

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 373**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2011 PCT/NZ2011/000226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12060719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011 E 11838295 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2635269**

54 Título: **Una composición de combinación**

30 Prioridad:

04.11.2010 NZ 58901110

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

14.02.2020

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

ES 2 742 373 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

Una composición de combinación

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a una composición de combinación que comprende paracetamol e ibuprofeno. Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a una composición de combinación que contiene estos ingredientes activos para uso en aliviar el dolor y/o la inflamación.

Antecedentes

- 10 Las combinaciones de paracetamol e ibuprofeno son conocidas, por ejemplo, como comprimidos de dosis relativamente bajas con 150 mg de ibuprofeno y 500 mg de paracetamol. Sin embargo, se necesita una medicación, particularmente una que pueda administrarse por vía intravenosa en un entorno hospitalario. Es un objeto de una realización de la presente invención contribuir al menos a facilitarlos. Los documentos relevantes de la técnica anterior son: WO 2010/044681 A, WO 97/20551 A, y Merry A. F. et al., "Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial", British J. of Anaesthesia 104(1), págs. 80-88, 2010.

Un documento publicado posteriormente es US 2016/0095830 A.

15 Definiciones

Las referencias en esta memoria descriptiva a un adulto significan una persona que pese 50 kg o más.

Las referencias en esta memoria para un niño significan una persona que pese menos de 50 kg.

- 20 Aunque se hace referencia específicamente en esta memoria descriptiva a ibuprofeno y paracetamol, pueden usarse también otras formas farmacéuticamente aceptables de estos dos principios activos (por ejemplo sales, etc.), y se pretende que estén incluidas en las reivindicaciones mediante referencias a los principios activos en sí, ajustando las cantidades en peso en consecuencia. Por ejemplo, cuando se usa una forma de sal, puede incluirse una cantidad suficiente para satisfacer cantidad deseada del compuesto en sí mismo (por ejemplo, 513 mg de lisinato de ibuprofeno, o 553 mg de sal de arginina de ibuprofeno, que corresponde a 300 mg de ibuprofeno). De este modo, por ejemplo, una referencia a 300 mg de ibuprofeno puede interpretarse como suficiente para incluir la cantidad terapéuticamente equivalente de lisinato de ibuprofeno o ibuprofeno con arginina.
- 25

La expresión "que comprende" y sus derivados, por ejemplo, "comprende", si y cuando se usa en relación con una combinación de características, no debe tomarse para excluir la posibilidad de la combinación con más características sin especificar.

Compendio de la invención

- 30 Conforme a un aspecto de la invención, se proporciona una composición intravenosa para uso en proporcionar un alivio intravenoso para el dolor y/o la inflamación en un ser humano, comprendiendo la composición:

- a) de 125 mg a 150 mg de ibuprofeno en combinación con de 475 mg a 525 mg de paracetamol, o
- b) de 275 mg a 325 mg de ibuprofeno en combinación con de 975 mg a 1025 mg de paracetamol.

- 35 Preferiblemente, la composición es para una administración cada 6 horas.

Preferiblemente, la composición comprende:

- a) 150 mg de ibuprofeno en combinación con 500 mg de paracetamol, o
- b) 300 mg de ibuprofeno en combinación con 1000 mg de paracetamol.

Preferiblemente, la composición está en forma de una disolución.

- 40 Un aspecto adicional de la invención comprende el uso de paracetamol e ibuprofeno en la fabricación de un medicamento intravenoso para tratar el dolor y/o la inflamación en un ser humano, en la que el medicamento comprende, sobre una base por dosis:

- a) de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno en combinación con de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg de paracetamol, o
- 45 b) de aproximadamente 275 mg a aproximadamente 325 mg de ibuprofeno en combinación con de aproximadamente 975 mg a aproximadamente 1025 mg de paracetamol.

Preferiblemente, la composición es para una administración cada 6 horas.

Preferiblemente, la composición comprende:

- a) aproximadamente 150 mg de ibuprofeno en combinación con aproximadamente 500 mg de paracetamol, o
- b) aproximadamente 300 mg de ibuprofeno en combinación con aproximadamente 1000 mg de paracetamol.

5 Preferiblemente, la composición está en forma de una disolución.

Descripción detallada

10 En una realización preferida de la invención, se proporciona una disolución intravenosa para usar en el tratamiento de dolor o inflamación en pacientes humanos. La disolución es una medicación de combinación que comprende ibuprofeno, paracetamol y excipientes adecuados, como conocerán las personas con habilidad normal en la técnica de formulación de medicinas intravenosas. Los excipientes pueden incluir antioxidantes, reguladores de pH, agentes tamponantes, agentes isotonzantes adecuados y agua purificada.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas de la invención en forma de disoluciones para infusión intravenosa.

Ingrediente	Ejemplo 1 mg/vial 100 ml	Ejemplo 2 mg/vial 100 ml
Ibuprofeno	150	300
Paracetamol	500	1000

15 Para cada uno de los ejemplos anteriores, los dos ingredientes activos se mezclan con excipientes habituales adecuados para proporcionar los volúmenes de viales indicados anteriormente.

20 Las disoluciones para infusión son para administración a un paciente como dosis completa, por ejemplo, en cada caso el paciente recibe los contenidos completos del vial como infusión de 15 minutos cada 6 horas. El ejemplo 1 es una dosis para niños y el ejemplo 2 es una dosis para adultos. En el caso de niños muy jóvenes o pequeños, solo puede administrarse parte de los contenidos de los viales del ejemplo 1 sobre una base de peso corporal, en proporción con las instrucciones del médico que receta.

25 El paracetamol a 4000 mg por periodo de 24 horas, tomado en 4 dosis de 1000 mg cada 6 horas, se ha considerado suficiente durante tiempo para aliviar el dolor de bajo nivel, pero para muchos pacientes que sufren un dolor significativo, por ejemplo en algunas situaciones posquirúrgicas, no es suficiente. Sin embargo, generalmente no es aconsejable administrar paracetamol a más de 1000 mg por dosis o a más de 4000 mg por un periodo de 24 horas, porque hacer esto puede conducir a efectos secundarios indeseables.

30 Es conocido el tratamiento de dolor intenso con ibuprofeno en dosis de 800 mg cada 8 horas. Sin embargo, dosis tan altas como 800 mg pueden conducir a efectos secundarios indeseables, por ejemplo acontecimientos adversos cardiorrenales, problemas renales, riesgos trombóticos y hemorragia gastrointestinal. Reducir la cantidad de ibuprofeno en cada administración puede reducir el riesgo de efectos secundarios, pero al mismo tiempo puede proporcionar un alivio sustancialmente inferior del dolor.

35 Sorprendentemente, una medicina intravenosa que comprende 150 mg o 300 mg de ibuprofeno, más 500 mg o 1000 mg de paracetamol, respectivamente, para uso cada 6 horas, proporciona un alivio adecuado del dolor para algunos pacientes que necesitarían tomar de otra manera, respectivamente, 400 mg o 800 mg cada 8 horas. La dosis inferior de ibuprofeno reduce el riesgo de efectos secundarios indeseables en algunos pacientes, pero la eficacia de la medicación para tales pacientes no está comprometida debido a la presencia del paracetamol. Esto es inesperado porque para muchos pacientes no se predeciría la presencia de paracetamol para ayudar de manera significativa. La combinación es contraintuitiva porque, por ejemplo, 400 mg de ibuprofeno para aliviar el dolor se ve generalmente como un medicamento para cada 8 horas, y 1000 mg de paracetamol se ve generalmente como un medicamento para cada 6 horas. Las pautas posológicas normales para estos ingredientes activos están desfasadas entre ellas, es decir, cada 8 horas frente a 6 horas, y de este modo, para la persona de habilidad normal, no se verían como adecuadas para una medicación de combinación.

45 Consideraciones similares aplican en el caso de 150 mg de ibuprofeno, en combinación con 500 mg de paracetamol, para tratar a niños que padecen dolor. A este respecto, sorprendentemente, algunos niños a los que se les daría normalmente 200 mg de ibuprofeno para el dolor, puede dárseles, como alternativa, 150 g de ibuprofeno en combinación con 500 mg de paracetamol.

Administrar una disolución de combinación intravenosa que comprende 300 mg de ibuprofeno más 1000 mg de paracetamol a un adulto, o una disolución de combinación intravenosa que comprende 150 mg de ibuprofeno más 500

5 mg de paracetamol a un niño, regularmente, por ejemplo, cada 6 horas, proporciona un nivel sorprendente de alivio del dolor comparado con administrar las mismas dosis por vía oral, por ejemplo por medio de un comprimido. La administración por vía intravenosa reduce la necesidad de alivio de rescate del dolor en al menos algunos pacientes que se recuperan de procedimientos quirúrgicos. La administración por vía intravenosa puede hacerse, por ejemplo, mediante inyección o infusión.

Ejemplo 3

En una realización particular de la invención, puede prepararse una disolución intravenosa mezclando los siguientes ingredientes activos y excipientes:

INGREDIENTES ACTIVOS	CANTIDAD
Paracetamol	1000 mg
Ibuprofeno con arginina	553 mg
EXCIPIENTES	CANTIDAD
Glutación en forma reducida (como antioxidante)	20 mg
Hidróxido sódico o ácido clorhídrico (como regulador de pH)	suficiente para dar un pH de 5-6
Citrato sódico (como agente tamponante)	10 mg
Cloruro sódico (como agente isotonizante)	suficiente para impartir isotonicidad
Agua purificada	suficiente para llevar la composición a 100 ml

10 La disolución es para administración a un adulto como dosis única intravenosa, y pueden repetirse más dosis equivalentes cada 6 horas si hay necesidad, en proporción con las instrucciones del médico que receta.

Ejemplo 4

En una realización adicional de la invención, puede prepararse una disolución intravenosa mezclando los siguientes ingredientes activos y excipientes:

INGREDIENTES ACTIVOS	CANTIDAD
Paracetamol	500 mg
Ibuprofeno con arginina	276,5 mg
EXCIPIENTES	CANTIDAD
Glutación en forma reducida (como antioxidante)	10 mg
Hidróxido sódico o ácido clorhídrico (como regulador de pH)	suficiente para dar un pH de 5-6
Citrato sódico (como agente tamponante)	5 mg
Cloruro sódico (como agente isotonizante)	suficiente para impartir isotonicidad
Agua purificada	suficiente para llevar la composición a 100 ml

15 La disolución es para administración a un niño como dosis única intravenosa, y pueden repetirse más dosis equivalentes cada 6 horas si hay necesidad, en proporción con las instrucciones del médico que receta.

REIVINDICACIONES

1. Una composición intravenosa para uso en proporcionar un alivio intravenoso para el dolor y/o la inflamación en un ser humano, composición que comprende:
 - a) de 125 mg a 150 mg de ibuprofeno en combinación con
5 de 475 mg a 525 mg de paracetamol, o
 - b) de 275 mg a 325 mg de ibuprofeno en combinación con de 975 mg a 1025 mg de paracetamol.
2. Una composición para uso conforme a la reivindicación 1, en la que la administración es cada 6 horas.
3. Una composición para uso conforme a la reivindicación 1 o 2, que comprende:
 - a) 150 mg de ibuprofeno en combinación con 500 mg de paracetamol, o
10 b) 300 mg de ibuprofeno en combinación con 1000 mg de paracetamol.
4. Una composición para uso conforme a la reivindicación 1, 2, o 3, en forma de una disolución.
5. Una composición para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende 150 mg de ibuprofeno en combinación con 500 mg de paracetamol.
6. Una composición para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende 300 mg de
15 ibuprofeno en combinación con 1000 mg de paracetamol.