



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 190**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01923688 .4**

86 Fecha de presentación : **20.03.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1267861**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Composición que comprende paracetamol y ácido niflúmico.**

30 Prioridad: **23.03.2000 GB 0006897**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **SmithKline Beecham plc.**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es: **Clarke, Geoffrey Douglas;**
Sammons, Melanie Jayne y
Wyles, Mark

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 266 190 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).

ES 2 266 190 T3

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende paracetamol y ácido niflúmico.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen N-acetil-p-aminofenol, conocido por los nombres genéricos de paracetamol, acetaminofén y APAP (en lo sucesivo, denominado paracetamol). En concreto, la invención se refiere a una formulación que comprende paracetamol en combinación con ácido niflúmico.

10 El documento WO85/04589 se refiere a mezclas para la tos/el resfriado que comprenden agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en combinación con al menos otro componente activo seleccionado entre una antihistamina, un anticongestivo, un supresor de la tos (antitusivo) o un expectorante.

15 Una publicación titulada "Perioperative analgesia in peripheral vein surgery" (Moreau X. *et al.*, *Cahiers d'Anesthesiologie*, Vol. 38, n.º. 6, 1990: 404-407) informa sobre un estudio para investigar el alivio del dolor post-operatorio usando ácido niflúmico y propacetamol.

El documento WO99/66919 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden sales de acetaminofén en combinación con al menos otro agente activo.

20 El documento WO99/04765 se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido efervescente que comprende un ingrediente activo y una mezcla efervescente. El ejemplo 8 del mismo documento revela un comprimido que comprende una combinación de paracetamol y maleato de domperidona.

25 El paracetamol es un agente analgésico y antipirético que es ampliamente usado en los medicamentos de prescripción y de no prescripción, habitualmente, en combinación con otros compuestos biológicamente activos que incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como la aspirina, el ibuprofeno, el ácido mefenámico o el naproxeno.

30 El ácido niflúmico es un conocido AINE. Sin embargo, no existen sugerencias sobre su coadministración con el paracetamol.

35 Ahora se ha descubierto que una combinación de ácido niflúmico con paracetamol es sorprendentemente capaz de aumentar el efecto analgésico máximo del paracetamol en un modelo de dolor establecido. Este efecto ventajoso no se obtiene mediante el uso de AINES alternativos tales como la aspirina, el ibuprofeno, al ácido mefenámico o el naproxeno.

40 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de paracetamol y una cantidad eficaz de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más convenientemente, el paracetamol y el ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, son presentados juntos en la misma composición de dosis unitaria, lo que tiene la ventaja de simplificar el régimen posológico y mejorar la conformidad del paciente.

45 Las composiciones de esta invención están adaptadas a una administración oral.

50 La composición es habitualmente presentada como una composición de dosis unitaria que contiene de 10 a 1.000 mg de paracetamol y de 5 a 500 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, más habitualmente, de 100 a 800 mg de paracetamol, por ejemplo, de 200 a 600 mg de paracetamol, y de 20 a 400 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, de 40 a 300 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Las dosis unitarias más preferibles contienen de 300 a 500 mg de paracetamol y de 50 a 250 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Tal composición es normalmente tomada de 1 a 6 veces al día, por ejemplo, 2, 3 ó 4 veces al día, de manera que la cantidad diaria total administrada a un paciente en necesidad de la misma es de hasta 4.000 mg de paracetamol y de hasta 1.000 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Los ejemplos de sales de ácido niflúmico incluyen sales de metales alcalinos del mismo, tales como las sales de sodio o de potasio, o las sales de aminoácidos del mismo, tales como las sales de lisina o de arginina.

Un éster adecuado de ácido niflúmico es el éster de 2-morfolinoetilo, conocido como morniflumato.

65 En vista de la ventajosa interacción entre el paracetamol y el ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar una dosis menor de paracetamol que aquélla convencionalmente usada para obtener el mismo nivel de alivio del dolor. Esto tiene la ventaja de que puede reducir la posibilidad de los pacientes de sufrir los efectos tóxicos de una sobredosis de paracetamol, lo que puede tener consecuencias fatales o, como mínimo, conducir a un daño irreversible del hígado.

ES 2 266 190 T3

Alternativamente, es posible administrar una dosis convencional de paracetamol en combinación con una dosis de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea considerada normalmente subterapéutica, reduciendo así los efectos secundarios normalmente asociados a los AINES.

5 Alternativamente, una dosis más convencional de paracetamol en combinación con ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionar un “poder analgésico” capaz de aliviar las formas más graves del dolor agudo.

10 Las composiciones de la presente invención tienen, por tanto, útiles propiedades analgésicas y pueden ser usadas en el tratamiento del dolor suave a moderado, o cuando actúan como un “poder analgésico” tratar formas más agudas del dolor, incluyendo la migraña.

Las composiciones de la presente invención también tienen útiles propiedades antiinflamatorias.

15 Los formas de dosificación preferidas para una administración oral incluyen los comprimidos y las cápsulas.

20 Los excipientes adecuados para su uso en esta invención incluyen lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio y ácido esteárico; desintegrantes, por ejemplo, derivados de celulosa; almidones; aglutinantes, por ejemplo, almidones modificados y derivados de celulosa; glidantes, por ejemplo, los sílices coloidales; potenciadores de la compresión, por ejemplo, derivados de celulosa; así como conservantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, agentes aromatizantes, agentes de carga, adhesivos, agentes colorantes, agentes edulcorantes apropiados para su forma. Los ejemplos de tales excipientes están descritos en “The Handbook of Pharmaceutical Excipients” (Segunda edición, 1994, editado por A. Wade y P. Weller, publicado por *American Pharmaceutical Association* y *Pharmaceutical Press*).

25 Además de paracetamol, ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, las formulaciones de la invención también pueden contener otros agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, otros analgésicos, agentes analgésicos antiinflamatorios, anticongestivos, antihistaminas, agentes antitusivos, etc. Las formulaciones también pueden contener un adyuvante analgésico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la cafeína.

30 La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una composición de la invención, cuyo procedimiento comprende la mezcla de paracetamol y ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, agente activo o adyuvante farmacéuticamente aceptable adicional. De este modo, el paracetamol y el ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser mezclados con uno o más aglutinantes o granulados usando agua. El gránulo resultante puede ser luego secado, tamizado y mezclado con excipientes adicionales tales como un lubricante y un desintegrante antes de ser introducidos en comprimidos. Alternativamente, el ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser omitido de la etapa de granulación y ser añadido posteriormente con el resto de los excipientes. En un procedimiento alternativo, es posible preparar los comprimidos usando 35 grados de compresión directa de paracetamol incluyendo formas comercialmente disponibles que eviten la necesidad de una etapa de granulación. También es posible preparar los comprimidos mediante otros procedimientos conocidos en la técnica tales como dar forma a una mezcla extruída. Para la producción de cápsulas, el paracetamol y el ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser mezclados y granulados en cuanto a la producción de comprimidos y ser introducidos en cubiertas de cápsulas de un tamaño adecuado hasta el peso de 40 relleno deseado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención:

Ejemplo 1

50 *Ensayo de Constricción Abdominal de Ratones inducida por P-Fenil-Quinona*

El procedimiento se basa en lo descrito por Siegmund, Cadmus y Lu en “A Method for Evaluating both Non-Narcotic and Narcotic Analgesics”, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 95: 729-731 (1957)).

55 Se introdujeron 20 ratones DBA/2 por jaula en un ambiente de temperatura y humedad controladas, con un ciclo de luz y oscuridad de 12:12 horas durante cinco días con alimento y agua a voluntad antes de la prueba. Se probó un intervalo de dosis de Paracetamol (APAP) solo y en combinación con ácido niflúmico, aspirina, ibuprofeno, ácido mefenámico y naproxeno. Se distribuyeron aleatoriamente diez animales en cada grupo de fármacos y se usaron 60 diseños experimentales que permitieron una aleatorización completa de la prueba de los grupos de fármacos. Los fármacos fueron suspendidos en metilcelulosa al 1%, y se administraron oralmente 10 ml/kg, 60 minutos antes del ensayo. Se indujo la constricción abdominal mediante una inyección i.p. de 10 ml/kg de P-fenil-quinona (0,025% en etanol/agua al 5%) y se midió el número total de constricciones en un período de veinte minutos. La constricción se define como un aplanamiento del abdomen con la extensión de las extremidades posteriores. La prueba fue cegada 65 con un experimentador que observó cinco animales. Todos los experimentos fueron realizados conforme a la Ley (de Procedimientos Científicos) con Animales de 1986 y sometidos a la aprobación de un comité ético local.

ES 2 266 190 T3

Análisis

Para cada grupo de fármacos, se calculó el % medio de inhibición de las constricciones $((1 - (\text{ensayo/control})) * 100)$ y se realizaron las estadísticas apropiadas sobre los datos transformados en logaritmos para analizar las diferencias significativas con respecto al vehículo y, en el caso de los grupos que recibieron combinaciones de fármacos, con respecto a cada fármaco por separado.

Resultados

Los resultados se resumen en las figuras 1 a 6.

- En todas las dosis de paracetamol, la adición de 62,5 mg/kg de ácido niflúmico aumentó el % de inhibición de las constricciones por encima del efecto máximo del paracetamol solo. (Figura 1).
- Este efecto supuso una mejora significativa sobre el vehículo y cualquier fármaco solo en los grupos que recibieron combinaciones de (i) 50 mg/kg de Paracetamol + 62,5 mg/kg de Ácido niflúmico y (ii) 150 mg/kg de Paracetamol + 62,5 mg/kg de Ácido Niflúmico. A estas dosis, cada fármaco por separado tuvo un efecto pequeño, pero significativo.
- No se observó este efecto con el naproxeno y la aspirina en dosis con una eficacia similar a 62,5 mg/kg de Ácido niflúmico (15 mg/kg y 37,5 mg/kg, respectivamente). (Figuras 2-4).
- El efecto analgésico del ibuprofeno (75 mg/kg) en combinación con el APAP (100 mg/kg) no fue significativamente mayor que el efecto de 75 mg/kg de ibuprofeno solo, lo que sugiere que no existe una interacción aditiva entre estos dos fármacos. (Figura 5).
- El efecto analgésico de una combinación de 30 mg/kg de ácido mefenámico con un intervalo de dosis de APAP no supuso una ventaja significativa frente al APAP solo. (Figura 6).

Ejemplo 2

Es posible preparar un comprimido típico de la invención como se describe a continuación:

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
1. Paracetamol	500	500
2. Ácido niflúmico	90	90
3. PVP (polivinilpirrolidona)	20	20
4. Ac di sol (Croscarmellosa de sodio)	35	35
5. Estearato de magnesio	5	5

Procedimiento

- a) Tamizar los elementos 1, 2 y 3 a través de una criba de 0,2 mm y en un mezclador adecuado.
- b) Añadir agua purificada y mezclar hasta que se haya obtenido un gránulo de densidad media.
- c) Secar en un horno de bandeja durante 2 horas a 50°C.
- d) Tamizar el gránulo resultante a través de una criba de 0,5 mm.
- e) Tamizar los artículos 4 y 5 a través de una criba de 0,2 mm y añadirlos al granulado de la etapa d).
- f) Mezclar la mezcla de la etapa e) durante 5 minutos usando un mezclador adecuado.
- g) Comprimir la mezcla de la etapa f) usando una prensa de comprimidos adecuada para producir comprimidos con un peso diana de 650 mg, conteniendo cada comprimido aproximadamente 500 mg de paracetamol y 90 mg de ácido niflúmico.

ES 2 266 190 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad eficaz de paracetamol, una cantidad eficaz de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición según la reivindicación 1, que comprende de 100 a 800 mg de paracetamol por dosis unitaria.

10 3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende de 300 a 500 mg de paracetamol por dosis unitaria.

4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende de 20 a 400 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis unitaria.

15 5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende de 50 a 250 mg de ácido niflúmico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis unitaria.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1. Efecto de 62,5 mg/kg de Ácido niflúmico sobre la curva de dosis-respuesta para el APAP.
 Los datos representan el % medio de analgesia +/- SEM (n = 10).

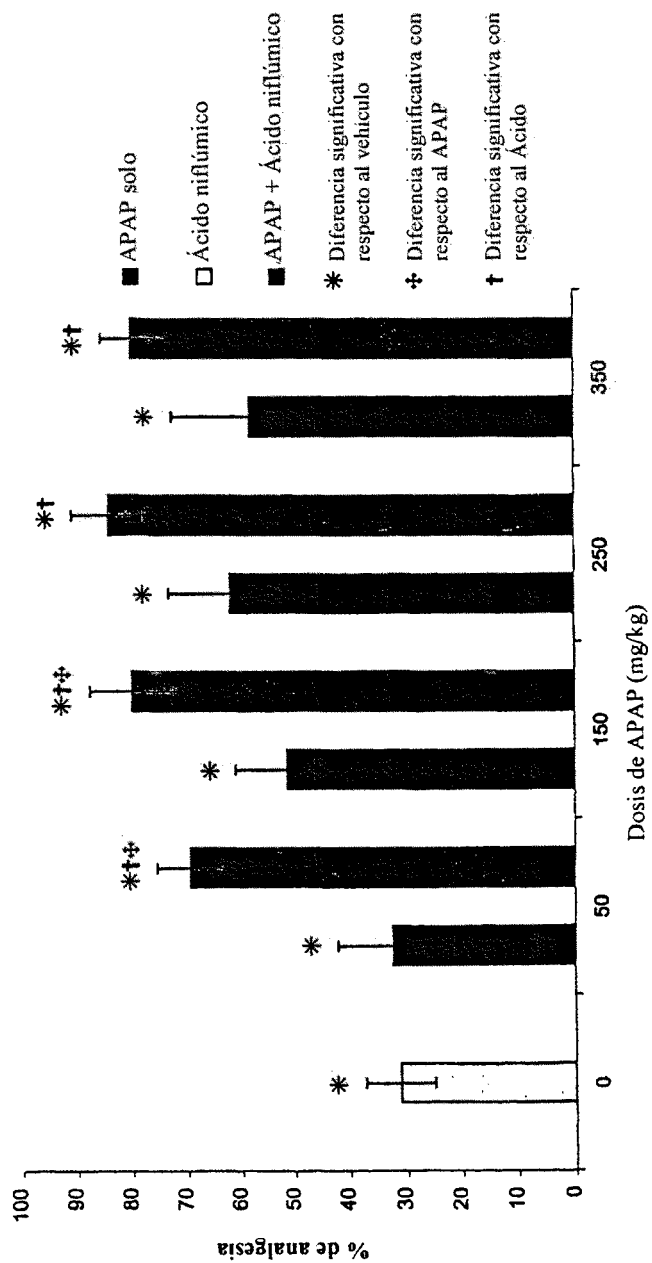


Fig. 2. Efecto de 15 mg/kg de Naproxeno sobre la curva de dosis-respuesta para el APAP
 Los datos representan el % medio de analgesia +/- SEM (n = 10).

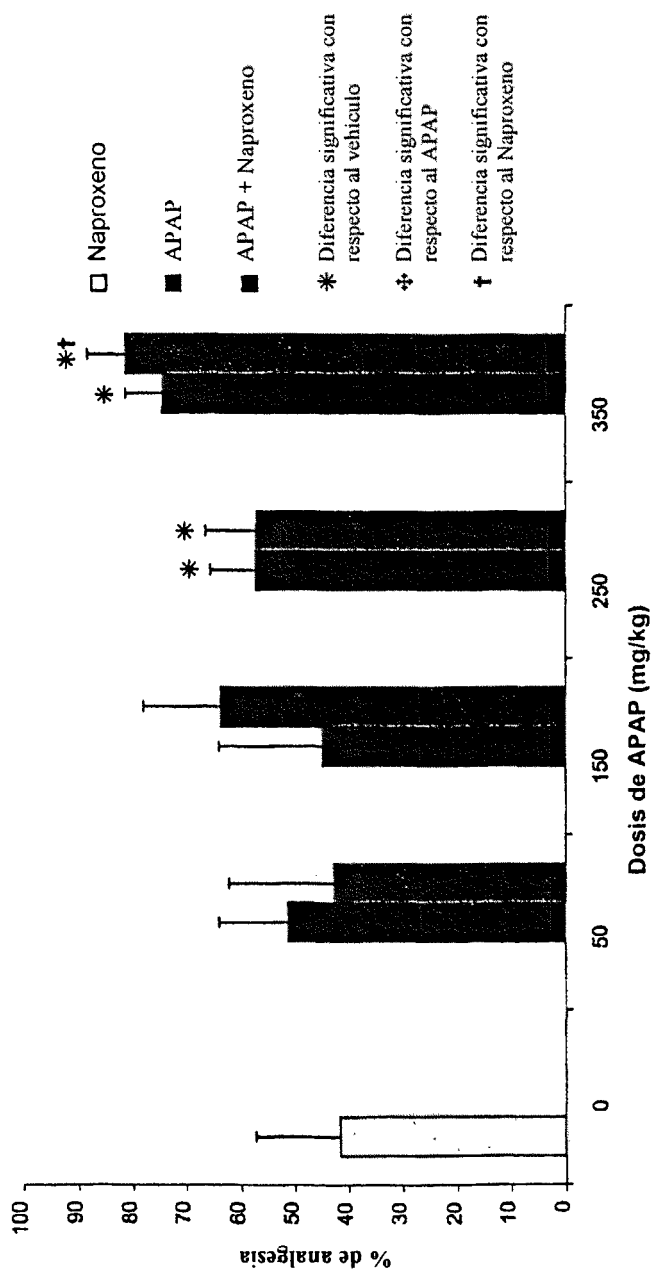


Fig. 3. Efecto de 15 mg/kg de Naproxeno sobre la curva de dosis-respuesta para el APAP.
 Los datos representan el % medio de analgesia \pm SEM (n = 10).

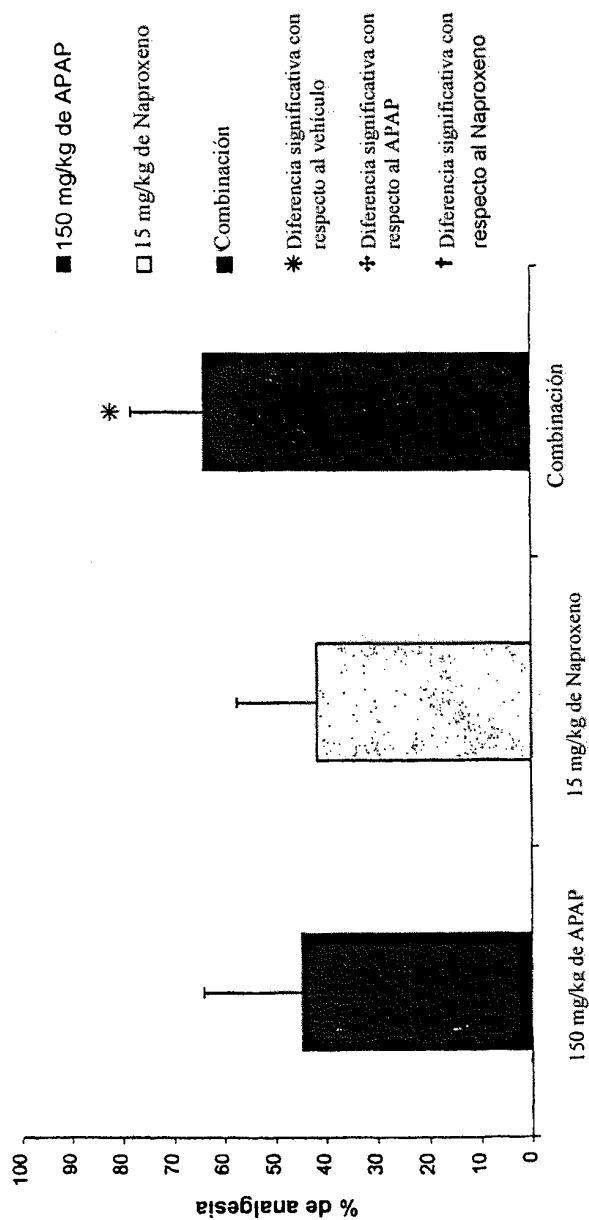


Fig. 4. Efecto de 37,5 mg/kg de Aspirina sobre la curva de dosis-respuesta para el APAP. Los datos representan el % medio de analgesia +/- SEM (n = 10).

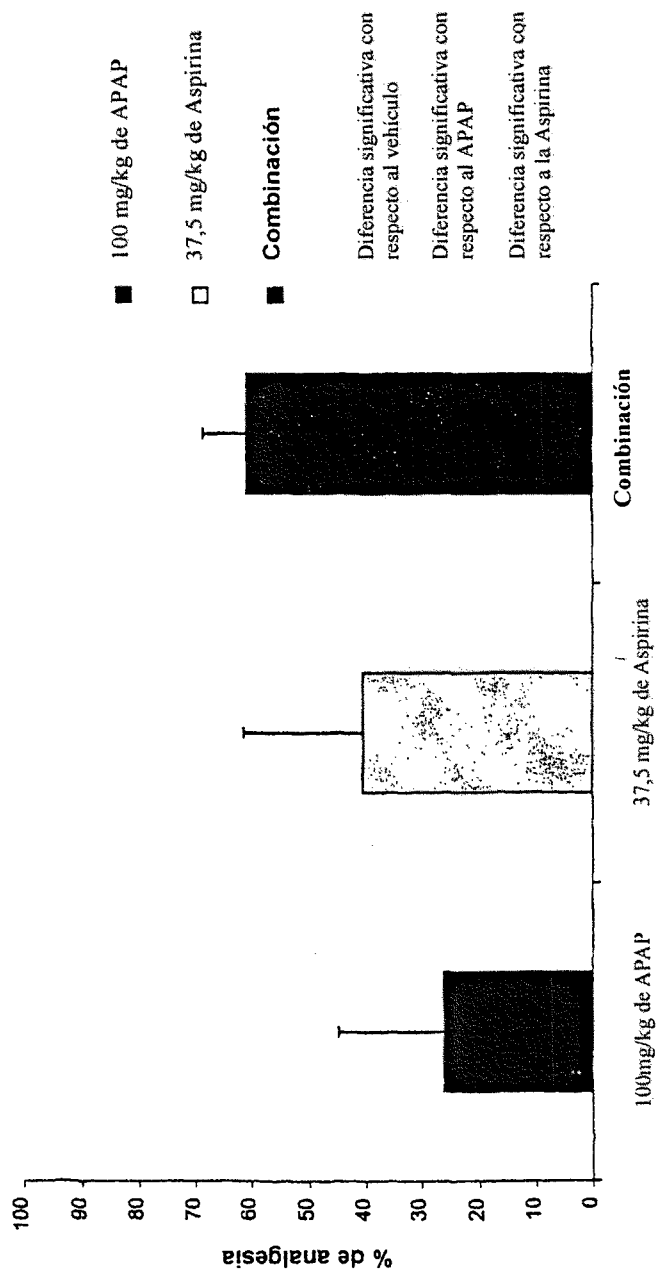


Fig. 5. Efecto de 75 mg/kg de Ibuprofeno sobre la curva de dosis--respuesta para el APAP.
 Los datos representan el % medio de analgesia +/- SEM (n = 10).

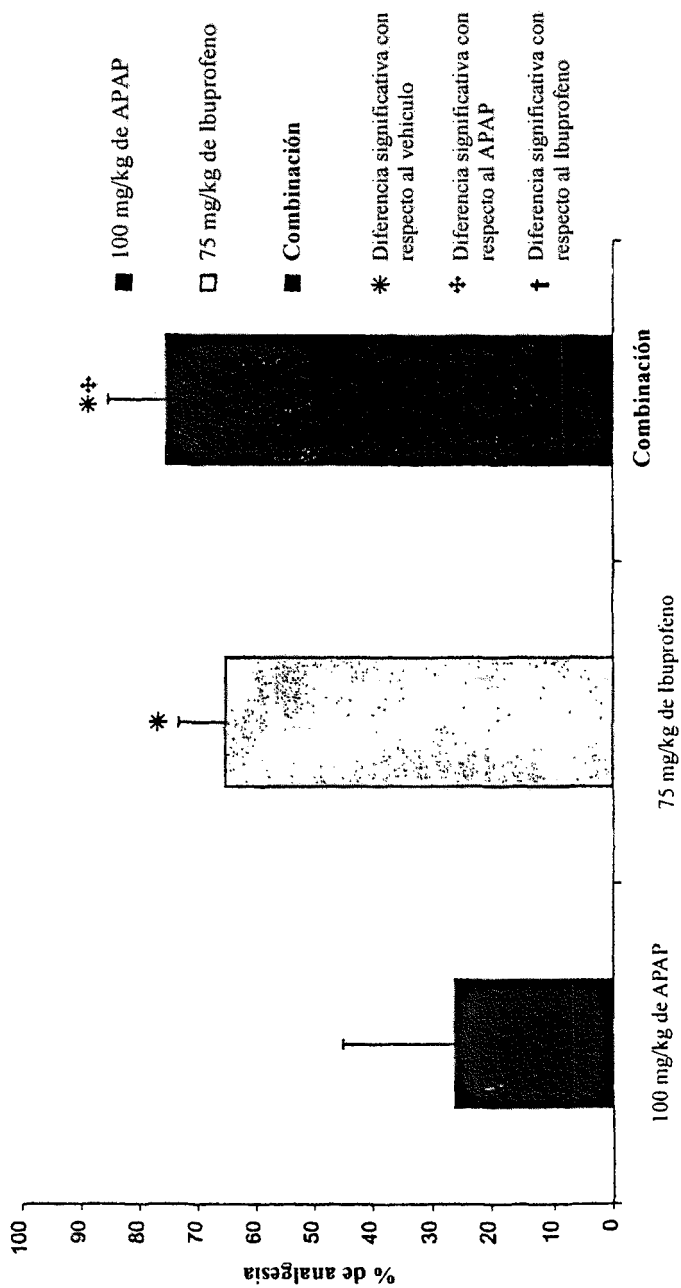


Fig. 6. Efecto de 30 mg/kg de Ácido mefenámico sobre la curva de dosis-respuesta para el APAP
 Los datos representan el % medio de analgesia \pm SEM (n = 10).

