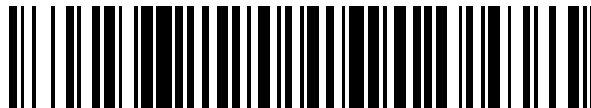


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 151**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2009 PCT/NZ2009/000220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10044681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2009 E 09820803 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2341900**

54 Título: **Un producto medicinal y tratamiento**

30 Prioridad:

14.10.2008 NZ 56961208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2019

73 Titular/es:

**AFT PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Level 1, 129 Hurstmere Road Takapuna
Auckland 0622, NZ**

72 Inventor/es:

ATKINSON, HARTLEY CAMPBELL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 725 151 T3

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

Un producto medicinal y tratamiento

Campo técnico

5 La invención se refiere a un medicamento que comprende paracetamol e ibuprofeno para el tratamiento de la osteoartritis o la artritis reumatoide.

Antecedentes

10 Los comprimidos que tienen una combinación de paracetamol (aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg) e ibuprofeno (aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg) se conocen de la especificación de patente publicada WO 2006/004449 por AFT Pharmaceuticals. Esa especificación del documento WO describe el uso de dicha combinación para reducir el dolor después de la cirugía dental.

El proceso de producción de un comprimido que comprende paracetamol (500 mg) y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como el ibuprofeno (200 mg) también se conoce y describe en el documento WO2007/034135 A1.

15 Ahora se ha descubierto que las combinaciones de paracetamol e ibuprofeno son suficientes para proporcionar resultados sinérgicos sorprendentes cuando se usan para reducir las molestias asociadas con la osteoartritis y la artritis reumatoide.

20 La osteoartritis puede involucrar la inflamación de las articulaciones como resultado del desgaste anormal del cartílago que sirve para amortiguar una articulación, junto con una disminución en el nivel del líquido sinovial que lubrica la articulación. A medida que la protección de las superficies óseas en la articulación se reduce progresivamente, el paciente sufre dolor cuando las articulaciones afectadas soportan un peso corporal normal, por ejemplo, cuando están de pie o caminando. Esto puede desarrollarse hasta la etapa en que los músculos sufren atrofia y los ligamentos se relajan. La artritis reumatoide es un trastorno autoinmune que puede involucrar el ataque del sistema inmunitario que ataca a las articulaciones, causando también inflamación. Puede ser una condición incapacitante y dolorosa que lleva a la pérdida de movilidad debido al dolor.

25 El paracetamol a 4,000 mg/día, tomado en cuatro dosis de 1,000 mg cada una, se considera suficiente para el dolor de bajo nivel o el alivio analgésico, pero para muchos pacientes es menos efectivo para producir el tipo de alivio requerido para la osteoartritis de moderada a severa o artritis reumatoide de moderada a severa. Se sabe que el tratamiento de la osteoartritis de moderada a severa con ibuprofeno es de hasta 2.400 mg por día (es decir, en tres dosis de 800 mg cada una). La ingesta de ibuprofeno a ese nivel se considera un tratamiento antiinflamatorio en lugar de un simple tratamiento analgésico (para el tratamiento analgésico con ibuprofeno, un paciente normalmente solo tomaría hasta 1.200 mg/día en tres dosis de 400 mg cada una). Sin embargo, el tratamiento antiinflamatorio con ibuprofeno a 2.400 mg/día a partir de tres dosis puede provocar efectos secundarios indeseables, por ejemplo, afecciones cardiorenales adversas, riesgos trombóticos y hemorragia gastrointestinal. Reducir la dosis diaria de ibuprofeno reduce el riesgo de tales efectos secundarios, pero al mismo tiempo proporciona mucho menos dolor y/o alivio antiinflamatorio. Para muchos pacientes que sufren osteoartritis o artritis reumatoide, el tratamiento combinado con ibuprofeno y paracetamol reduce significativamente la dosis diaria de ibuprofeno que, de lo contrario, sería necesaria para lograr un alivio adecuado. Por lo tanto, el riesgo de efectos secundarios normalmente atribuibles a altos niveles de ibuprofeno puede reducirse sustancialmente para algunos pacientes sin al mismo tiempo comprometer la comodidad del paciente, al menos en un grado significativo.

Sumario de la invención

40 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un medicamento para uso en el tratamiento de la artrosis moderada o severa o la artritis reumatoide moderada o severa, en donde el medicamento comprende una composición combinada que comprende ibuprofeno y paracetamol para ser administrada en dosis de 250 mg a 300 mg de ibuprofeno. y 950 mg a 1,000 mg de paracetamol por suceso de dosificación. Opcionalmente, la composición está en cada unidad de dosificación que comprende 125 mg a 150 mg de ibuprofeno y 475 mg a 500 mg de paracetamol.

45 El medicamento es para uso en el tratamiento de la osteoartritis moderada o severa.

El medicamento es para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada o severa.

Opcionalmente, la composición comprende unidades de dosificación que tienen 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.

Opcionalmente, el medicamento es para tomar en dos unidades de dosificación hasta cuatro veces al día.

50 Opcionalmente, el medicamento es para tomar en dos unidades de dosificación cuatro veces al día.

Opcionalmente las unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Opcionalmente, la composición se administra en dosis de 300 mg de ibuprofeno y 1.000 mg de paracetamol por dosis.

Opcionalmente la composición está en forma líquida.

Breve descripción de los dibujos.

Algunas realizaciones preferidas de la invención se describirán ahora a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

- 5 Figura 1: ilustra la eficacia de una forma preferida de la presente invención en relación con las escalas de dolor WOMAC; y
- Figura 2: ilustra además la eficacia de una forma preferida de la invención en relación con las escalas de la clasificación Global Pain.

Descripción detallada

- 10 En una forma preferida de la invención, hay un comprimido que tiene 125 mg a 150 mg de ibuprofeno y 475 mg a 500 mg de paracetamol en combinación. Más preferiblemente, el contenido de ibuprofeno y paracetamol de el comprimido es de 150 mg y 500 mg respectivamente. Al tomar dos comprimidos cada 6 horas, un paciente puede recibir un total de 1,200 mg de ibuprofeno y 4,000 mg de paracetamol durante un período de 24 horas. Alternativamente, el comprimido puede ser de doble potencia, de modo que solo se requiere un comprimido para administrar 250 mg a 300
- 15 mg de ibuprofeno y 950 mg a 1.000 mg de paracetamol en combinación.

El nivel de alivio obtenido al tomar dos comprimidos hasta cuatro veces al día es adecuado para al menos algunos pacientes que padecen osteoartritis o artritis reumatoide, particularmente las formas moderadas a severas de esas afecciones. Esto es sorprendente porque la osteoartritis de moderada a severa y la artritis reumatoide son afecciones inflamatorias y no se esperaría que el nivel de ibuprofeno y paracetamol administrado por dos comprimidos

20 en cada dosis alivie significativamente las molestias causadas por dicha inflamación. Sin embargo, cuando el ibuprofeno y el paracetamol se combinan en niveles de 250-300 mg y 950-1,000 mg respectivamente (por ejemplo, de una o dos comprimidos) se logra un beneficio significativo, particularmente si dicho tratamiento se repite a intervalos de 6 horas. Con al menos osteoartritis, existe la expectativa de que se requieren niveles significativamente mayores de ibuprofeno, por ejemplo, 800 mg tomados tres veces durante un período de 24 horas (es decir, 2,400 mg/día) para

25 el tratamiento de al menos casos moderados a severas. La terapia de combinación descrita en este documento es suficiente para brindar alivio a al menos algunos pacientes que sufren de artrosis leve, moderada o severa, y es particularmente útil para algunos pacientes en casos de artrosis moderada a severa.

Estudio clínico

- 30 Para ejemplificar la eficacia de una realización preferida de la invención, se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego para medir su efecto en pacientes humanos que padecen osteoartritis. Se seleccionaron cuatro grupos de pacientes y cada grupo recibió uno u otro de los siguientes medicamentos durante un período de cuatro semanas:

Nombre del grupo	Medicación tomada	Cantidad total de medicación ingerida por día
Paracetamol	2 x 500 mg comprimidos de paracetamol cuatro veces al día	4.000 mg
Ibuprofeno bajo	2 x 150 mg comprimidos de ibuprofeno cuatro veces al día	1.200 mg
Ibuprofeno alto	2 x 300 mg comprimidos de ibuprofeno cuatro veces al día	2.400 mg
combinación	2 x comprimidos combinados cuatro veces al día, cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol más 150 mg de ibuprofeno	4.000 mg de paracetamol más 1.200 mg de ibuprofeno

- 35 Todos los pacientes tenían entre 45 y 80 años y sufrían de dolor crónico de rodilla debido a osteoartritis durante al menos 6 meses. Los pacientes pasaron por un período de descanso de sus tratamientos de osteoartritis existentes. Los primeros tres grupos tenían 8 pacientes cada uno y el cuarto grupo comenzó con 9 pacientes. Uno de los pacientes en el cuarto grupo no completó el estudio. Al comienzo del estudio, y también al final de cada semana subsiguiente, los pacientes debían visitar a un médico y completar un cuestionario WOMAC y una evaluación de calificación Global Pain.
- 40 El cuestionario WOMAC incluía una serie de preguntas relacionadas con el nivel de dolor que sufrían los pacientes. Los pacientes debían marcar sus respuestas a cada pregunta por separado, de manera cuantitativa, utilizando una escala analógica de 100 mm de largo. Se comparó la diferencia en las puntuaciones entre el inicio y el final del estudio.

La disminución promedio en las escalas de dolor WOMAC se muestra gráficamente en la figura 1. Se puede observar que los pacientes en el grupo de combinación lograron un alivio del dolor significativamente mejor que los de los grupos de paracetamol e ibuprofeno bajo. De hecho, los pacientes en el grupo de combinación recibieron un alivio prácticamente equivalente a los del grupo de ibuprofeno alto, pero sin los mismos riesgos de efectos secundarios indeseables.

5

La Evaluación de la escala Global Pain involucró cuatro categorías de calificación, nombradas:

- Nada (sin notar dolor);
- Leve (dolor notado pero sin interrupción de la actividad diaria normal);
- Moderado (Dolor suficiente para reducir o afectar la actividad diaria);
- Severo (incapacidad para trabajar o realizar actividades diarias).

Los pacientes calificaron su nivel de dolor de acuerdo con una u otra de estas categorías al inicio del estudio y también al final de cada semana subsiguiente. Se evaluó la mejora en las escalas de los pacientes. Por ejemplo, los pacientes que comenzaron con una calificación de dolor "moderado" y luego al final del estudio tuvieron solo una calificación de dolor "leve", mejoró en el grupo 1 de calificación. A modo de ejemplo adicional, los pacientes que comenzaron con una calificación de dolor severo y luego finalizaron el estudio con una calificación de dolor "leve", mejoraron en 2 grupos de calificación. La mejoría media de los pacientes en cada grupo en relación a la cantidad de grupos de calificación se evaluó y tabuló como se muestra en la figura 2. El gráfico muestra que los pacientes en el grupo de combinación recibieron un alivio del dolor significativamente superior al de los grupos de paracetamol e ibuprofeno bajo. También muestra que los pacientes en el grupo de combinación recibieron un mejor alivio del dolor que aquellos en el grupo de ibuprofeno alto pero, nuevamente, sin el mismo riesgo de efectos secundarios adversos. En cuanto a los efectos secundarios adversos, se pidió a los pacientes que mantuvieran un registro de estos, si los hubiera. No se registraron efectos secundarios adversos confirmados o probables para el grupo de combinación, para el grupo de paracetamol o para el grupo de ibuprofeno bajo. Sin embargo, en el grupo de ibuprofeno alto se registraron dos efectos adversos probables, ambos relacionados con molestias gástricas. Es sorprendente que las gráficas de las figuras 1 y 2 muestren que la combinación proporciona un alivio del dolor sustancialmente equivalente, o mejor, en comparación con el ibuprofeno alto, especialmente porque la combinación solo involucró la mitad de la cantidad de ibuprofeno. También es sorprendente que los gráficos muestren que la combinación proporciona un alivio del dolor significativamente mejor que el ibuprofeno bajo porque ambos medicamentos implican la misma cantidad de ibuprofeno y porque no se espera que el paracetamol en la combinación contribuya con alivio a los pacientes que ya toman 1,200 mg por día de ibuprofeno. Si bien se puede lograr un alivio efectivo de las molestias causadas por la osteoartritis dentro del primer intervalo de dosis (2 comprimidos como se describió anteriormente), se prefiere continuar con un régimen de administración trimestral. Dos comprimidos o cápsulas cuatro veces al día son un régimen relativamente fácil de cumplir para un usuario. El aumento de esta cantidad puede dar lugar a problemas de dosificación y administración. Esta es una ventaja adicional por encima del potencial de reducción de los efectos secundarios adversos. Las comprimidos o cápsulas referidas anteriormente se pueden preparar y presentar de la misma manera que se describe en la memoria de patente publicada WO 2006/004449 por AFT Pharmaceuticals.

10

15

20

25

30

Formas químicas alternativas

Si bien el ibuprofeno y el paracetamol se han mencionado específicamente en esta especificación, también se pueden usar otras formas farmacéuticamente aceptables de los dos activos (p. ej., sales, etc.) y se pretende que se incluyan en las referencias a los activos en sí, con las cantidades en peso, ajustado en consecuencia. Por ejemplo, cuando se usa una forma de sal en la formulación, será necesario incluir una cantidad suficiente para cumplir con la cantidad deseada de ácido (por ejemplo, 342 mg de lisinato de ibuprofeno corresponde con 200 mg de ibuprofeno). Así, por ejemplo, una referencia a 150 mg de ibuprofeno puede interpretarse como una referencia a la cantidad terapéuticamente equivalente de lisinato de ibuprofeno.

35

40

Si bien algunas realizaciones preferidas de la invención se han descrito a modo de ejemplo, debe apreciarse que pueden ocurrir modificaciones y mejoras sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento para uso en el tratamiento de la osteoartritis moderada o severa o la artritis reumatoide moderada o severa, en donde el medicamento comprende una composición en combinación que comprende ibuprofeno y paracetamol para ser administrada en dosis de 250 mg a 300 mg de ibuprofeno y 950 mg a 1.000 mg de paracetamol por suceso de dosificación.
2. Un medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición está en cada unidad de dosificación, que comprende 125 mg a 150 mg de ibuprofeno y 475 mg a 500 mg de paracetamol.
3. Un medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el medicamento es para uso en el tratamiento de la osteoartritis moderada o severa.
- 10 4. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el medicamento es para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada o severa.
5. Un medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición comprende unidades de dosificación que tienen 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol.
- 15 6. Un medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento es para tomar en dos unidades de dosificación hasta cuatro veces al día.
7. Un medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento es para tomar en dos unidades de dosificación cuatro veces al día.
8. Un medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde las unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas.
- 20 9. Un medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se administra en dosis de 300 mg de ibuprofeno y 1.000 mg de paracetamol por dosis.
10. Un medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición está en forma líquida.

Figura 1

Decrecimiento Medio en clasificación Global Pain

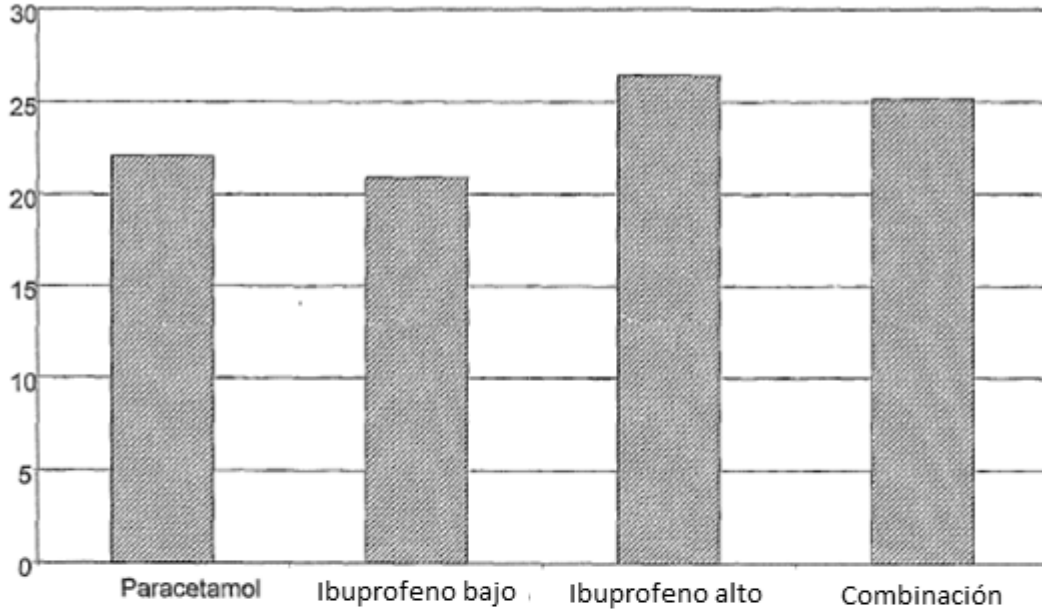


Figura 2

Mejora Media en Escalas de Clasificación Global Pain

