

LU-PV-1427545/EP-IT

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° **11838295.1**, pubblicazione n° **2635269**

a nome di **AFT Pharmaceuticals Limited**

di **Level 1, 129 Hurstmere Road, Takapuna, Auckland 0622, Nuova Zelanda**

Titolo: COMPOSIZIONE COMBINATA

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

Questa invenzione riguarda una composizione combinata comprendente paracetamolo e ibuprofene. Una realizzazione particolarmente preferita dell'invenzione si riferisce ad una composizione combinata contenente questi ingredienti attivi per uso nell'alleviare dolore e/o infiammazione.

FONDAMENTO

Sono note combinazioni di paracetamolo e ibuprofene, ad esempio come compresse a dosaggio relativamente basso aventi 150 mg di ibuprofene e 500 mg di paracetamolo. Tuttavia, vi è necessità di un farmaco, in particolare uno che può essere somministrato per via endovenosa in un ambiente ospedaliero. Uno scopo di una realizzazione della presente invenzione è almeno quello di facilitare questo. I documenti pertinenti della tecnica antecedente sono: WO 2010/044681 A, WO 97/20551 A, e 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), p. 80-88, 2010.

Un documento pubblicato successivamente è US 2016/0095830 A.

DEFINIZIONI

Riferimenti in questa descrizione a un **adulto** significa una persona che pesa 50 kg o più.

Riferimenti in questa descrizione a un **bambino** significa una persona che pesa meno di 50 kg. Mentre **ibuprofene** e **paracetamolo** sono

specificamente indicati in questa descrizione, possono anche essere usate altre forme accettabili farmaceuticamente di questi due principi attivi (ad esempio sali, ecc.) e sono destinate ad essere comprese nelle rivendicazioni mediante riferimenti ai principi attivi di per sé, con le quantità in peso adeguate di conseguenza. Ad esempio, quando viene usata una forma salina, può essere inclusa una quantità sufficiente per soddisfare la quantità desiderata del composto di per sé (ad esempio, 513 mg di ibuprofene lisinato o, 553 mg di ibuprofene sale di arginina, corrisponde a 300 mg di ibuprofene). Pertanto, ad esempio, un riferimento a 300 mg di ibuprofene può essere interpretato come sufficiente per comprendere la quantità terapeuticamente equivalente di ibuprofene lisinato o ibuprofene arginina.

Il termine "**comprendente**" e suoi derivati, ad esempio "comprende", se e quando usato in relazione a una combinazione di caratteristiche non dovrebbe essere considerato tale da escludere la possibilità che la combinazione abbia ulteriori caratteristiche non specificate.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Secondo un aspetto dell'invenzione è fornita una composizione endovenosa per uso nel fornire sollievo endovenoso per dolore e/o infiammazione, in un essere umano, la composizione comprendente:

- a) da 125 mg a 150 mg di ibuprofene in combinazione con 475 mg fino a 525 mg di paracetamolo; o
- b) da 275 mg a 325 mg di ibuprofene in combinazione con 975 mg fino a 1.025 mg di paracetamolo.

Preferibilmente la composizione è per il dosaggio su una base di 6 ore. Preferibilmente la composizione comprende:

- a) 150 mg di ibuprofene in combinazione con 500 mg di paracetamolo; o
- b) 300 mg di ibuprofene in combinazione con 1.000 mg di paracetamolo.

Preferibilmente la composizione è sotto forma di una soluzione.

Un altro aspetto dell'invenzione comprende l'uso di paracetamolo e ibuprofene nella produzione di un medicinale endovenoso per il trattamento di dolore e/o infiammazione in un essere umano in cui il medicinale comprende, in base a una dose:

- a) da circa 125 mg a circa 150 mg di ibuprofene in combinazione con circa 475 mg fino a circa 525 mg di paracetamolo; o
- b) da circa 275 mg a circa 325 mg di ibuprofene in combinazione con circa 975 mg fino a circa 1.025 mg di paracetamolo.

Preferibilmente la composizione è per il dosaggio su una base di circa 6 ore.

Preferibilmente la composizione comprende:

- a) circa 150 mg di ibuprofene in combinazione con circa 500 mg di paracetamolo; o
- b) circa 300 mg di ibuprofene in combinazione con circa 1.000 mg di paracetamolo.

Preferibilmente la composizione è sotto forma di una soluzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

In una realizzazione preferita dell'invenzione è fornita una soluzione endovenosa per uso nel trattamento del dolore o dell'infiammazione in pazienti umani. La soluzione è una medicazione

combinata comprendente ibuprofene, paracetamolo ed eccipienti adatti come sarà noto a coloro che hanno le normali competenze nella tecnica di formulazione dei medicinali per via endovenosa. Gli eccipienti possono includere adatti antiossidanti, modulatori del pH, agenti tamponanti, agenti di isotonicità e acqua purificata.

I seguenti esempi illustrano realizzazioni preferite dell'invenzione sotto forma di soluzioni per infusione endovenosa.

Ingrediente	Esempio 1 mg/fiala da 100 ml	Esempio 2 mg/fiala da 100 ml
ibuprofene	150	300
Paracetamolo	500	1.000

Per ciascuno degli esempi suddetti i due ingredienti attivi sono miscelati con idonei eccipienti standard per fornire i volumi della fiala sopra indicati.

Le soluzioni per infusione sono per somministrazione ad un paziente come dose completa, ad esempio in ogni caso il paziente riceve il contenuto completo della fiala come infusione di 15 minuti ogni 6 ore. L'esempio 1 è una dose per bambini e l'esempio 2 è una dose per adulti. Nel caso di bambini molto giovani o piccoli, solo una parte del contenuto della fiala dell'esempio 1 può essere somministrata in base al peso corporeo, conformemente alle istruzioni del medico prescrivente.

Il paracetamolo a 4.000 mg per un periodo di 24 ore, assunto in 4 dosi da 1.000 mg ogni 6 ore, è stato a lungo considerato sufficiente per alleviare il dolore di basso livello ma per molti pazienti che soffrono di

dolore significativo, ad esempio in alcune situazioni post-operatorie, non è sufficiente. Tuttavia, in genere non è consigliabile somministrare il paracetamolo a più di 1.000 mg per dose o a più di 4.000 mg ogni 24 ore, poiché ciò può causare effetti collaterali indesiderati.

È noto il trattamento di dolore severo con ibuprofene in dosi di 800 mg ogni 8 ore. Tuttavia, dosi fino a 800 mg possono causare effetti collaterali indesiderati, ad esempio condizioni cardiache-renali avverse, problemi renali, rischi di trombosi e sanguinamento gastrointestinale. La riduzione della quantità di ibuprofene ad ogni dosaggio può ridurre il rischio di effetti collaterali ma allo stesso tempo può fornire un sollievo dal dolore sostanzialmente inferiore.

Sorprendentemente, una medicina endovenosa comprendente 150 mg o 300 mg di ibuprofene, più 500 mg o 1.000 mg di paracetamolo, rispettivamente, da usare ogni 6 ore, fornisce un adeguato sollievo dal dolore per alcuni pazienti che altrimenti avrebbero bisogno di assumere, rispettivamente, 400 mg o 800 mg ogni 8 ore. La dose più bassa di ibuprofene riduce il rischio di effetti collaterali indesiderati in alcuni pazienti, ma l'efficacia del farmaco per tali pazienti non è compromessa grazie alla presenza del paracetamolo. Ciò è inaspettato perché per molti pazienti non ci si aspetterebbe che la presenza di paracetamolo possa aiutare in misura significativa. La combinazione è contro-intuitiva perché, ad esempio, 400 mg di ibuprofene per alleviare il dolore è generalmente visto come farmaco ogni 8 ore, e 1.000 mg di paracetamolo è generalmente visto come farmaco ogni 6 ore. I normali regimi di dosaggio per questi ingredienti attivi sono sfasati tra loro, vale a dire 8 ore contro 6 ore, e quindi per il

tecnico di normale esperienza non sarebbero considerati, alle dosi della presente invenzione, adatti per un farmaco combinato.

Considerazioni simili si applicano nel caso di 150 mg di ibuprofene, in combinazione con 500 mg di paracetamolo, per il trattamento di bambini che soffrono di dolore. A questo proposito, sorprendentemente, ad alcuni bambini a cui verrebbero normalmente somministrati 200 mg di ibuprofene per il dolore possono essere somministrati, in alternativa, 150 mg di ibuprofene in combinazione con 500 mg di paracetamolo.

La somministrazione di una soluzione combinata endovenosa comprendente 300 mg di ibuprofene più 1.000 mg di paracetamolo in un adulto o una soluzione combinata endovenosa comprendente 150 mg di ibuprofene più 500 mg di paracetamolo in un bambino, su base continuativa, ad esempio ogni 6 ore, fornisce un livello sorprendente di sollievo dal dolore rispetto alla somministrazione orale delle stesse dosi, ad esempio mediante una compressa. La somministrazione endovenosa riduce la necessità di recuperare il sollievo dal dolore in almeno alcuni pazienti che si stanno riprendendo da procedure chirurgiche. La somministrazione endovenosa può ad esempio avvenire mediante iniezione o infusione.

Esempio 3

In una particolare realizzazione dell'invenzione, una soluzione endovenosa può essere preparata miscelando i seguenti ingredienti attivi ed eccipienti:

INGREDIENTI ATTIVI	QUANTITÀ
Paracetamolo	1000 mg

INGREDIENTI ATTIVI	QUANTITÀ
Ibuprofene arginina	553 mg
ECCIPIENTI	QUANTITÀ
Glutazione ridotto (come antiossidante)	20 mg
Sodio idrossido o acido cloridrico (come modulatori del pH)	sufficiente a dare un pH di 5-6
Citrato di sodio (come agente tampone)	10 mg
Cloruro di sodio (come agente di isotonicità)	sufficiente per impartire isotonicità
Acqua purificata	Sufficiente per portare la composizione a 100 ml

La soluzione è per la somministrazione ad un adulto come singola dose endovenosa e altre dosi equivalenti possono essere ripetute ogni 6 ore, se necessario, conformemente alle istruzioni del medico prescrivente.

Esempio 4

In un'altra realizzazione dell'invenzione, una soluzione endovenosa può essere preparata miscelando i seguenti ingredienti attivi ed eccipienti:

INGREDIENTI ATTIVI	QUANTITÀ
Paracetamolo	500 mg
Ibuprofene arginina	276,5 mg

ECCIPIENTI	QUANTITÀ
Glutazione ridotto (come antiossidante)	10 mg
Sodio idrossido o acido cloridrico (come modulatori del pH)	sufficiente a dare un pH di 5-6
Citrato di sodio (come agente tampone)	5 mg
Cloruro di sodio (come agente di isotonicità)	sufficiente per impartire isotonicità
Acqua purificata	Sufficiente per portare la composizione a 100 ml

La soluzione è da somministrare a un bambino come singola dose endovenosa e altre dosi equivalenti possono essere ripetute ogni 6 ore, se necessario, conformemente alle istruzioni del medico prescrivente.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione endovenosa per uso nel fornire sollievo endovenoso per dolore e/o infiammazione in un essere umano, la composizione comprendente:

- a) da 125 mg a 150 mg di ibuprofene in combinazione con 475 mg fino a 525 mg di paracetamolo; o
- b) da 275 mg a 325 mg di ibuprofene in combinazione con 975 mg fino a 1.025 mg di paracetamolo.

2. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il dosaggio è su base ogni 6 ore.

3. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, comprendente:

- a) 150 mg di ibuprofene in combinazione con 500 mg di paracetamolo; o
- b) 300 mg di ibuprofene in associazione con 1.000 mg di paracetamolo.

4. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, 2 o 3, sotto forma di soluzione.

5. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, comprendente 150 mg di ibuprofene in combinazione con 500 mg di paracetamolo .

6. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, comprendente 300 mg di ibuprofene in combinazione con 1.000 mg di paracetamolo.

E' traduzione conforme al testo originale