el vehículo placebo formaron el grupo control. Tras 20, 30, 40 o 60 minutos, a cada ratón se inyectó por vía parenteral una solución de ácido acético al 0,6% (0,25 ml/25 g de peso corporal).

Tras otros 5 minutos, se contó el número de contracciones abdominales mostradas por cada animal en un periodo de diez minutos. El número de contracciones mostradas por cada animal en dicho periodo de ensayo de 10 minutos se normalizó después con el número medio mostrado por el grupo control (vehículo). El porcentaje de inhibición de las contracciones se expresó como:

(Contracciones medias en el grupo control) — (Contracciones por ratón individual) x 100

(Contracciones medias en el grupo control)

Resultados

- 5 Se realizó un estudio preliminar a +30 minutos para establecer las curvas dosis-respuesta antinocepción para ibuprofeno (obtenido de Sigma Chemical) y celecoxib (fabricado por G.D. Searle & Co. en cápsulas de 200 mg y comercializado con el nombre comercial Celebrex®), respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 que se expone a continuación. Para ibuprofeno se obtuvo un valor de A_{50} oral de 29,07 mg/kg (17,57-40,58) (límites de confianza del 95%). El valor correspondiente para celecoxib fue >80 mg/kg

Tabla 1

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Media % inhibición + SEM
Ibuprofeno	20	38,7 ± 11,2
	40	59,4 ± 9,58
	80	74,0 ± 4,68
Celecoxib	20	7,5 ± 3,38
	40	21,4 ± 4,17
	80	28,3 ± 8,34

10

- 15 Para estudiar los efectos de la administración de los compuestos en combinación, un grupo de ratones (n 8-10) recibió 29 mg/kg de ibuprofeno, seguido inmediatamente de una dosis esencialmente inactiva de celecoxib (20 mg/kg). Un segundo grupo de ratones (n= 8-10) recibió 29 mg de ibuprofeno, seguido inmediatamente del vehículo placebo. A los +20, +40 o +60 minutos de la administración, se inyectó a los animales por vía intraperitoneal ácido acético al 0,6% (0,25 ml/25 g de peso corporal) y se realizó la prueba de contracción abdominal. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Tiempo (minutos)	Media % inhibición + SEM
Ibuprofeno + vehículo	20	36,4 ± 3,2
Ibuprofeno + celecoxib	20	63,2 ± 8,7
Ibuprofeno + vehículo	40	14,1 ± 6,2
Ibuprofeno + celecoxib	40	52,7 ± 9,6
Ibuprofeno + vehículo	60	27,3 ± 8,2
Ibuprofeno + celecoxib	60	63,6 ± 9,2

20

A partir de los datos de las Tablas 1 y 2 queda claro que la presencia de incluso una dosis esencialmente inactiva de celecoxib potenciaba el ibuprofeno.

Ejemplo 2

Los comprimidos con las formulaciones siguientes se fabricaron de acuerdo con el procedimiento general de fabricación de comprimidos. Las composiciones de las fórmulas II a IV no forman parte de la corrección reivindicada

actualmente y se proporcionan únicamente como referencia.

Fórmula I

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Ibuprofeno	200	38,6
Celecoxib	100	19,3
Almidón pregelatinizado	75	14,5
Celulosa microcristalina	60	11,6
Lactosa, hidrosa	50	9,7
Croscarmelosa sódica	20	3,9
Dióxido de silicio coloidal	5	1,0
Laurilsulfato sódico	3	0,6
Ácido esteárico	5	1,0

Fórmula II

Ingrediente	Mg/comprimido	% p/p
Ketoprofeno	12,5	4,8
Celecoxib	100	38,5
Almidón pregelatinizado	40	15,4
Celulosa microcristalina	50	19,3
Lactosa, hidrosa	40	15,4
Croscarmelosa sódica	10	3,9
Dióxido de silicio coloidal	2,5	1,0
Laurilsulfato sódico	2	0,8
Ácido esteárico	2,6	1,0

5

Fórmula III

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Ibuprofeno	200	52,2
Rofecoxib	25	3,3
Almidón pregelatinizado	60	15,6
Celulosa microcristalina	60	15,6
Lactosa, hidrosa	25	6,5
Croscarmelosa sódica	15	3,9
Dióxido de silicio coloidal	4	1,0

Laurilsulfato sódico	3	0,8
Ácido esteárico	4	1,0

Fórmula IV

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Ketoprofeno	12,5	6,0
Rofecoxib	25	6,0
Almidón pregelatinizado	30	14,4
Celulosa microcristalina	100	48
Lactosa, hidrosa	40	19,2
Croscarmelosa sódica	8	3,2
Dióxido de silicio coloidal	2	1,0
Laurilsulfato sódico	1,5	0,7
Ácido esteárico	2	1,0

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición que consiste esencialmente en (a) celecoxib y (b) ibuprofeno, en la que la composición es para administración oral, rectal, intranasal, sublingual o para administración mediante inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o subcutánea, y en la que celecoxib está presente en cantidades que varían de 25 a 200 mg y el ibuprofeno está presente en cantidades que varían de 50 a 800 mg.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que celecoxib está presente en cantidades que varían de 100 a 200 mg y el ibuprofeno en cantidades que varían de 200 a 400 mg.
- 3.- La composición de la reivindicación 1, en la que celecoxib está presente en una cantidad de aproximadamente 200 mg e ibuprofeno está presente en una cantidad de aproximadamente 400 mg.
- 10 4.- Uso en la fabricación de un medicamento para aliviar el dolor y/o la inflamación de una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5.- Una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en el alivio del dolor y/o la inflamación.