

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 348**

21 Número de solicitud: 201100397

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/616** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **05.04.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**25.10.2012**

71 Solicitante/s:  
**SIMBEC IBÉRICA SL (100.0%)**  
**ARAGÓ, 390**  
**08013 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:  
**SUÑE NEGRE, José María y**  
**MESTRE CASTELL, José**

74 Agente/Representante:  
**TORNER LASALLE, Elisabet**

54 Título: **POLVO COMPUESTO DE TRIFLUSAL, USO DEL MISMO PARA GRANULADOS, COMPRIMIDOS O SOBRES, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHO POLVO COMPUESTO Y USO DE UNA O MAS CICLODEXTRINAS PARA ESTABILIZAR EL TRIFLUSAL.**

57 Resumen:

Polvo compuesto de triflusal, uso del mismo para granulados, comprimidos o sobres, procedimiento para la preparación de dicho polvo compuesto y uso de una o más ciclodextrinas para estabilizar el triflusal.

Se propone un polvo compuesto de triflusal en forma estable, para formas farmacéuticas sólidas de administración oral el cual contiene como excipiente estabilizante al menos una ciclodextrina seleccionada entre:  $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina o 2-hidroxiethylciclodextrina, y mezclas de las mismas. El citado polvo compuesto de triflusal se utiliza para la fabricación de granulados, comprimidos o sobres. La preparación del citado polvo compuesto de triflusal se lleva a cabo por vía seca.

ES 2 389 348 A1

## DESCRIPCIÓN

### POLVO COMPUESTO DE TRIFLUSAL, USO DEL MISMO PARA GRANULADOS, COMPRIMIDOS O SOBRES, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHO POLVO COMPUESTO Y USO DE UNA O MÁS CICLODEXTRINAS PARA ESTABILIZAR EL TRIFLUSAL.

5

#### Campo de la técnica

La invención se refiere a una forma farmacéutica de triflusal en forma de polvo, estabilizado con ciclodextrinas, para su envasado en sobres o para la preparación de comprimidos.

10

La invención también se refiere al uso de dicho polvo para la fabricación de granulados, comprimidos o sobres y a un procedimiento para la preparación del citado polvo compuesto de triflusal.

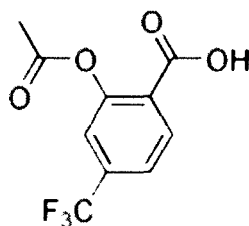
Por último la invención describe asimismo el uso de una o más ciclodextrinas para estabilizar el citado polvo compuesto de triflusal.

15

#### Antecedentes de la Invención

El triflusal es un fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria descubierto y desarrollado en España desde 1976, encontrándose descrito en la patente US 4,096.252. Su nombre químico es ácido 2-(acetiloxi)-4-(trifluorometil)-benzoico y posee la siguiente estructura:

20



El triflusal actúa inhibiendo la síntesis de prostanoïdes, mediante una acetilación que provoca el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa. Este efecto impide la síntesis fisiológica de factores antiagregantes (prostaciclina o PG12) y proagregantes (tromboxano A2 o TXA2), si bien la síntesis del factor antiagregante (prostaciclina) es menos afectada y se recupera más rápidamente.

25

Las indicaciones autorizadas en España para los preparados conteniendo triflusal son: profilaxis de trombosis coronaria y cerebral (infarto de miocardio, reinfarto de miocardio, tromboembolismo cerebral, ataques isquémicos transitorios).

30

En la actualidad el triflusal se comercializa en forma de cápsulas conteniendo 300 mg/cápsula de dicho principio activo, o bien en forma de polvo, contenido en el tapón del mismo envase (vial), para disolverlo en el disolvente de dicho vial.

Las cápsulas comercializadas no contienen ningún excipiente, excepto la gelatina de la cápsula donde se introduce el polvo de triflusal y la tinta de impresión de la misma, debido a la incompatibilidad del triflusal con todos los excipientes habitualmente utilizados en química y tecnología farmacéuticas.

5 La formulación comercializada en polvo para solución oral consiste en envases unidosis que contienen el disolvente transparente en el frasco y el polvo blanco del triflusal en el interior del tapón de modo que se reconstituye la dosis en el momento en que vaya a ser administrada. Esta forma de dosificación en unidosis y reconstitución justo antes de su uso viene obligada también por la incompatibilidad del triflusal con la  
10 mayoría de los excipientes habitualmente utilizados en química y tecnología farmacéuticas.

Así pues las dos formulaciones de triflusal actualmente en el mercado presentan una serie de problemas de administración debido a que no se ha conseguido formular el triflusal con ningún tipo de excipiente, debido principalmente a problemas de  
15 incompatibilidad y de inestabilidad.

#### Breve exposición de la Invención

El problema a solucionar con la presente invención es el proporcionar una formulación de triflusal alternativa, eficiente y segura, que mejore las formulaciones  
20 actualmente comercializadas.

Sorprendentemente se ha encontrado que las ciclodextrinas estabilizan el triflusal pudiendo obtener un polvo compuesto del mismo, apto para ser envasado directamente en sobres y también para su granulación y posterior compresión para la preparación de comprimidos. Este polvo compuesto también puede emplearse para la  
25 dosificación de cápsulas, viales y formar parte de cualquier tipo de forma farmacéutica adecuada para ello.

En la presente invención el triflusal se presenta en forma de polvo compuesto formando una mezcla con ciclodextrinas que sorprendentemente estabilizan el triflusal evitando su degradación a lo largo del tiempo.

30 La presentación en forma de polvo compuesto envasado en sobres, objeto de la presente invención, resulta, hoy día, una presentación original y única, puesto que en el mercado actual solo se conocen preparados de triflusal en forma de cápsulas y de viales unidosis para reconstitución en el momento de su uso.

Las ventajas del polvo compuesto de triflusal objeto de la presente invención se  
35 pueden resumir en las siguientes:

- a- Mayor estabilidad al haberse demostrado que la mezcla compuesta con ciclodextrinas sorprendentemente estabiliza el triflusal a lo largo del tiempo.
- b- Simplificación de la elaboración del preparado por tratarse, precisamente, de una mezcla por vía seca, evitándose con ello un amasado, una granulación por vía húmeda, una tamización o granulación del polvo compuesto una vez secado y una mezcla final con los productos extragranulares.

El objetivo de la invención consiste pues en lograr la formulación del triflusal en forma de polvo compuesto estable apto para obtener formas farmacéuticas sólidas de administración oral de tal manera, que en dicha forma el triflusal se mantenga estable hasta el tiempo de validez establecido para el preparado. Con ello se logra además facilitar la administración del triflusal de una manera más cómoda, especialmente, en niños y ancianos en los que la administración por medio de cápsulas representa un fuerte inconveniente para su deglución, y más teniendo en cuenta que la dosis de 300 mg obliga a un tamaño de cápsulas consecuentemente grande. También resulta más adecuada la forma presentada en la invención que la forma polvo-tapón/disolvente vial del mercado, pues esta última requiere una atención especial para obtener la completa disolución del polvo que contiene el triflusal, económicamente resulta también más costosa, y además menos cómoda para su administración.

Con la presente invención se simplifica, pues, la administración del triflusal, el preparado resulta más económico, más fácil de transportar y administrar, y fundamentalmente resulta estable gracias al uso de las ciclodextrinas que actúan como excipientes estabilizantes.

Para lograr este objetivo ha sido necesario resolver el problema de la estabilidad del triflusal habiéndolo conseguido gracias a esta invención, y con la técnica y excipientes estudiados se ha presentado en la forma farmacéutica más adecuada (polvo compuesto envasado en sobres) con las ventajas descritas.

#### Descripción Detallada de la Invención

Es conocido que el triflusal es un fármaco muy inestable, aumentado todavía más esta inestabilidad cuando se mezcla con excipientes para preparar diferentes formulaciones.

Para intentar solventar el problema de la inestabilidad del triflusal con excipientes se ensayaron tecnologías de complicada aplicación (micro o nanoencapsulación, atomización, etc), pero todas ellas con resultados nulos en cuanto

a estabilización.

Sorprendentemente se ha encontrado que el triflusal resultaba ser estable en combinación con un único grupo de sustancias (grupo de las ciclodextrinas), como se demuestra en los siguientes cuadros.

5 En los cuadros 2 y 3 se presentan los resultados de los excipientes ensayados que se descartan por presentar una mala estabilidad o unas características (solubilidad) poco adecuadas a la forma farmacéutica. La estabilidad de las mezclas del triflusal y excipientes se determinó midiendo por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) los porcentajes del producto de degradación del triflusal formado en las diferentes  
10 condiciones de tiempo, temperatura y humedad ensayadas, siguiendo las condiciones de la monografía de la Farmacopea Europea para el triflusal. El producto de degradación que se cuantifica es el producto desacetilado, denominada impureza B en la Farmacopea Europea. Se eliminaron aquellos ensayos en los que el porcentaje de producto de degradación superaba el 0,5% en peso.

15 En el cuadro 4 se presentan los resultados de los excipientes que han demostrado ser válidos por su estabilidad en la fórmula del preparado y por sus características adecuadas a la forma farmacéutica presentada, y que constituyen el objeto de la presente invención. Como producto de referencia a efectos comparativos se utiliza el producto comercial DISGREN<sup>®</sup>, en forma de monodosis de polvo oral para  
20 reconstitución.

A partir de los resultados observados, se plantea el diseño de 3 formulaciones completas, aptas para administración al ser humano, fundamentadas en los dos excipientes que han demostrado estabilizar el triflusal a lo largo del tiempo en función de la temperatura. Estas fórmulas se indican en el cuadro 5 y los resultados  
25 experimentales de su degradación en el cuadro 6.

Los excipientes utilizados en todos los ensayos de estabilidad han sido los siguientes, que se indican en el Cuadro 1:

#### CUADRO 1

Manitol	Diluyente; poliol
Glicina	Regulador del pH; aminoácido
Lactosa anhidra	Diluyente; disacárido
Sulfato sódico anhidro	Diluyente, sal inorgánica
Bicarbonato sódico anhidro	Sal inorgánica de carácter básico
Citrato sódico tribásico, hidratado P.A.	Regulador del pH básico

Citrato sódico dibásico hidratado	Regulador del pH, sal dibásica
Fosfato sódico tribásico anhidro	Regulador del pH, sal tribásica
Fosfato sódico dibásico anhidro	Regulador del pH, sal dibásica
Fosfato sódico monobásico	Regulador del pH, sal monobásica
Arginina	Aminoácido dibásico, pH básico
Carbonato cálcico anhidro	Sal inorgánica
Carbonato sódico anhidro	Sal inorgánica
Aerosil anhidro	Adsorbente, deslizante
Urea	pH básico
Weegum HV	Diluyente, espesante
$\beta$ -ciclodextrina	Diluyente, adsorbente, complejante
$\alpha$ -ciclodextrina	Diluyente, adsorbente, complejante
$\gamma$ -ciclodextrina	Diluyente, adsorbente, complejante

**CUADRO 2: REFERENCIAS/FÓRMULAS ELIMINADAS. Valores experimentales de productos de degradación.**

Referencia/ Fórmula	T0	T 15	T30	T 15	T30	T 15	T30	Conclusión
	25°C	25°C/60%	25°C/60%	40°C/75%	25°C/60%	40°C/75%	40°C/75%	
TFS + Na Citrato Dib. Hidr.	1' 31%	Eliminado	-	-	-	-	-	
TFS + Na Citrato Trib. Hidr.(3717CQ)	0' 10%	0' 06%	0' 08%	0' 10%	0' 25%	0' 25%	0' 25%	Eliminado
TFS + Na Fosfato Trib.anhidro	0' 95%	Eliminado	-	-	-	-	-	
TFS + Na Fosfato Trib.anhidro + Na Fosfato Dib.anhidro	1' 24%	Eliminado	-	-	-	-	-	
TFS + Arginina	0' 17%	0' 35%	0' 48%	8' 52%	4' 64%	4' 64%	4' 64%	Eliminado
TFS + Carbonato Na anhidro	0' 28%	0' 74%	Eliminado	2' 47%	Eliminado	Eliminado	Eliminado	
TFS + Carbonato Ca anhidro	0' 18%	0' 60%	0' 81%	2' 09%	2' 17%	2' 17%	2' 17%	Eliminado
TFS + Na Fosfato Dib. Anhidro	2' 24%	3' 95%	Eliminado	2' 22%	Eliminado	Eliminado	Eliminado	
TFS + Na Fosfato Trib. Anhidro	5' 51%	12' 12%	Eliminado	0' 42%	Eliminado	Eliminado	Eliminado	
TFS + Aerosil anhidro	0' 24%	1' 48%	Eliminado	5' 85%	Eliminado	Eliminado	Eliminado	
TFS + Urea	0' 06%	0' 21%	0' 12%	0' 05%	0' 30%	0' 30%	0' 30%	Eliminado
TFS + Veegum HV	2' 68%	Eliminado	-	-	-	-	-	
TFS + Bicarbonato Na anhidro	7' 05%	Eliminado	-	-	-	-	-	

T0: tiempo cero (inicio del estudio de estabilidad); T15, T30: 15 días y 30 días del estudio de estabilidad.

25°C/60%: estabilidad a 25°C y a un 60% de humedad; 40°C/75%: estabilidad a 40°C y un 75% de humedad.

Los resultados de la tabla indican el % en peso del producto de degradación del triflusal, formado en las diferentes condiciones ensayadas.

**CUADRO 3: REFERENCIAS/ FÓRMULAS DESCARTADAS. Valores experimentales de productos de degradación.**

Referencia / Fórmula	T0	T15	T30	T15	T30	T30	Conclusión
	25 °C	25°C/60%	25°C/60%	40°C/75%	40°C/75%	40°C/75%	
Triflusal (blanco)	0.03	0.02	0.08	0.05	0.06	0.06	
Triflusal + Manitol	0.06	0.07	0.24	0.05	0.13	0.13	Eliminado
Triflusal + Glicina	0.08	0.04	0.21	0.06	0.23	0.23	Eliminado
Triflusal + Lactosa anhidra	0.04	0.03	0.24	0.05	0.41	0.41	Eliminado
Triflusal + Sulfato sódico anhidro	0.04	0.09	0.09	0.06	0.38	0.38	Eliminado
Triflusal + glicina + manitol	0.04	-	0.06	-	2.52	2.52	Eliminado

T0: tiempo cero (inicio del estudio de estabilidad); T15, T30: 15 días y 30 días del estudio de estabilidad.

25°C/60%: estabilidad a 25°C y a un 60% de humedad; 40°C/75%: estabilidad a 40°C y un 75% de humedad.

Los resultados de la tabla indican el % en peso del producto de degradación del triflusal, formado en las diferentes condiciones ensayadas.



**CUADRO 4: REFERENCIAS/ FÓRMULAS VÁLIDAS. Valores experimentales de productos de degradación.**

Referencia / Fórmula	T0	T15	T30	T15	T30	T15	T30
	25 °C	25°C/60%	25°C/60%	40°C/75%	25°C/60%	40°C/75%	40°C/75%
Disgren polvo oral	0.11	0.12	0.26	0.23	0.26	0.23	0.20
Triflusal + citrato sódico tribásico hidratado	0.10	0.06	0.08	0.10	0.08	0.10	0.25
Triflusal + β-ciclodextrina (1/1 en peso)	0.10	0.04	0.08	0.06	0.08	0.06	0.11
Triflusal + β-ciclodextrina (1/4 en peso)	0.08	0.08	0.10	0.09	0.10	0.09	0.09
Triflusal + citrato sódico tribásico hidrat. Pureza analítica QC3801	0.08	-	0.09	-	0.09	-	0.49
Triflusal + β-ciclodextrina + sodio citrato hidratado P.A	0.04	-	0.09	-	0.09	-	0.32
Triflusal + α-ciclodextrina	0.12	0.12	0.12	0.13	0.12	0.13	0.13
Triflusal + γ-ciclodextrina	0.13	0.13	0.14	0.13	0.14	0.13	0.13

T0: tiempo cero (inicio del estudio de estabilidad); T15, T30: 15 días y 30 días del estudio de estabilidad.

25°C/60%: estabilidad a 25°C y a un 60% de humedad; 40°C/75%: estabilidad a 40°C y un 75% de humedad.

Los resultados de la tabla indican el % en peso del producto de degradación del triflusal, formado en las diferentes condiciones ensayadas.

**CUADRO 5**

Fórmula F20	Fórmula F21	Fórmula F22
600 mg triflusal	600 mg triflusal	600 mg triflusal
600 mg citrato tribásico	600 mg citrato tribásico	600 mg β-ciclodextrina
30 mg sacarina	600 mg β-ciclodextrina	30 mg sacarina
50 mg aroma naranja	30 mg sacarina	50 mg aroma naranja
4 mg glicirrinato	50 mg aroma naranja	4 mg glicirrinato
	4 mg glicirrinato	

**CUADRO 6**

	25 °C / 60 % HR			40 °C / 75 % HR			
	T = 0	T = 1 m	T = 3 m	T = 6 m	T = 1 m	T = 3 m	T = 6 m
<b>F20</b>	0.12	6	-	-	98.4	-	-
<b>F21</b>	0.07	0.15	0.22	0.40	1.57	100	100
<b>F22</b>	0.07	0.08	0.1	0.19	0.2	0.83	3.09

T = 0: tiempo cero (inicio del estudio de estabilidad); T = 1m (1 mes); T = 3 m (3 meses); T = 6 m (6 meses) del estudio de estabilidad.  
 25°C/60%: estabilidad a 25°C y a un 60% de humedad; 40°C/75%: estabilidad a 40°C y un 75% de humedad.  
 Los resultados de la tabla indican el % en peso del producto de degradación del triflusal, formado en las diferentes condiciones ensayadas.

Después de los estudios y ensayos realizados, se ha encontrado que los excipientes que estabilizan el polvo de triflusal son los de la familia de las ciclodextrinas:  $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina o 2-hidroxiethylciclodextrina.

5 En particular, el excipiente  $\beta$ -ciclodextrina es el que ha resultado ser más compatible con el triflusal, siendo el más eficaz dentro del grupo de las ciclodextrinas en cuanto a la estabilización del triflusal a lo largo del tiempo y en función de la temperatura. Resulta sorprendente encontrar un excipiente diluyente capaz de mantener la correcta estabilidad del triflusal en forma sólida, lo que era desconocido en  
10 el estado de la técnica.

La proporción de peso de triflusal y ciclodextrina en el polvo de la formulación está comprendida entre 1/1 y 1/5.

La formulación en polvo de triflusal estabilizada con ciclodextrinas está además aromatizada y edulcorada con aroma de naranja y sacarina sódica respectivamente. El  
15 procedimiento de preparación del polvo compuesto de triflusal es por vía seca, preferiblemente en una sala acondicionada para ello. Este polvo estabilizado de triflusal se envasa directamente en sobres con unas dosis de triflusal comprendidas entre 300 y 800 mg y un peso total por sobre comprendido entre 1,0 g y 5,0 g.

Las dosis preferidas de triflusal para las formulaciones en polvo de la presente  
20 invención están comprendidas entre 250 y 800 mg.

Como consecuencia se toma como preferencia la siguiente fórmula por sobre:

#### CUADRO 7

Triflusal	600 mg
$\beta$ -ciclodextrina	600 mg
Sacarina sódica	30 mg
Aroma de naranja	50 mg
Glicirrinato	4 mg

25 El procedimiento de elaboración que se sigue es el siguiente (en sala con aire acondicionado):

1. Tamizar por un tamiz de 600  $\mu$ m la  $\beta$ -ciclodextrina y el triflusal.
2. Agitar con agitador de hélice los dos componentes anteriores aproximadamente a 2500 rpm durante 10 minutos.

3. Tamizar el resto de componentes (sacarina, aroma de naranja y glicirrinato) por un tamiz de 600  $\mu\text{m}$ . Antes de tamizar la sacarina, pulverizar en un mortero.
4. Poner todos los componentes en un envase y mezclar en bombo bicónico durante 15 minutos.
5. Dosificar en sobres Alu-Alu y sellar.

El polvo estabilizado de triflusal también puede ser granulado y el granulado comprimido para dar lugar a comprimidos de triflusal estables.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Fórmula por sobre, contemplando la fórmula de preferencia

**CUADRO 8**

Triflusal	600 mg
Sacarina sódica	30 mg
Aroma de naranja	50 mg
$\beta$ -ciclodextrina	c.s.p. 1250 a 1650 mg

La técnica de elaboración seguida es igual a la utilizada en la fórmula de preferencia.

### Ejemplo 2

Fórmula por sobre:

**CUADRO 9**

Triflusal	600 mg
Sacarina sódica	30 mg
Aroma de naranja	50 mg
$\beta$ -ciclodextrina	600 a 1000 mg

La técnica de elaboración seguida es igual a la utilizada en la fórmula de preferencia.

### Ejemplo 3

Fórmula por sobre:

**CUADRO 10**

Triflusal	600 mg
-----------	--------

Sacarina sódica	30 mg
Aroma de naranja	50 mg
Glicirrinato	4 mg
$\beta$ -ciclodextrina	300 a 800 mg

La técnica de elaboración seguida es igual a la utilizada en la fórmula de preferencia.

**Ejemplo 4**

Fórmula por comprimido:

5

**CUADRO 11**

Triflusal	300 mg
$\beta$ -ciclodextrina	300 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Croscarmelosa sódica	50 mg
Talco	40 mg
Sílice coloidal anhidra	10 mg

El procedimiento de elaboración que se sigue es el siguiente:

10

1. Tamizar por un tamiz de 600  $\mu$ m la  $\beta$ -ciclodextrina y el triflusal.
2. Agitar con agitador de hélice los dos componentes anteriores aproximadamente a 2500 rpm durante 10 minutos.
3. Tamizar el resto de componentes por un tamiz de 600  $\mu$ m.
4. Mezclar en bombo bicónico o mezclador adecuado durante 15 minutos.
5. Comprimir con punzones oblongos y a un peso unitario de 1000 mg/comprimido.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polvo compuesto de triflusal, en forma estable, para formas farmacéuticas sólidas de administración oral, caracterizado porque contiene como excipiente estabilizante al menos una ciclodextrina.
- 10 2. Un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclodextrina estabilizante está seleccionada entre:  $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina, dimetil-  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina o 2-hidroxietilciclodextrina, y mezclas de las mismas.
- 15 3. Un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la ciclodextrina estabilizante es una  $\beta$ -ciclodextrina.
- 20 4. Un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la proporción en peso de triflusal y ciclodextrina está comprendida entre 1/1 y 1/5.
- 25 5. Un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende otros excipientes y/o aromas y/o edulcorantes.
- 30 6. Uso de un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de granulados, comprimidos o sobres.
- 35 7. Un granulado, comprimido o sobre obtenido con un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5.
8. Un granulado, comprimido o sobre obtenido a partir de un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la dosis de triflusal está comprendida entre 300 y 800 mg.
9. Un sobre, de acuerdo con las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque el polvo se envasa en sobres con un peso total por sobre comprendido entre 1,0 g y 5,0 g.

10. Un procedimiento para la preparación de un polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la preparación se lleva a cabo por vía seca.
- 5 11. Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el polvo está granulado por vía seca.
12. Un comprimido obtenido por compresión de un granulado de polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque contiene triflusal a dosis comprendidas entre 250 y 800 mg.
- 10 13. Un comprimido obtenido por compresión de un granulado de polvo compuesto de triflusal, de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque contiene además citratos como reguladores del pH.
- 15 14. Uso de una o más ciclodextrinas para estabilizar el triflusal en una formulación farmacéutica.
- 20 15. Uso, de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la ciclodextrina está seleccionada entre:  $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina o 2-hidroxiethylciclodextrina, y mezclas de las mismas.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100397

②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2010069326 (HAQUE et al.) 18.03.2010, párrafos [0018],[0019],[0035],[0048].	1-15
A	WO 2008025819 A2 (ALTERGON, S.A.) 06.03.2008, página 6, línea 18 – página 7, línea 2; reivindicaciones.	1-13
X		14-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
11.10.2012

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4



CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/616** (2006.01)

**A61K47/40** (2006.01)

**A61K9/14** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.10.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 14-15	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2010069326 (HAQUE et al.)	18.03.2010
D02	WO 2008025819 A2 (ALTERGON, S.A.)	06.03.2008

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a un polvo compuesto de triflusal, en forma estable, para formas farmacéuticas sólidas de administración oral, caracterizado por que contiene como excipiente estabilizante al menos una ciclodextrina. Se refiere asimismo al uso del polvo en la fabricación de granulados, comprimidos o sobres, a dichos granulados, comprimidos o sobres, al procedimiento de preparación de dicho polvo y al uso de ciclodextrinas para estabilizar el triflusal.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos cardio-cerebrovasculares, que comprenden triflusal y un segundo principio activo. En el párrafo [0048] se citan los distintos excipientes que pueden formar parte de la composición, y se menciona que se pueden incluir ciclodextrinas para mejorar la liberación de estas formulaciones.

El documento D02 divulga el uso de ciclodextrinas para estabilizar formulaciones de ácido acetilsalicílico en cápsulas blandas, en las que el ácido salicílico se encuentra parcialmente disuelto y parcialmente suspendido en una fase oleosa líquida o semilíquida.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen triflusal en forma de polvo que contenga ciclodextrinas como excipiente estabilizante.

A la vista de los documentos citados, la invención recogida en las reivindicaciones 1-13 de la solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones 14 y 15, relativas al uso de ciclodextrinas para estabilizar el triflusal en una formulación farmacéutica, se considera que son nuevas pero no poseen actividad inventiva por los siguientes motivos: el triflusal es el derivado 4-fluorometil del ácido acetilsalicílico y al igual que éste, presenta tendencia a la hidrólisis, con el consiguiente problema de estabilidad. Puesto que el uso de ciclodextrinas para estabilizar el ácido acetilsalicílico y sus derivados farmacéuticamente aceptables ya ha sido divulgado en D02, se considera que el experto en la materia podría aplicar estos conocimientos a la estabilización del triflusal sin necesidad de un esfuerzo inventivo.

Por tanto, se considera que la invención, tal como se define en las reivindicaciones 14 y 15 de la solicitud, no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).