

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 794**

51 Int. Cl.:
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05764510 .3**
96 Fecha de presentación: **07.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1781277**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Una composición de combinación que comprende ibuprofeno y paracetamol**

30 Prioridad:
07.07.2004 NZ 53398204

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
AFT PHARMACEUTICALS LIMITED
16 BRETT AVENUE
TAKAPUNA AUCKLAND, NZ

72 Inventor/es:
ATKINSON, Hartley, Campbell

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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).

ES 2 381 794 T3

DESCRIPCIÓN

Una composición de combinación que comprende ibuprofeno y paracetamol.

Campo técnico

5 La invención se refiere a una composición de combinación para el tratamiento del dolor. En particular, la invención se refiere a una composición que contiene ibuprofeno y paracetamol para el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

10 Sin una prescripción profesional médica (es decir, sin receta médica) ("OTC" – siglas en inglés)), una dosis terapéutica completa de paracetamol (acetaminofeno) es 1000 mg, una dosis terapéutica completa de ibuprofeno es 400 mg para aliviar el dolor. La cantidad diaria total también está limitada a 4000 mg de paracetamol y 1200 mg de
15 ibuprofeno, por día en dosis divididas. Regímenes de dosificación para cada uno de paracetamol e ibuprofeno, cuando se administran individualmente a pacientes, se maximizan a menudo para dar una dosis terapéutica individual completa. Se ha de tener cuidado de que se cumpla, pero que no se rebase la dosis diaria máxima para cada una de las medicaciones. Son conocidas combinaciones farmacéuticas tales como paracetamol y codeína (500 mg/8 mg) e ibuprofeno y codeína (200 mg/12,8 mg) en formas de dosificación única. El evitar el uso de codeína puede ser una ventaja debido a las dificultades de estreñimiento, que son un efecto secundario común.

20 Combinaciones de paracetamol, ibuprofeno y codeína se conocen en Sudáfrica, incluyendo un comprimido único: paracetamol 250 mg, ibuprofeno 200 mg, codeína 10 mg. También se conoce otra combinación de paracetamol, aspirina y codeína en una forma de dosificación única que incluye 325 mg de paracetamol, 325 mg de aspirina y 10 mg de codeína. En ambos casos, a una dosis de dos cápsulas, se administran dosis sub-terapéuticas de
25 paracetamol. En el caso de la combinación sudafricana, aunque 4 cápsulas proporcionarían una dosis terapéutica completa OTC de paracetamol, la cantidad de ibuprofeno excedería entonces de los límites de dosificación OTC permitidos. El documento CA 1.336.687 describe comprimidos que comprenden ibuprofeno (50-400 mg), paracetamol (150-500 mg) y cafeína. En *A.E. Pickering et al., British Journal of Anaesthesia*, enero de 2002; 88, 1 se discute un estudio en el que se administraron ibuprofeno y paracetamol a pacientes de tonsilectomía pediátricos. A éstos se les dosificaron jarabes separados sobre una base de peso corporal y, después de cirugía, el ibuprofeno fue solamente administrado "según fuese necesario". *Pickering* no describe la dosificación a ningún paciente de una combinación de paracetamol e ibuprofeno de acuerdo con la presente invención.

30 El paracetamol se puede tomar sin prescripción en dosificaciones de 500-1000 mg cada 4 a 6 horas hasta 4 g/día para el tratamiento de fiebre/dolor. El ibuprofeno se toma sin prescripción en dosis de 200-400 mg cada 6 horas hasta 1200 mg/día para la analgesia.

35 El ibuprofeno es generalmente bien tolerado en dosis auto-medicadas, divididas, de hasta 1,2 g/día, pero sigue estando asociado con efectos secundarios en algunos individuos tales como lesión gastrointestinal (referencia: Scheiman JM et al 2004- A randomised controlled comparison of ibuprofen at maximal over-the-counter dose compared with prescription-dose celecoxib on upper gastrointestinal mucosal injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(4): 290-5) y un cierto número de otros efectos adversos (referencia: AHFS Drug Information, 2004).

Sin embargo, el paracetamol se considera como "relativamente no tóxico en dosis terapéuticas" (AHFS Drug Information 2004).

40 La bibliografía ha reseñado que para algunos fármacos la frecuencia de dosificación es más importante para determinar reacciones adversas que la dosis total (IR Edwards, *Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions*, Capítulo 6, página 293 en *Avery's Drug Treatment*, 1996, 4ª edición: Adis International, Auckland). Esto sugiere que la administración de 2 x 150 mg de ibuprofeno cuatro veces al día más que 2 x 200 mg tres veces al día puede ser mejor tolerada. Este tipo de principio está también, en parte, detrás de los productos de liberación retardada, en donde el fármaco es liberado gradualmente evitando efectos extremos de picos y valles de formas de dosis de liberación inmediata. También es concebible que la disminución de la cantidad de ibuprofeno administrada como una
45 dosis única mejorará la tolerabilidad de ibuprofeno.

Sin embargo, existe la preocupación de que al utilizar una dosis menor de ibuprofeno, el resultado sería un menor alivio del dolor debido a concentraciones pico de fármaco menores, con el resultado de que se reduce la eficacia del alivio del dolor.

50 Sería una ventaja poder administrar estas medicaciones en combinación a una dosis terapéutica elevada con el fin de minimizar el número de dosis requeridas a lo largo del día, aunque consiguiendo todavía la tasa de dosis diaria máxima por día para un alivio más eficaz del dolor. La reducción de la cantidad de ibuprofeno para reducir la probabilidad de efectos secundarios que se manifiestan al tiempo que se mantiene el efecto de alivio del dolor y de minimizar las dosis necesarias lograría esas ventajas. También sería una ventaja poder lograr un alivio eficaz del

dolor a partir de una combinación de este tipo para tratar un dolor a corto plazo, de tipo intermitente. Una combinación de este tipo no ha sido previamente proporcionada y el concepto permitiría lograr un cierto número de ventajas tales como conveniencia de administración, facilidad incrementada de conformidad del usuario y un alivio eficaz del dolor a lo largo del tiempo.

5 **Sumario de la invención**

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de combinación para el tratamiento del dolor que incluye aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno y aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol.

Preferiblemente, la relación de paracetamol:ibuprofeno es de aproximadamente 50:15.

10 Preferiblemente, la composición tiene 125-150 mg de ibuprofeno y 475-500 mg de paracetamol.

Preferiblemente, el ibuprofeno está presente en forma de una sal, éster o en forma de complejo, en una cantidad adecuada para administrar entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 150 mg de ibuprofeno.

Preferiblemente, la composición tiene 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.

15 Preferiblemente, la composición es adecuada para ser administrada en forma de dos dosis unitarias cuatro veces al día.

Preferiblemente, la composición está en forma de un comprimido o cápsula.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol y de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno en la fabricación de un medicamento a administrar en dos dosis unitarias cuatro veces al día para el tratamiento del dolor.

Preferiblemente, la relación de paracetamol:ibuprofeno es de aproximadamente 50:15.

Preferiblemente, el ibuprofeno está presente en forma de una sal, éster o en forma de complejo en una cantidad adecuada para administrar entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 150 mg de ibuprofeno.

Preferiblemente, la composición tiene 125-150 mg de ibuprofeno y 475-500 mg de paracetamol por dosis unitaria.

25 Preferiblemente, por cada dosis unitaria se utilizan 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un envase farmacéutico que incluye comprimidos o cápsulas, incluyendo cada uno de los comprimidos o cápsulas una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, incluyendo el envase instrucciones destinadas a un usuario para que tome dos comprimidos o cápsulas no más de 4 veces al día.

30 Preferiblemente, el envase incluye un número par de comprimidos o cápsulas.

Preferiblemente, el envase incluye al menos 8 comprimidos o cápsulas.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, incluyendo la composición paracetamol e ibuprofeno en una relación que oscila entre 47,5:12,5 y 50:15, estando formada la composición en unidades de dosificación discretas, en donde la toma de una o más unidades de dosificación completas suministra sustancialmente 250-300 mg de ibuprofeno y sustancialmente 950-1.000 mg de paracetamol para proporcionar un alivio sinérgico del dolor.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se presenta con instrucciones con el fin de que un usuario tome el número de unidades de dosificación necesarias para suministrar los 250-300 mg de ibuprofeno y 950-1.000 mg de paracetamol.

40 Preferiblemente, la relación es 50:15.

Preferiblemente, la composición incluye una sal, éster o forma de complejo de ibuprofeno en una cantidad suficiente para suministrar ibuprofeno al usuario dentro del intervalo de relaciones establecido o en la relación establecida.

Preferiblemente, cada unidad de dosificación es un comprimido o cápsula.

Preferiblemente, la composición es adecuada para la administración cuatro veces al día.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición de combinación farmacéutica adecuada para el tratamiento del dolor, incluyendo la composición paracetamol e ibuprofeno en un intervalo de relaciones de 47,5:12,5 a 50:15, adecuada para proporcionar un alivio sinérgico del dolor.

Preferiblemente, paracetamol e ibuprofeno son los únicos ingredientes activos.

5 Preferiblemente, la relación de paracetamol a ibuprofeno es 50:15.

Preferiblemente, la composición incluye una sal, éster o forma de complejo de ibuprofeno en una cantidad suficiente para suministrar ibuprofeno al usuario dentro del intervalo de relaciones establecido o en la relación establecida.

Preferiblemente, la composición comprende un comprimido o cápsula.

Preferiblemente, la composición farmacéutica es adecuada para ser administrada cuatro veces al día.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento del dolor, incluyendo la composición paracetamol e ibuprofeno conformados en unidades de dosificación discretas, en donde la toma de una o más unidades de dosificación completas suministra sustancialmente 250-300 mg de ibuprofeno y sustancialmente 950-1.000 mg de paracetamol para proporcionar un alivio sinérgico del dolor que se presenta con instrucciones con el fin de que un usuario tome el número de unidades
15 de dosificación necesarias para suministrar los 250-300 mg de ibuprofeno y 950-1.000 mg de paracetamol.

Descripción detallada de la invención

En un sentido amplio, la invención se refiere a un preparado farmacéutico que incluye tanto ibuprofeno como paracetamol, que es adecuado para la administración por vía oral para el tratamiento del dolor y que puede ser
20 tomado sin excesiva dificultad. En particular, el preparado farmacéutico está destinado al alivio temporal del dolor tal como dolor de cabeza, dolor menstrual y dolor músculo-esquelético. Cuando se padece un dolor de este tipo, sería una ventaja poder administrar una dosis terapéutica diaria completa OTC (sin receta) de los dos componentes activos para el alivio del dolor en un régimen de dosis que permita que se cumplan pero que no se superen las dosis diarias máximas.

El preparado farmacéutico de acuerdo con la invención combina paracetamol e ibuprofeno. El suministro de dosis terapéuticas máximas en una composición de combinación de paracetamol e ibuprofeno requeriría 1000 mg de paracetamol y 400 mg de ibuprofeno. Si se suministra en esta combinación cuatro veces al día para dar la dosis
25 diaria máxima de 4000 mg de paracetamol, la cantidad correspondiente de ibuprofeno suministrada al día sería de 1600 mg, un exceso de 400 mg en la tasa máxima de 1200 mg. Una reducción a tres dosis al día de la dosis terapéutica máxima proporcionaría la dosis diaria máxima de ibuprofeno, pero daría como resultado un uso ineficaz del paracetamol, el cual, con una cantidad diaria de 3000 mg, quedaría corto en la cantidad diaria máxima permitida de 4000 mg.
30

La composición de combinación de acuerdo con la invención incluye aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno y aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol. Esto permite que la composición sea tomada 4 veces al día, dando como resultado la administración de niveles de OTC completos al
35 día, pero con niveles pico menores de ibuprofeno. Esto ofrece la perspectiva de una incidencia reducida de efectos secundarios adversos que pueden resultar del uso de ibuprofeno, pero conlleva el riesgo de que el alivio del dolor pueda ser menor y, como resultado, inadecuado. Se ha encontrado, sorprendentemente, que cuando la combinación de ibuprofeno/paracetamol se administra en la cantidad y con el régimen de acuerdo con la presente invención, parece que existe una pequeña reducción o ninguna del efecto de alivio del dolor. De hecho, el alivio del dolor se
40 mejora mucho frente a la misma cantidad de ibuprofeno administrado solo. Por lo tanto, es posible mitigar los potenciales efectos secundarios adversos debido al uso de ibuprofeno en pico alto, al tiempo que se mantiene o mejora el efecto de reducción del dolor. Se expone la hipótesis de que la eficacia observada de la combinación puede ser debida a la ocurrencia de una reacción sinérgica entre el paracetamol y el ibuprofeno después de la administración.

45 Por lo tanto, los autores de la invención han reconocido que un ajuste de la relación de paracetamol a ibuprofeno maximizaría la eficacia con la que se podría administrar una composición de combinación para asegurar que las dosis terapéuticas individuales tengan una concentración lo suficientemente fuerte como para suministrar un alivio eficaz del dolor, al tiempo que resulte en la admisión diaria máxima. Al reducir la cantidad de ibuprofeno en la composición a una cantidad menor que la dosis terapéutica única máxima recomendada, éste se puede administrar
50 con mayor frecuencia a lo largo del día para que dé como resultado la administración de la cantidad máxima diaria. Esto permite que una composición de combinación que contiene aproximadamente 1000 mg de paracetamol y aproximadamente 300 mg de ibuprofeno (aproximadamente 500 mg de paracetamol + aproximadamente 150 mg de ibuprofeno en 2 píldoras/cápsulas) a administrar cuatro veces al día resulte en la cantidad máxima diaria

administrada para cada medicación. El perjuicio esperado es que la cantidad de ibuprofeno administrada por dosis sea menor, por lo que sería de esperar que el alivio del dolor no fuese suficiente o, al menos, fuese menor. Tal como se ha establecido antes, se ha encontrado, sorprendentemente, que este no es el caso. El alivio del dolor es consistente con al menos una eficacia equivalente.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado también que la composición (relación de paracetamol:ibuprofeno entre aproximadamente 47,5:12,5 y aproximadamente 50:15; preferiblemente 50:15) proporciona un alivio del dolor potenciado durante el primer intervalo de dosis en comparación con los componentes activos individuales cuando se toman solos. Este propio efecto proporciona opciones para una gestión del dolor en situaciones en las que puede no ser necesaria una administración continuada. El usuario obtiene un alivio eficaz del dolor, siendo capaz de ingerir niveles reducidos de ibuprofeno. Para conseguir este efecto, se prefiere mucho que la dosis adulta individual más baja de ibuprofeno sea de aproximadamente 250 mg tomada con aproximadamente 950 mg de paracetamol (p. ej. en 2 comprimidos/píldoras con 125 mg de ibuprofeno y 475 mg de paracetamol en cada una de las píldoras). La cantidad mayor de componentes activos dependerá de aspectos prácticos tales como aspectos de seguridad relacionados con la cantidad OTC máxima por día y el tamaño de la píldora/cápsula resultante. Preferiblemente, la cantidad de componentes activos en una píldora/cápsula sencilla será de aproximadamente 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol. Se tomarían dos píldoras/cápsulas de este tipo para proporcionar una dosis única de 300 mg de ibuprofeno y 1000 mg de paracetamol. Aunque podrían producirse píldoras/cápsulas que contuvieran más de 500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno, estas opciones no se prefieren debido al tamaño de la píldora/cápsulas y a las dificultades de gestión y conformidad resultantes.

20 Tal como sería conocido por la persona experta, también se podrían utilizar sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los dos componentes activos. Por ejemplo, ibuprofeno se administra habitualmente en forma del ácido, pero también se utilizan diversas sales, ésteres y otros complejos. Estos incluyen lisina y sales de sodio, guayacol y ésteres de piridoxina, y aminoetanol, isobutanolamonió y derivados de meglumina. Ibuprofeno se administra habitualmente en forma de una mezcla racémica, pero en algunos países también están disponibles preparados que contienen solamente el isómeros S(+) (dexibuprofeno).

25 Como resultará evidente, cuando se utiliza una forma de sal en la formulación, se necesitará que se incluya una cantidad suficiente para cumplir con la cantidad deseada de ácido (p. ej. 342 mg de lisinato de ibuprofeno = 200 mg de ibuprofeno).

30 En una forma preferida, los ingredientes activos (paracetamol:ibuprofeno) se formulan en la relación de aproximadamente 50:15 en un comprimido o cápsula individual en cantidades en peso que son adecuadas para ser administradas cuatro veces al día para cumplir la dosis máxima recomendada (sin prescripción profesional médica) sin una administración excesiva de comprimido o cápsula. Dadas las cantidades en peso de los componentes que se pueden utilizar, es preferible que el preparado farmacéutico se administre en dos comprimidos o cápsulas por comodidad de ingestión por parte del usuario. Se ha encontrado que es posible formular un preparado que incluya paracetamol (500 mg) e ibuprofeno (150 mg) en un comprimido o cápsula individual. Así, dos comprimidos/cápsulas cuatro veces al día (es decir, en un período de 24 horas; preferiblemente cuatro veces al día (cvd)) suministrará la dosis diaria máxima permitida.

40 Aunque se puede conseguir una gestión eficaz del dolor dentro del primer intervalo de dosis, se prefiere asociar éste con un régimen de administración trimestral. Esta nueva combinación de cantidades de componente y régimen de dosificación permite una auto-medicación simple, eficaz y alcanzable del alivio del dolor, superando así problemas que se pueden producir con los requisitos de la auto-medicación. Problemas de este tipo incluirán facilidad de conformidad con régimen de dosificación requerido. Dos comprimidos o cápsulas cuatro veces al día es un régimen relativamente fácil de cumplir por parte de un usuario. El aumentar esta cantidad puede dar como resultado problemas de dosificación y administración. Esta es una ventaja adicional a la del potencial para la reducción de la aparición de efectos secundarios adversos. La cantidad de ibuprofeno y paracetamol también se podría ajustar a niveles ligeramente inferiores, si se desea, con el fin de mantener un margen de seguridad desde una perspectiva de dosis diaria. La cantidad de ibuprofeno (en forma del ácido) en una dosis única oscilaría, por lo tanto, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 150 mg; y la cantidad de paracetamol oscilaría entre aproximadamente 475 mg y aproximadamente 500 mg. Se pretende que queden cubiertas variaciones farmacéuticas aceptables.

50 Los ingredientes se formularán en un comprimido o cápsula utilizando soportes y excipientes farmacéuticos conocidos. Preferiblemente, se formularán en un comprimido revestido con película de un tamaño capaz de contener las cantidades de ingrediente preferidas. Preferiblemente, este comprimido será ovalado para facilitar su ingestión y estará revestido con una película. También la composición se puede administrar, por ejemplo, en dos cápsulas de tamaño 00. En un aspecto menos preferido, los componentes activos se podrían administrar en forma de dosis unitarias separadas. El resultado sería, por ejemplo, la administración de dos píldoras/cápsulas de 500 mg de paracetamol y dos píldoras/cápsulas de 150 mg de ibuprofeno. Esto es menos preferido, ya que la administración de

cuatro píldoras/cápsulas no conduce a conformidad.

5 Esencialmente, al utilizar una relación de aproximadamente 50:15 (p. ej., 500 mg de paracetamol:150 mg de ibuprofeno), una dosis terapéutica diaria completa OTC (sin prescripción) puede ser convenientemente proporcionada al usuario en dos comprimidos/cápsulas para su ingestión 4 veces al día (es decir, cada 6 horas). La ingestión de números mayores de comprimidos en una dosis única no es práctica y tiende a topar con una resistencia por parte del consumidor.

10 En una forma preferida, el comprimido que contiene los ingredientes activos se crearía utilizando ingredientes farmacéuticamente aceptables que incluyen almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, EDTA disódico, polivinilpirrolidona, benzoato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, almidón glicolato de sodio. También se podrían utilizar otros ingredientes farmacéuticamente aceptables según se conoce por la persona experta.

El paracetamol se puede proporcionar en forma de polvo o cristalina.

El ibuprofeno se puede proporcionar en cualquier tamaño de partícula adecuado tal como un tamaño de partícula de 25 micras o de 50 micras.

15 Cuando se prepara la formulación, se utilizará preferiblemente agua purificada.

20 Los comprimidos/cápsulas (“píldoras”) serán presentados preferiblemente al consumidor como parte de un envase farmacéutico tal como un envase blíster como resulta bien conocido. El envase debería tener un número par de píldoras, preferiblemente al menos 8 píldoras, contenidas dentro del mismo y con instrucciones para tomar 2 píldoras no más de 4 veces al día (es decir, en un período de 24 horas). Preferiblemente, las instrucciones serán tomar las píldoras a intervalos de 6 horas (es decir, cuatro veces al día). Naturalmente, es posible que las píldoras puedan ser vendidas contenidas en un frasco, encontrándose las píldoras sueltas dentro de ese frasco.

Ejemplos

Ejemplo 1: Comprimidos para uso oral

Núcleo

25	Paracetamol	500,0 mg
	Ibuprofeno	150,0 mg
	Almidón de maíz (mezcla seca)	14,83 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1,70 mg
	Almidón de maíz (para pasta)	22,5 mg
30	EDTA disódico	0,50 mg
	Polivinilpirrolidona	7,54 mg
	Benzoato sódico	1,00 mg
	Almidón de maíz (lubricación)	12,50 mg
	Dióxido de silicio coloidal	12,00 mg
35	Estearato de magnesio	2,45 mg
	Almidón glicolato de sodio	25,00 mg
	Agua purificada c. s.	

Revestimiento

	Hidroxipropilmetilcelulosa	7,20 mg
40	Polietilenglicol 6000	0,80 mg
	Dióxido de titanio (colorante)	0,21 mg

Hidroxibenzoato de metilo	0,20 mg
Hidroxibenzoato de propilo	0,02 mg
Agua purificada	c. s.
Total	758,45 mg

5 **Ejemplo 2: Preparación de comprimidos**

A. Preparación de una mezcla de granulación

1. Pesar paracetamol e ibuprofeno y tamizar utilizando un tamiz vibratorio adecuado y transferir a un mezclador. Desechar todo material que no pase a través del tamiz nº 12.
- 10 2. Pesar y tamizar el almidón de maíz utilizando un tamiz vibratorio adecuado (tamiz nº 40) y transferir a un mezclador.
3. Pesar y tamizar dióxido de silicio coloidal utilizando un tamiz vibratorio adecuado (tamiz nº 100) y transferir a un mezclador
4. Mezclar durante 10-11 minutos a baja velocidad.

B. Granulación en húmedo y secado

- 15 1. Añadir agua purificada (0,03 ml/comprimido) a un recipiente de acero inoxidable
2. Tamizar almidón de maíz (para pasta) utilizando un tamiz adecuado (por ejemplo nº 60) y agitar hasta que se forme una suspensión.
3. Añadir agua purificada (0,18 ml/comprimido) a un mezclador planetario con camisa adecuado y calentar hasta ebullición.
- 20 4. Añadir EDTA disódico, polivinil-pirrolidona y benzoato de sodio. Disolver y agitar durante 5-6 minutos hasta que se obtenga una disolución transparente.
5. Añadir suspensión de almidón bajo agitación continua hasta que se obtenga una pasta translúcida.
6. Enfriar la pasta hasta 50-55°C haciendo circular agua fría en la camisa del mezclador planetario.
7. Añadir lentamente la pasta a un granulador de alta velocidad, mezclar a baja velocidad, y luego a alta
- 25 8. Descargar gránulos húmedos en el secador de lecho fluido manteniendo el mezclador y troceador a una baja velocidad, seguido de velocidad alta. Secar hasta que el valor de pérdida por secado (LOD – siglas en inglés) no sea mayor que 1% p/p.

C. Tamizado en seco, molienda y lubricación

- 30 1. Tamizar gránulos secados a través de un molino de múltiples adecuado con un tamiz de 2,5 mm. Volver a moler los gránulos remanentes.
2. Verificar el rendimiento teórico (99-100%).
3. Pesar y tamizar a través de un tamiz de malla 40 en un tamiz vibratorio adecuado, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz (para la lubricación) a través
- 35 4. de un tamiz de malla 100. Transferir los lubricantes a gránulos secados y mezclar durante 5 minutos a 25 rpm en un mezclador adecuado.
4. Verificar el rendimiento teórico (99-100%).

E. Compresión del comprimido, revestimiento con película y pulido

1. Comprimir en una prensa rotatoria utilizando troqueles especificados para formar comprimidos.
- 40 2. Añadir al agua ingredientes de revestimiento, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio (colorante), hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo para formar una suspensión (al 10-12% p/v).

3. Revestir los comprimidos en un revestidor automático adecuado. Ajustar pistolas pulverizadoras (3) a una velocidad adecuada, p. ej. 35 ml/min, es decir 105 ml/min, y revestir los comprimidos.
4. Pulir los comprimidos finales con cera (cera de abejas 0,1 mg/comprimido y cera de carnauba 0,3 mg/comprimido). Rociar las ceras mixtas sobre los comprimidos y rotar durante aproximadamente 10 minutos.

5

Los comprimidos satisfacen los requisitos de tiempo de desintegración de la Farmacopea Europea y de la Farmacopea Estadounidense.

Ejemplo 3: Comprimidos para uso oral

Parte 1 (mezcladura en seco)

10	Paracetamol	500,0 mg
	Ibuprofeno	150,0 mg
	Almidón de maíz (mezcla seca)	25,32 mg
	Celulosa microcristalina	30,00 mg
	Almidón pregelatinizado	32,00 mg
15	Croscarmelosa sódica	2,50 mg

Parte II (Granulación)

	Almidón de maíz (pasta)	50,00 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	0,30 mg
	Parahidroxibenzoato de propilo	0,03 mg
20	Agua purificada	c.s.

Parte III (Lubricación)

	Almidón de maíz	10,00 mg
	Croscarmelosa sódica	10,00 mg
	Estearato de magnesio	4,85 mg
25	Talco	10,00 mg

Revestimiento con película

	Opadry blanco OYLS 58900	14,00 mg
	Talco	1,00 mg
	Agua purificada	c.s.

30 **Ejemplo 4: Preparación de comprimidos del Ejemplo 3**

Parte I

1. Transferir, tamizar y mezclar en un mezclador-granulador de alta velocidad de acero inoxidable adecuado – paracetamol, ibuprofeno, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y croscarmelosa sódica. Mezclar durante 10 minutos.

35 **Parte II**

1. Transferir a un recipiente de acero inoxidable agua purificada (cantidad equivalente a 6,00 L/lote de 120.000 comprimidos) y almidón de maíz, agitar para obtener una suspensión uniforme.
2. Transferir agua (30,00 L/lote de 120.000 comprimidos) a una caldera de pasta de acero inoxidable, calentar hasta ebullición y disolver parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

3. Añadir la suspensión de almidón bajo agitación constante para la gelatinización.
4. Añadir lentamente la pasta de almidón a la mezcla de la Parte I en un mezclador-granulador de alta velocidad. Hacer funcionar la paleta del mezclador lentamente durante 10-20 minutos, luego hacer funcionar simultáneamente el agitador a baja velocidad y el troceador a alta velocidad durante 5-7 minutos.
- 5 5. Granular la masa en peso anterior utilizando un molino de múltiples equipado con un tamiz de 8 mm, cuchillas delanteras, velocidad media.
6. Secar el granulado húmedo en un secador de lecho fluido a 52-55°C hasta que se obtenga el valor LOD entre 2,5-3,5% p/p.
- 10 7. Tamizar el granulado secado a través de un cedazo equipado con un tamiz de malla 20 y la materia de mayor tamaño a través de un molino de múltiples con un tamiz de 1,5 mm, cuchilla delantera, disposición de velocidad media.

Parte III: Mezcla final

1. Transferir los gránulos molidos a un mezclador de contenedor en el proceso.
2. Cribar el almidón de maíz, la croscarmelosa sódica y el talco purificado y transferir a los gránulos molidos.
- 15 3. Mezclar durante 4 minutos a baja velocidad, manteniendo el troceador en posición desconectada y registrar el tiempo de premezcla.

Formación de comprimidos

1. Comprimir la mezcla final mediante una máquina formadora de comprimidos, equipada con troqueles en forma de cápsula para obtener un peso de 825 mg por comprimido.

20 Preparación del revestimiento de película

Mezclar Opadry blanco, talco purificado y agua (13,20 L/lote de 120.000 comprimidos), agitar durante 10 minutos, verificar el peso, añadir más agua si es necesario para obtener el peso requerido, filtrar la suspensión a través de una tela de nilón del número 100.

Revestimiento de película

- 25 1. Revestir los comprimidos en una bandeja de revestimiento con una suspensión de revestimiento.
2. Pulir los comprimidos revestidos en una bandeja de revestimiento con talco purificado.

Los comprimidos satisfacen los requisitos del tiempo de desintegración de la Farmacopea Europea y Farmacopea Estadounidense.

Ejemplo 5

- 30 La combinación del Ejemplo 3 se sometió a ensayo en un estudio piloto utilizando un modelo de dolor dental, es decir, pacientes a los que se les administraron 2 comprimidos de paracetamol 500 mg + ibuprofeno 150 mg, cuatro veces al día o 2 comprimidos de 150 mg que contenían ibuprofeno solo cuatro veces al día para la analgesia después de la extracción de dientes profesional bajo anestesia local. Las puntuaciones de dolor en reposo y en actividad se midieron mediante escalas análogas visuales que se utilizaron para derivar una puntuación del dolor del área bajo la curva (AUC). Un AUC más bajo representa un mejor alivio del dolor.
- 35

Los resultados mostrados en la Tabla 1 son sorprendentes, debido a que, a pesar del número limitado de pacientes, la combinación de paracetamol 500 mg + ibuprofeno 150 mg demostró una superioridad muy clara en el alivio del dolor frente a ibuprofeno solo en todos los parámetros.

TABLA 1

Tratamiento	Puntuación del dolor en AUC (mm x min)	
	Reposo	Actividad
Ibuprofeno (N = 2)		
Media	34,105	40,015
Mediana	34,105	40,015
Mínimo	11,335	12,368
Máximo	56,876	67,662
Maxigesic (N = 3)		
Media	9,970	10,053
Mediana	3,780	3,510
Mínimo	0	0
Máximo	26,130	26,650

- 5 La presente invención permite alcanzar un alivio eficaz del dolor utilizando cantidades reducidas de ibuprofeno en combinación con paracetamol. Como resultado, se alcanza una minimización de reacciones adversas potenciales a partir de cantidades pico elevadas de ibuprofeno. La composición permite establecer un régimen de gestión del dolor que se puede conseguir y que es eficaz para un individuo y que se puede proporcionar sin prescripción.

Ejemplo 6

- 10 La Tabla 2 que figura más abajo proporciona una comparación de las puntuaciones del dolor análogas visuales medias (puntuaciones VAS) para ibuprofeno solo, paracetamol solo y composiciones de ibuprofeno + paracetamol en un modelo de dolor dental. Una puntuación VAS baja es consistente con un menor dolor debido al mejor alivio del dolor. Las puntuaciones VAS para el ibuprofeno solo y las composiciones de ibuprofeno + paracetamol (Maxigesic) se han calculado a partir de ensayos del AUC tal como se señala en el Ejemplo 5. Las puntuaciones del dolor se calcularon como medias frente al primer intervalo de dosis más que los valores del AUC para permitir una
- 15 comparación con valores de la bibliografía para paracetamol en el modelo del dolor dental.

TABLA 2

Grupo de tratamiento	Puntuación media del dolor en reposo (frente al primer intervalo de dosis)
Ibuprofeno 300 mg cvd	28 mm
Maxigesic cvd (paracetamol 1000 mg + ibuprofeno 300 mg)	8 mm
Paracetamol 1000 mg (RA Seymour <i>et al</i> 2003)	42 mm (a lo largo de 4 horas) 46-48 mm (0-30 minutos)

- 20 Referencia de paracetamol: RA Seymour *et al*. An investigation into the comparative efficacy of soluble aspirin and solid paracetamol in postoperative pain after third molar surgery. Br Dental J (2003) 194(3), 153-7. Compara el dolor después de cirugía dental durante 240 minutos después de la dosificación. Los pacientes tomaron paracetamol 1000

mg o aspirina soluble 900 mg.

- 5 Se observa claramente la eficacia de la combinación de ibuprofeno + paracetamol (Maxigesic) en comparación con los componentes activos solos, según se refleja en la comparación de la puntuación VAS. Este efecto de alivio reforzado del dolor frente al primer intervalo de dosis es inesperado y ofrece ventajas al usuario en la gestión del alivio del dolor. El aumento observado en el alivio eficaz del dolor de la combinación frente al primer intervalo de dolor, a cantidades reducidas de ibuprofeno, ofrece opciones de gestión del dolor para usuarios cuando se trata el dolor intermitente con una administración de dosis única. El efecto potenciado refuerza los resultados observados para la administración diaria (4 veces al día para una administración máxima OTC) y demuestra que, en las relaciones de componentes activos utilizadas en el tratamiento (es decir, entre aproximadamente 47,5:12,5 y 10 aproximadamente 50:15; preferiblemente aproximadamente 50:15; paracetamol:ibuprofeno) se produce un efecto de alivio sinérgico del dolor.

Aunque en la descripción que antecede se ha hecho referencia a componentes o valores específicos de la invención con equivalentes conocidos, tales equivalentes se incorporan en esta memoria como si se recogieran individualmente.

- 15 A pesar de que esta invención se ha descrito a modo de ejemplo solamente con referencia a posibles realizaciones de la misma, se ha de entender que se pueden realizar modificaciones o mejoras.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica de combinación para el tratamiento del dolor que incluye aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno y aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol.
- 5 2.- La composición de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de paracetamol:ibuprofeno es de aproximadamente 50:15.
- 3.- La composición de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tiene 125-150 mg de ibuprofeno y 475-500 mg de paracetamol.
- 10 4.- La composición de combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el ibuprofeno está presente en forma de una sal, éster o forma de complejo en una cantidad adecuada para suministrar entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 150 mg de ibuprofeno.
- 5.- La composición de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición tiene 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.
- 15 6.- La composición de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición es adecuada para ser administrada como dos dosis unitarias cuatro veces al día.
- 7.- La composición de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de un comprimido o cápsula.
- 8.- El uso de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol y aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno por unidad de dosificación en la fabricación de una composición de acuerdo con la reivindicación 1 a administrar en dos dosis unitarias cuatro veces al día para el tratamiento del dolor.
- 20 9.- El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación de paracetamol:ibuprofeno es aproximadamente 50:15.
- 10.- El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el ibuprofeno está presente en forma de una sal, éster o forma de complejo en una cantidad adecuada para administrar entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 150 mg de ibuprofeno.
- 25 11.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 10, en donde la composición tiene 125-150 mg de ibuprofeno y 475-500 mg de paracetamol por dosis unitaria.
- 12.- El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde por cada dosis unitaria se utilizan 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.
- 30 13.- Un envase farmacéutico que incluye comprimidos o cápsulas, incluyendo cada uno de los comprimidos o cápsulas una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, siendo los comprimidos o cápsulas para uso dos de una vez y no más de 4 veces al día.
- 14.- El envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el envase incluye un número par de comprimidos o cápsulas.
- 35 15.- El envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en donde el envase incluye al menos 8 comprimidos o cápsulas.
- 16.- Una composición de combinación farmacéutica adecuada para el tratamiento del dolor, incluyendo la composición paracetamol e ibuprofeno en un intervalo de relaciones de 47,5:12,5 a 50:15 para proporcionar un alivio sinérgico del dolor; en donde paracetamol e ibuprofeno son los únicos ingredientes activos.
- 40 17.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, siendo la composición para suministrar 250-300 mg de ibuprofeno y 950-1.000 mg de paracetamol por evento de dosificación.
- 18.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, en donde la composición incluye una sal, éster o forma de complejo de ibuprofeno en una cantidad suficiente para suministrar ibuprofeno al usuario dentro de los parámetros de relación de dicha reivindicación.
- 45 19.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde cada una de las unidades de dosificación es un comprimido o cápsula.

20.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la composición es para administración cuatro veces al día.

5 21.- Una composición de combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, estando la composición conformada en unidades de dosificación discretas, en donde la toma de una o más unidades de dosificación completa suministra esencialmente 250-300 mg de ibuprofeno y esencialmente 950-1.000 mg de paracetamol.

22.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la relación es 50:15.

10 23.- Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, incluyendo la composición paracetamol e ibuprofeno conformados en unidades de dosificación discretas, en donde la toma de una o más unidades de dosificación completa suministra esencialmente 250-300 mg de ibuprofeno y esencialmente 950-1.000 mg de paracetamol para proporcionar un alivio sinérgico del dolor, siendo la composición para suministrar 250-300 mg de ibuprofeno y 950-1.000 mg de paracetamol por cada evento de dosificación.