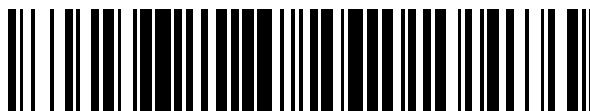


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 139**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/08**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04804065 .3**  
96 Fecha de presentación: **16.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1694295**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Forma posológica farmacéutica oral que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y que presenta una buena palatabilidad**

30 Prioridad:  
**19.12.2003 IT MI20032523**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.10.2012**

73 Titular/es:  
**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.  
VIALE AMELIA, 70  
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:  
**MARCHITTO, Leonardo;  
MARIOTTI, Francesca y  
RAGNI, Lorella**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

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 2 388 139 T3

## DESCRIPCIÓN

Forma posológica farmacéutica oral que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y que presenta una buena palatabilidad.

La presente invención se refiere a una forma posológica farmacéutica oral que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE, NSAID en inglés), y que presenta una buena palatabilidad.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una forma posológica oral que comprende:

- un AINE seleccionado de entre el grupo constituido por ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno,
- trometamina, y
- un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por glicina, vitamina B6, y sus mezclas.

En la presente invención y en las reivindicaciones, los términos "AINE" y "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" significan ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno como mezclas de racemato o como formas de enantiómero puro o enriquecido así como sales farmacéuticamente aceptables.

El documento EP02529990 da a conocer una forma posológica farmacéutica oral que comprende trometamina y el AINE sulindaco.

Es sabido que un grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ibuprofeno, presentan un "efecto de sensibilización química" (efecto irritante) en la cavidad oral, la garganta y la faringe (Breslin et. al. "Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation", Chem. Sens. 26:55-65, 2001).

Esto produce que las formas posológicas farmacéuticas para su uso oral que contienen ibuprofeno, naproxeno flurbiprofeno y sus enantiómeros y/o sus sales sean irritantes y desagradables, cuando estas formas farmacéuticas son, por ejemplo, comprimidos parcialmente para tragar o masticables, comprimidos bucodispersables, granulados y polvos para suspensión o pasta disolver antes de su administración, enjuagues bucales, espráis, gotas para la tos, pastillas, jarabes, gotas, geles orales y similares.

En la presente descripción y en las reivindicaciones, el término "uso oral" engloba tanto la administración oral sistémica como la administración oral tópica, y el término "forma oral" significa una forma posológica farmacéutica para su uso por vía oral.

Se han realizado varias investigaciones hasta la fecha para mejorar la tolerancia del paciente a las formas orales basadas en ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno.

Sin embargo, los ingredientes que se han encontrado que son capaces de reducir el estímulo irritante en la cavidad bucal, la garganta y la faringe también se ha descubierto que proporcionan a las formas orales unas propiedades de sabor como amargo, salado y alcalino, que han resultado ser inaceptables.

Por consiguiente, todavía existe una gran necesidad de encontrar ingredientes capaces de no sólo eliminar el estímulo irritante en la garganta, si no también, de proporcionar un sabor aceptable, es decir, una buena palatabilidad, a las formas orales basadas en ibuprofeno, naproxeno o flurbiprofeno.

De forma sorprendente se ha descubierto que este objetivo se consigue cuando se añade un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por glicina, vitamina B6 y sus mezclas a una forma oral que comprende trometamina y un AINE seleccionado de entre el grupo constituido por ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno.

Por consiguiente, un primer aspecto la presente invención se refiere a una forma oral que comprende trometamina y un AINE seleccionado de entre el grupo constituido por ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno, que se caracteriza porque también comprende un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por glicina, vitamina B6 y sus mezclas.

Preferentemente, la cantidad de trometamina se encuentra dentro de intervalo de entre 0,2 a 50 partes en peso por 1 parte en peso de AINE. Más preferentemente, la trometamina se encuentra dentro de intervalo de entre 1,4 a 2,5 partes en peso e, incluso más preferentemente, desde 1,4 a 2,2 partes en peso por 1 parte en peso de AINE.

Preferentemente, la cantidad de glicina se encuentra dentro de intervalo de entre 0,01 a 20 partes en peso por 1 parte en peso de AINE. Más preferentemente, la cantidad de glicina se encuentra dentro de intervalo de entre 0,0125 a 10 partes en peso por 1 parte en peso de AINE.

A su vez, la cantidad de vitamina B6 también se encuentra dentro de intervalo de entre 0,01 a 20 partes y, más preferentemente, entre 0,0125 a 10 partes en peso por 1 parte en peso de AINE.

- 5 La tolerancia y la palatabilidad de la forma oral de la presente invención se han investigado en humanos *in vivo* mediante pruebas de comparación descritas a continuación.

Con los siguientes ejemplos se pretende ilustrar más la invención, sin que, sin embargo, se limite de ningún modo.

10 **Ejemplo de comparación 1**

Solución A

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Ibuprofeno sódico    | 0,400        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |
| pH 7,0 -7,5          |              |

15 **Ejemplo de comparación 2**

Solución B

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Flurbiprofeno sódico | 0,250        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |
| pH 7,0 -7,5          |              |

20 **Ejemplo de comparación 3**

Solución C

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Naproxeno sódico     | 0,220        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

25 **Ejemplo de comparación 4**

Solución D

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Ibuprofeno sódico    | 0,400        |
| Trometamina          | 0,600        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

30 **Ejemplo de comparación 5**

Solución E

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Flurbiprofeno sódico | 0,250        |
| Trometamina          | 0,500        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

35 **Ejemplo de comparación 6**

Solución F

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Naproxeno sódico     | 0,220        |
| Trometamina          | 0,400        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

**Ejemplo de invención 1**

Solución G

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Ibuprofeno           | 0,400        |
| Trometamina          | 0,600        |
| Glicina              | 0,200        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

**Ejemplo de invención 2**

Solución H

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Flurbiprofeno        | 0,250        |
| Trometamina          | 0,500        |
| Glicina              | 0,010        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

5

**Ejemplo de invención 3**

Solución I

| Ingredientes         | Cantidad (g) |
|----------------------|--------------|
| Naproxeno sódico     | 0,220        |
| Trometamina          | 0,400        |
| Glicina              | 0,145        |
| Agua desmineralizada | csp 100 ml   |

10

**Ejemplo de invención 4**

Granulado soluble en agua (L)

| Ingredientes                     | Cantidad (g) |
|----------------------------------|--------------|
| Ibuprofeno 80 BP                 | 0,400        |
| Sacarina sódica                  | 0,030        |
| Trometamina                      | 0,600        |
| Aroma de limón Givaudan 96833-51 | 0,100        |
| Acesulfamo K                     | 0,030        |
| Vitamina B6                      | 0,150        |
| Azúcar para compresión           | 3,000        |
| Monopalmitato de sacarosa        | 0,020        |

15

**Ejemplo de invención 5**

Spray oral (M)

| Ingredientes          | Cantidad (g) |
|-----------------------|--------------|
| Flurbiprofeno         | 0,250        |
| Glicerol FU IX        | 10,000       |
| Alcohol etílico 95°   | 10,000       |
| Sorbitol 70           | 7,000        |
| Sacarina sódica       | 0,150        |
| Trometamina           | 0,500        |
| Benzoato sódico       | 0,150        |
| Tween 20              | 1,000        |
| Aroma de menta fresca | 0,195        |
| Blu patent            | 0,0006       |
| Glicina               | 0,010        |
| Agua desmineralizada  | csp 100 ml   |

**Ejemplo de invención 6**

20

Granulado soluble en agua (N)

| Ingredientes            | Cantidad (g) |
|-------------------------|--------------|
| Naproxeno sódico        | 0,220        |
| Sacarina sódica         | 0,032        |
| Aroma de menta Givaudan | 0,093        |
| Acesulfamo K            | 0,030        |
| Maltitol                | 1,500        |
| Glicina                 | 0,145        |
| Sacarosa                | 1,500        |
| Trometamina             | 0,400        |

Prueba de palatabilidad

Los individuos del grupo para la prueba de palatabilidad (enmascaramiento de sabor) de las formas orales bajo evaluación se seleccionaron apropiadamente ya que la irritación de la mucosa oral producida por el AINE muestra una gran variabilidad individual. En efecto, mientras que para algunos individuos la irritación puede resultar "ligeramente apreciable", otros la definen como "fuerte" o "muy fuerte" (Breslin et. al. "Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation", Chem. Sens. 26:55-65, 2001).

Por consiguiente, se seleccionaron individuos que con total seguridad demostraron ser claramente sensibles a la acción irritante de los AINE en la prueba dada a conocer a continuación.

Se administraron las soluciones A a C a 40 individuos entre 20 y 40 años de edad, y se proporcionaron indicaciones para que se definieran correctamente los estímulos irritantes percibidos, tal como se indica a continuación:

| Estímulo       | Descripción                                                                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quemazón       | Sensación generada por una abrasión de la piel o por una exposición a una temperatura elevada, o a la acción irritante del alcohol. |
| Escozor        | Sensación breve producida similar a la producida por la picada de un insecto o por espinas.                                         |
| Picor          | Sensación similar a la causada por la acción de pinchazos de agujas pequeñas.                                                       |
| Adormecimiento | Sensación difusa similar a la del comienzo de la acción de un anestésico (sin ausencia de sensibilidad)                             |

Adicionalmente, se proporcionaron instrucciones a los 40 individuos en relación a los siguientes procedimientos de funcionamiento:

- cómo definir la sensación percibida según la terminología definida en la tabla anterior,
- cómo realizar las operaciones de enjuagar, tragar y pulverizar las preparaciones y también cómo reconocer la sensación de fondo provocada por las preparaciones sin el agente activo principal,

También se le pidió a cada uno de los 40 individuos que siguieran el procedimiento estándar que se indica a continuación cuando se tomaran las preparaciones:

- tomar un sorbo de 10 ml de agua desmineralizada, retenerlo en la boca durante 10 segundos y después tragarlo,
- tomar un sorbo de 10 ml de Solución, retenerlo en la boca durante 10 segundos y después tragarlo.

Después, se pidió a los 40 individuos que evaluaran la intensidad de la irritación en la cavidad oral y el sabor percibido a los 0 segundos, a los 30 segundos, al minuto 1 y a los 5 minutos después de la administración, y se asignaron 3 puntos a los que definieron la sensación como "fuerte", 2 puntos a los que definieron la sensación como "moderada", 1 punto a los que definieron la sensación como "leve" y 0 puntos a los que definieron que la preparación no presentaba ninguna sensación.

Sólo se seleccionaron los 18 individuos que recibieron más de 40 puntos, y que por consiguiente presentaban una mayor sensibilidad de percepción de las sensaciones desagradables producidas por los AINEs.

Se pidió a estos 18 individuos que evaluaran la palatabilidad de las soluciones D a F así como las soluciones acuosas de los granulados L y N y el spray oral M.

El procedimiento que se siguió y los puntos que se asignaron fueron los descritos anteriormente, excepto que, en el caso del spray, los pacientes se pulverizaron en la boca dos pulverizaciones de 200 µl y después se tragaron el spray pulverizado, mientras que en el caso del granulado, se administró a cada paciente el contenido (peso medio= 4,33 g) de un sobre disuelto en 100 ml de agua y se agitó durante 30 segundos.

Adicionalmente, los tiempos de evaluación fueron más largos ya que se solicitó a los 18 individuos que evaluaran la intensidad de la irritación en la boca y el sabor percibido a los 0 segundos, a los 30 segundos, al minuto 1, y a los 2 minutos, a los 3 minutos, a los 5 minutos, a los 10 minutos y a los 15 minutos después de la administración.

La suma de las evaluaciones (0-15 minutos) para, respectivamente, la quemazón, el escozor, el picor y el adormecimiento, etc. se calculó para cada individuo, junto con la suma de las evaluaciones (0-15 minutos) de todas las sensaciones. Estos parámetros se analizaron mediante el procedimiento de la "prueba de los signos" de Wilcoxon para comparar las soluciones y las formas orales que contienen el mismo ingrediente activo. Los resultados finales se muestran en la tabla siguiente.

TABLA

| Composición  | Ingrediente activo | Puntuación |
|--------------|--------------------|------------|
| Solución A   | Ibuprofeno         | 21         |
| Solución D   | "                  | 16         |
| Solución G   | "                  | 11         |
| Granulado L  | "                  | 8          |
| Solución B   | Flurbiprofeno      | 15         |
| Solución E   | "                  | 12         |
| Solución H   | "                  | 9          |
| Spray oral M | "                  | 6          |
| Solución C   | Naproxeno          | 20         |
| Solución F   | "                  | 17         |
| Solución I   | "                  | 10         |
| Granulado N  | "                  | 7          |

- 5 La evaluación de las composiciones que contenían ibuprofeno mostraron que la Solución G y la solución del Granulado L de la invención fueron menos irritantes y desagradables y presentaban una palatabilidad mejor en comparación con las Soluciones A y D, no sólo considerando cada sensación individual, sino también en la suma de las evaluaciones obtenidas para todas las sensaciones.
- 10 La evaluación de las composiciones que contenían flurbiprofeno mostraron que la Solución H y el Spray oral M de la invención fueron menos irritantes y desagradables y presentaban una palatabilidad mejor en comparación con las Soluciones B y E, no sólo considerando cada sensación individual, sino también en la suma de las evaluaciones obtenidas para todas las sensaciones.
- 15 La evaluación de las composiciones que contenían naproxeno mostraron que la Solución I y la solución del Granulado N de la invención fueron menos irritantes y desagradables y presentaban una palatabilidad mejor en comparación con las Soluciones C y F, no sólo considerando cada sensación individual, sino también en la suma de las evaluaciones obtenidas para todas las sensaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Forma posológica farmacéutica oral que comprende trometamina y un AINE seleccionado de entre el grupo constituido por ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno, caracterizada porque comprende también un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por glicina, vitamina B6 y mezclas de las mismas.
- 10 2. Forma posológica farmacéutica oral según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende entre 0,2 y 50 partes en peso de trometamina por una parte en peso de AINE.
- 15 3. Forma posológica farmacéutica oral según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende entre 1,4 y 2,5 partes en peso de trometamina por una parte en peso de AINE.
4. Forma posológica farmacéutica oral según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende entre 1,4 y 2,2 partes en peso de trometamina por una parte en peso de AINE.
5. Forma posológica farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende entre 0,01 y 20 partes en peso de glicina por una parte en peso de AINE.
- 20 6. Forma posológica farmacéutica oral según la reivindicación 5, caracterizada porque comprende entre 0,0125 y 10 partes en peso de glicina por una parte en peso de AINE.
7. Forma posológica farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende entre 0,01 y 20 partes en peso de vitamina B6 por una parte en peso de AINE.
- 25 8. Forma posológica farmacéutica oral según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende entre 0,0125 y 10 partes en peso de vitamina B6 por una parte en peso de AINE.
9. Forma posológica farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque es un granulado soluble en agua.
- 30 10. Forma posológica farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque es un spray.