

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de febrero de 2020 (20.02.2020)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2020/036478 A2

(51) Clasificación internacional de patentes:
A61K 31/196 (2006.01)

dalajara, Jalisco, 44898 (MX). AMÉZCUA AMÉZCUA, Carlos [MX/MX]; Av. del Porvenir 2728, Col. El Rosario, Guadalajara, Jalisco, 44898 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2019/000091

(72) Inventor: GARCÍA ARMENTA, Patricia del Carmen; Av. de las Flores No. 175, Casa 19, Residencial Esencia, Zapopan, Jalisco, 45019 (MX).

(22) Fecha de presentación internacional:
13 de agosto de 2019 (13.08.2019)

(74) Mandatario: RENDÓN AMELIO, Aída; Circuito Fuentes del Pedregal 85, Int.003, Col. Fuentes del Pedregal, Tlalpan, Ciudad de México, 14140 (MX).

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

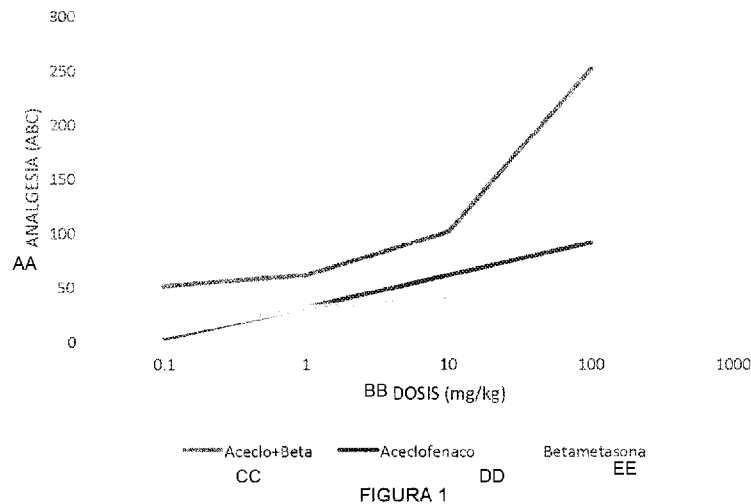
(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2018/009812
13 de agosto de 2018 (13.08.2018) MX

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,

(71) Solicitantes: AMÉZCUA AMÉZCUA, Federico [MX/MX]; Av. del Porvenir 2728, Col. El Rosario, Gua-

(54) Title: SYNERGISTIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ACECLOFENAC AND BETAMETHASONE FOR THE TREATMENT OF PAIN IN LOCALISED FORMS OF RHEUMATIC ILLNESSES

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA DE ACECLOFENACO Y BETAMETASONA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LAS FORMAS LOCALIZADAS DE AFECCIONES REUMÁTICAS



AA ANALGESIA (ABC)
BB DOSE (mg/kg)
CC Aceclo+Beta
DD Aceclofenac
EE Betamethasone

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising the synergistic combination of a non-steroidal anti-inflammatory analgesic, such as aceclofenac or the pharmaceutically acceptable salts thereof, and a steroidal anti-inflammatory agent, such as the active ingredient betamethasone or the pharmaceutically acceptable phosphate or dipropionate salts thereof, which are formulated as a single dosage unit for topical, intramuscular or intravenous administration, indicated for the treatment of pain in localised forms of rheumatic illnesses.



WO 2020/036478 A2

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))*

(57) Resumen: La presente invención está relacionada con una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un analgésico antiinflamatorio no esteroideo como lo es el Aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente antiinflamatorio esteroideo como lo es el principio activo Betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrado por vía tópica, intramuscular o intravenosa misma que está indicada para el tratamiento del dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA DE ACECLOFENACO Y
BETAMETASONA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LAS FORMAS
LOCALIZADAS DE AFECCIONES REUMÁTICAS**

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo AINE, constituido por el principio activo aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente antiinflamatorio esteroide del grupo de los corticoesteroides como lo es el principio activo betametasona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionada de fosfato o dipropionato, además de vehículos, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, formulada en semisólido o solución como aerosol para ser aplicada de forma tópica. Dicha combinación está indicada para el control y tratamiento del dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas.

La combinación de los principios activos anteriormente mencionados produce un mayor efecto terapéutico cuando son aplicados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia que cuando estos son administrados de forma independiente, generando beneficios; menor dosis administrada, mayor efecto terapéutico y menores efectos adversos.

ANTECEDENTES

En la actualidad existen muchos problemas de salud que por su magnitud o trascendencia adquieren gran relevancia para la Salud Pública. En este sentido, existe un conjunto de enfermedades que tienen en común la afectación del sistema músculo-esquelético y de las cuales pocas veces se mencionan entre los profesionales de la salud, debido que en la mayoría de los casos se suele pensar que son enfermedades que afectan poco o nada nuestra vida cotidiana o que son privativas de personas longevas.

Las afecciones al sistema músculo-esquelético se denominan generalmente como enfermedades reumáticas y son más frecuentes de lo que se llega a suponer. En México, respecto a la demanda de servicios, las enfermedades reumáticas representan la tercera causa de consulta a nivel de medicina general (16%). Las enfermedades reumáticas ocupan el primer lugar como causa de incapacidad permanente por enfermedad general, de acuerdo con lo mencionado previamente y según los datos del INEGI respecto a la población a 1995 de aproximadamente 93 millones. En nuestro País deben de existir entre 270,000 a 900,000 pacientes con artritis reumatoide y alrededor de 6,000,000 de personas con enfermedad articular degenerativa (Reumatología). Dicho lo anterior, las enfermedades reumáticas tienen un grave impacto y que podría agravarse si se le añaden otros problemas de salud comunes como la obesidad, que en México adquiere niveles epidémicos.

Las enfermedades reumáticas están entre las principales causas de incapacidad. Varían en gravedad, desde dolores leves en las articulaciones y las estructuras asociadas (como músculos, tendones, ligamentos) hasta alteraciones graves que pueden poner en peligro la vida. Por lo tanto, la reumatología cubre un amplio rango de enfermedades, algunas se mencionan a continuación: Artritis reumatoide; Osteoartritis; Espondilitis anquilosante; Bursitis; Tendinitis; Sinovitis; Dolor en la región lumbar (lumbago); Artropatías por cristales (como la gota); Artritis psoriática.

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria autoinmune, que afecta al tejido conectivo e incluye a varias articulaciones. Es una patología progresiva altamente incapacitante y predomina en pacientes de género femenino.

Se estima que el 10% de la población mundial desarrolla en el transcurso de su vida alguna enfermedad reumática. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en su reporte mundial para la salud presentado en 1998, aproximadamente 190 millones de personas padecen enfermedades articular degenerativa y 16.5 millones artritis reumatoide. Se considera que la prevalencia mundial de la artritis reumatoide es del 1% (0.3–2.1%). Mientras que el 15% de los varones y el 25% de las mujeres mayores de 60 años de edad, tienen enfermedad articular degenerativa sintomática.

Los síntomas clínicos más frecuentes son: artraigias, rigidez de predominio matutino, cansancio, pérdida de peso y febrícula. Puede haber clínica de síndrome de túnel del carpo. Puede comenzar en los pies y en las articulaciones metatarsofalángicas.

5 La osteoartritis, la forma más frecuente de artritis, es una enfermedad crónica y degenerativa de las articulaciones que afecta principalmente a los adultos de edad media y avanzada.

La osteoartritis se caracteriza por la desintegración del cartílago de las articulaciones y el hueso adyacente en el cuello, la parte baja de la espalda, las rodillas y, o los dedos de las manos.

10 Esta artropatía se caracteriza por la degeneración del cartílago y la hipertrofia de hueso en bordes articulares, por lo general la inflamación es mínima

La Osteoartritis. Se ha dividido principalmente en 2:

15 PRIMARIA: La cual afecta principalmente algunas o todas las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y con menor frecuencia las articulaciones interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard), las articulaciones metacarpofalángicas y carpometacarpianas del pulgar, cadera, rodilla, articulación metatarsofalángica del primer

20 SECUNDARIA: Esta puede desarrollarse en cualquier articulación como secuela de la lesión articular resultante de causas intraarticulares, incluso artritis, reumatoide y extraarticulares.

La lesión puede ser aguda como en una fractura, crónica como la debida a un sobreuso ocupacional de una articulación, a una enfermedad metabólica (por ejemplo, Hiperparatiroidismo, hemocromatosis, ocronosis).

25 Como incidencia secundaria, la Obesidad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de la osteoartritis de rodilla y probablemente también para la de cadera. El síntoma más frecuente de la osteoartritis es el dolor tras el exceso de utilización o la inactividad prolongada de la articulación. Este tiene un inicio insidioso, al principio hay rigidez articular, la cual rara vez dura más de 15 minutos, más tarde se desarrolla dolor al movimiento de la articulación afectada, el cual empeora con la actividad, al cargar peso y se

alivia con el reposo, la deformidad puede ser mínima o no existir. Sin embargo, el crecimiento óseo de las articulaciones interfalángicas es notable, y son frecuentes la contractura de flexión y la deformidad en varo de la rodilla. No hay anquilosis, pero es frecuente la limitación del movimiento de la articulación o articulaciones afectadas. Con frecuencia se puede sentir una crepitación tosca en la articulación afectada, el derrame articular y otros signos de inflamación son leves.

La Espondilitis Anquilosante o Anquilopoyética (EA) es una enfermedad reumática que causa inflamación de las articulaciones de la columna vertebral y de las sacroileacas. Se suele manifestar con fases de dolor lumbar que puede afectar a toda la columna y a las articulaciones periféricas y ocasiona dolor en la columna y en las articulaciones, rigidez vertebral, pérdida de movilidad y deformidad articular progresiva. Puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares, como inflamación en los ojos o en las válvulas del corazón.

Suele manifestarse en la adolescencia o en la juventud y su incidencia es mayor en los hombres. Por el contrario, las mujeres pueden presentar la enfermedad de forma más leve con lo que su diagnóstico es más difícil. Su incidencia también varía en los distintos grupos raciales.

Dolor nocturno y la pérdida de movilidad en la región lumbar son manifestaciones precoces. Aunque, en la mayoría de los casos los síntomas comienzan en la zona lumbar y sacroileacas, suele afectar también a los segmentos cervical y dorsal de la columna.

Una de las causas más frecuentes de Consulta Médica en general y en las Unidades del Dolor en particular es el dolor de espalda.

Según cálculos estimados el 4% de los ciudadanos sufren dolor lumbar todos los años y más de un 70% de la población sufre por lo menos un episodio de dolor lumbar en su vida.

Se define lumbalgia como la sensación dolorosa circunscrita a la columna lumbar que impide su movilidad normal. Se denomina lumbalgia aguda si dura menos de 3 meses y crónica a partir de este límite temporal cuando se acompaña de intolerancia al esfuerzo, con o sin afección de las extremidades inferiores

En el dolor lumbar es más frecuente (90%) la sintomatología mecánica, que se desencadena con la movilización de la columna y desaparece con el reposo. Al contrario, la sintomatología inflamatoria es continua, persistente e intensa y no mengua con la inmovilidad. Dentro de ésta, el dolor insidioso, constante, intenso y desesperante que se incrementa con la inmovilidad e impide el sueño sería característico del dolor neoplásico.

La artritis gotosa es un trastorno del metabolismo de las purinas, derivados de las proteínas. Cuando hay una sobreproducción y éstas se acumulan y no se canalizan en la vía adecuada, se presenta una acumulación del ácido úrico, el cual se puede depositar en diversos sitios menos en la sangre, éste siempre se deriva hacia el riñón o hacia las articulaciones, de tal suerte que puede generarse una nefritis por ácido úrico, lo cual condiciona evidentemente a cálculos urinarios o cristales urinarios, o se deriva hacia las articulaciones, presentándose lo que se llama una artritis gotosa.

La inflamación articular puede volverse crónica y deformante tras ataques repetidos. Casi el 20% de los afectados de gota desarrollan cálculos renales.

La bursitis y/o tendinitis, es la inflamación de un tendón (inserción del músculo en el hueso) o de una bursa (pequeñas bolsas que facilitan los movimientos de los músculos y tendones sobre el hueso). Ambas estructuras están junto a las articulaciones y por ello su inflamación aparece con síntomas de dolor de las articulaciones.

Los síntomas son el dolor y la incapacidad de movimientos en la articulación situada junto al tendón o bursa afectados. Se suele inflamar la zona y las áreas más frecuentemente afectadas son los codos, hombros, pies, tobillos, rodillas, caderas, muñecas, y dedos.

La inflamación se debe a: sobrecarga de la zona (lesiones) por ello cuando cede el cuadro agudo no deja lesiones residuales.

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad de las articulaciones que se presenta en el 10-20% de los enfermos que padecen psoriasis en la piel, lo que le confiere unas características peculiares en cuanto a evolución y pronóstico. La lesión articular es inflamatoria, es decir, con dolor, hinchazón, calor, dificultad de movimiento de la articulación inflamada y a la larga posibilidad de deformación.

Es una enfermedad crónica, que evoluciona irregularmente a lo largo de la vida, con épocas de inactividad y épocas de inflamación y dolor.

La forma de manifestarse es diferente para cada individuo, habiéndose establecido cinco formas:

- 5 1. Artritis oligoarticular asimétrica, que afecta a unas pocas articulaciones de las extremidades. Es la forma más frecuente.
2. Artritis que afecta principalmente a las interfalángicas distales de las manos.
3. Artritis simétrica similar a otra enfermedad articular llamada artritis reumatoide.
4. Artritis mutilante, que es muy rara, aunque destructiva y deformante.
- 10 5. Artritis que afecta a la columna y articulaciones de la pelvis o sacroileacas de forma similar a otra enfermedad reumática llamada espondilitis anquilosante.

El inicio de la artritis psoriásica suele ocurrir entre los 30 y los 50 años, y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, incluso a niños.

- Los síntomas articulares son comunes a cualquier tipo de artritis: Dolor, calor,
- 15 enrojecimiento, incapacidad de movilizar la articulación y, en ocasiones, deformación de la misma. Cualquier articulación puede estar afectada, desde la de la mandíbula hasta la del dedo pequeño del pie (ambas muy frecuentes). Si la inflamación ha tenido lugar en la columna, preferentemente en la unión lumbar con la pelvis (las articulaciones sacroileacas), uno de los síntomas más dominantes es el dolor nocturno, en la región de las nalgas, que
- 20 hace levantar al paciente de madrugada, tras haber dormido 4 o 5 horas. También es frecuente el dolor en los talones al levantarse y dar los primeros pasos, así como el dolor punzante en tórax con la respiración profunda. Otra manifestación articular es la rigidez de
- 25 más de media hora de duración al levantarse por la mañana. Es difícil abrir y cerrar las manos; con el movimiento, la articulación parece como si estuviesen oxidadas y cuesta hasta coger el cepillo de dientes.

Afecta aproximadamente a 2-3% de la población mundial: 25 a 34% de estos pacientes tiene artritis psoriásica. En más de 80% de los pacientes se manifiesta primero la enfermedad cutánea, y los síntomas de la psoriasis preceden 10 años, en promedio, a la artritis psoriásica.

La IASP (International Association for the Study of Pain) define el dolor como «una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño»

El dolor tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y
5 económico.

Se ha observado científicamente que una prevalencia alta de exceso de peso (obesidad y sobrepeso) en sujetos con osteoartritis de rodilla, empeora el cuadro clínico generando mayor dolor y deterioro funcional.

Por otro lado, el síndrome metabólico, cuya importancia es clara como factor de riesgo
10 cardiovascular, es altamente prevalente en algunas enfermedades reumáticas autoinmunes según diversos estudios, ya que se ha encontrado en 35% de los pacientes con espondilitis anquilosante y 36.2% de los pacientes con síndrome antifosfolípido primario

Las enfermedades reumáticas, por otro lado, no son exclusivas de los adultos. Entre las entidades que afectan desde la infancia destacan: la artritis reumatoide juvenil y las
15 espondiloartropatías juveniles; ambas se presentan en edades tempranas que de no tratarse a tiempo, tienen repercusiones muy severas como deformidades articulares, incapacidad funcional y diversos grados de invalidez con deterioro en la calidad de vida y de su desempeño dentro de la sociedad que continúan hasta la edad adulta.

Es interesante cómo las enfermedades reumáticas en general son más frecuentes que otras
20 patologías mejor conocidas por la población. Al ser el dolor la principal manifestación inicial, es posible y muy probable que el paciente afectado recurra a la automedicación de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos tanto esteroideos de uso común, antes de solicitar atención médica especializada. Existirán complicaciones si el médico de primera instancia no hace un adecuado diagnóstico o no refiere al especialista indicado. El retraso
25 en el inicio del tratamiento es probable que empobrezca el pronóstico funcional del paciente y, por ende, se pueden generar altas tasas de incapacidad temporal e invalidez; altos costos por atención médica; costos elevados por productividad perdida; deterioro de la calidad de vida y en el peor de los casos la muerte del paciente.
prematura.

Ante la disyuntiva previa, el recurrir a la estrategia de combinar productos existentes y efectivos como monofármacos, es exitoso al permitir aprovechar la complementariedad en sus mecanismos de acción, con la intención de mejorar su seguridad clínica y obtener mejor beneficio terapéutico.

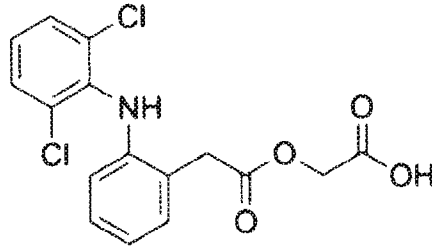
- 5 Se ha comprobado que por vía tópica estos fármacos alcanzan concentraciones suficientes en la piel y tejidos subyacentes haciendo una disminución total o parcial del dolor de la enfermedad reumática.

Entre los grupos de ingredientes activos para el control o tratamiento de las enfermedades reumáticas se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales son uno de los
10 grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Los AINES son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas, también se usan con frecuencia en enfermedades no reumáticas como la migraña, dolor dental y en general en cualquier proceso doloroso debido a su efecto analgésico. Además, estos ingredientes activos son útiles como antitérmicos. Cabe destacar que en los últimos años se ha
15 demostrado un efecto de prevención del cáncer de colon con estos AINES. El uso de estos en la población general está muy extendido, incluso como automedicación, dado que con frecuencia se consiguen sin receta ni control médico, con el riesgo potencial de aparición de efectos secundarios.

De los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran los siguientes ingredientes activos:
20 ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina, fenilbutazona, indometacina, tolmetin, sulindaco, acetaminicina, diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, ácido mefenámico, meclofenamato, celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

De los ingredientes activos anteriores, el aceclofenaco posee propiedades analgésicas y
25 antipiréticas. A nivel experimental, inhibe la formación de edema y del eritema, independientemente de la etiología de la inflamación. El estudio de sus mecanismos de acción, tanto en animales como en humanos, muestra que el aceclofenaco inhibe la formación de prostaglandinas y leucotrienos mediante una inhibición reversible de la ciclooxigenasa.

El aceclofenaco tiene como nombre químico: Ácido 2-[2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acetil]oxiacético; y se representa mediante la siguiente molécula (I):



Descrito por primera vez en la patente norteamericana US 4,548,952 el cual tiene
5 propiedades antiinflamatorias y anestésicas.

Cuando se aplica dérmicamente el aceclofenaco se absorbe rápidamente a través de la piel. La cantidad de aceclofenaco que se absorbe es de 13% de la dosis total aplicada; asimismo, la cantidad de aceclofenaco que se retiene en las capas superiores de la piel es de 6 a 9% de la dosis aplicada, concentración que declina lentamente durante más de 16
10 horas, después de que se retira el medicamento de la piel, para que después pase a la circulación general.

El otro grupo de ingredientes activos como antiinflamatorios son los corticoesteroides que además presentan propiedades inmunosupresoras. Los corticoides, son un grupo de ingredientes activos que son masivamente empleados desde hace tiempo por los más
15 diversos especialistas ya que son altamente eficaces y producen beneficios bien conocidos en numerosas situaciones clínicas. Sin embargo, cabe destacar que muchos de los usos de los corticoides son empíricos, sin que se haya estudiado su mecanismo de acción, la dosis eficaz, o su eficacia clínica. Entre el grupo de corticoesteroides se encuentran los ingredientes activos: Hidrocortisona o cortisol, cortisona, prednisona, metilprednisolona,
20 deflazacort, fludocortizona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

Los corticoides pueden ser administrados por diferentes vías. Es importante conocer las ventajas y limitaciones de cada una de ellas. La mala elección de la vía suele implicar un mayor iatrogenismo, mayores costes y menor eficacia terapéutica. En ocasiones se puede desear aplicar los corticoides localmente, mientras que en otras circunstancias se busca un
25 efecto sistémico.

Los corticoides tópicos se utilizan en las enfermedades inflamatorias desde los años 50. Ello es debido a que poseen una serie de ventajas, con pocos efectos secundarios.

Entre las ventajas cabe destacar: a) su utilidad en múltiples procesos inflamatorios, su rapidez de acción; su fácil aplicación, y su estabilidad en el vehículo.

- 5 Poseen una estructura esquelética común, el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno, con 17 átomos de carbono dispuestos en 4 anillos. Determinadas modificaciones aumentan la potencia: dobles enlaces en C1-C2, halogenización en C6, C9, adición de grupos hidroxilo o cadenas carbonatadas como acetónidos, valeratos y propionatos.

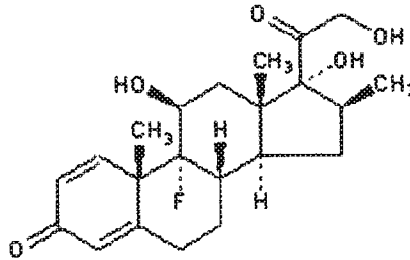
Las modificaciones de esta estructura primaria posibilitan la producción de compuestos de
10 variada potencia y toxicidad.

Su mecanismo de acción es intracelular: una vez dentro del citoplasma, hay unos receptores intracitoplasmáticos específicos, en los que estos fármacos son transportados al núcleo, donde se unen a la región del «ADN elemento de respuesta al corticoide», lo que inhibe o estimula la transcripción genética adyacente y regula el proceso inflamatorio.

- 15 Para lograr la utilidad tópica, se deben alcanzar concentraciones adecuadas en la epidermis sin llegar a obtener un nivel sérico alto. Tras su aplicación, generan un reservorio cutáneo, por lo que teóricamente no es necesario aplicarlos más de una vez al día o incluso cada dos.

La potencia antiinflamatoria de un corticoide tópico se mide por su capacidad de producir
20 vasoconstricción cutánea y sirve para realizar una escala proporcional a su potencia relativa (test de Stoughton). Así, su efectividad está en relación con la potencia, al igual que sus efectos secundarios. En general, los derivados fluorados (betametasona, fluocinolona, etc.) son más potentes que los no fluorados.

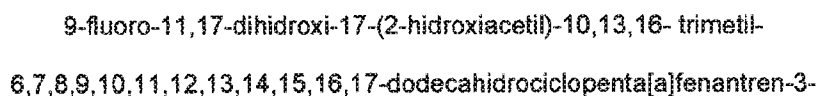
La betametasona tiene como nombre químico: (11 β ,16 β)-9-Fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-
25 metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y se representa mediante la siguiente molécula (II):



Descrita por primera vez en la patente norteamericana US 3,053,865 describiendo sus propiedades antiinflamatorias y con efecto especialmente para el tratamiento de la artritis, además se describe más específicamente en la patente norteamericana US 3,104,246 con su proceso de preparación.

La betametasona reduce la inflamación al inhibir la liberación de hidrolasas de los leucocitos, evitando así la acumulación de macrófagos en el lugar de la inflamación. La administración de betametasona interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares, y reduce la permeabilidad de la membrana de los capilares, lo que ocasiona una reducción del edema. Además, la betametasona reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación, como la histamina y quininas (IL-1, IL-6, TFN-alfa), e interfiere con la formación de tejido fibroso.

Los efectos antiinflamatorios de los corticoides en general se deben a sus efectos sobre las lipocortinas, proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2. Las lipocortinas controlan la síntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas, pues inhiben la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico:



La betametasona es un compuesto con potente actividad glucocorticoide y en cambio, de baja actividad mineralocorticoide; 0.75 mg de betametasona es equivalente en actividad antiinflamatoria con respecto a 5 mg de prednisolona. Es el 17, 21-dipropionato éster de betametasona.

La betametasona es un polvo blanquecino-cristalino inodoro, insoluble en agua, se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal, pero también se absorbe por la piel, se distribuye a todos los tejidos del cuerpo, se liga a las proteínas del plasma en mayor cantidad a la globulina, tiene una vida media prolongada de 72 horas con una dosis equivalente de 0.75 mg; es

5 metabolizada en el hígado y en los riñones y es excretada en la orina. Los efectos de la betametasona sobre el sodio y el agua son menores que con la prednisolona o prednisona. Para cubrir un problema antiinflamatorio, es necesario un tratamiento eficaz que proporcione el efecto necesario para dicho problema, con menor dosis de la comúnmente usada, en menor tiempo y con menos efectos adversos. Por lo que la presente invención

10 comprende la combinación de aceclofenaco y betametasona para el tratamiento del dolor en las formas localizadas de afección reumática.

En el estado de la técnica las patentes US 7,070,765 y US 7,078,019 describen un aerosol y método de administración vía inhalación de compuestos esteroides como el aceclofenaco, la betametasona entre otros compuestos mencionados, caracterizado porque el compuesto

15 presenta menos del 10% de productos de degradación en peso, y un diámetro aerodinámico mediano de masa de menos de 5 micrómetros; la patente US 8,361,492 describe un sistema de administración de fármacos que comprende: una lente de contacto de fibras electrohiladas incorporadas en una lente de polímero; en el que las fibras electrohiladas se preparan electrohilando una solución de polímero en una esterilla de fibras, aplicando un

20 tratamiento de reticulación a la esterilla de fibras, y aplicando un revestimiento de polímero a la esterilla de fibras; y al menos un fármaco terapéutico seleccionado de aceclofenaco o betametasona u otros compuestos; la patente US 9,597,527 describe un sistema dérmico en forma de parche transdérmico que comprende al menos una fuente de luz que emite irradiación infrarroja con una emisión máxima de 700 nm a 3mm seleccionados de diodos

25 orgánicos emisores de luz, diodos emisores de luz polimérica y al menos un ingrediente farmacéuticamente y/o cosméticamente activo seleccionado de aceclofenaco y betametasona para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor agudo y crónico, dolor muscular, rigidez articular, tensión y rigidez muscular, trastornos del estado de ánimo, menopausia, osteoporosis, angina, lesiones agudas, artritis, adicción a la nicotina, infecciones virales,

inflamación, tumores y cáncer; la patente MX 348595 se refiere a un sistema trifásico sólido de liberación retardada y/o liberación prolongada y/o liberación modificada y/o liberación inmediata, de al menos tres capas para la formación de al menos una unidad de dosificación, donde cada capa comprende como ingredientes farmacéuticos activos, al menos un agente corticosteroide del tipo betametasona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo del tipo aceclofenaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar la inflamación y el dolor corporal.

La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de aceclofenaco con betametasona en forma de semisólido o solución, no reportada en el estado de la técnica. La ventaja potencial de utilizar la terapia de dicha combinación es que los efectos analgésicos pueden ser maximizados, mientras que la incidencia de efectos adversos es minimizada.

Con el uso de esta combinación de medicamentos, se ofrece un sinergismo analgésico, lo que permite una reducción en las dosis requeridas y una disminución de efectos adversos.

OBJETO DE LA INVENCION

Ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor reumático, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Lo anterior se lleva a cabo mediante la estrategia de la combinación de aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables con betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato, lo que genera una interacción sinérgica, incrementándose su potencia terapéutica, inicio de acción y reducción de eventos adversos. Dicha combinación mejora la terapéutica ofreciendo beneficios como lo son: aplicación de menores concentraciones de los principios activos que cuando son administrados por separado, mayor efectividad y mayor potencia terapéutica, en el momento de su aplicación con el objeto de lograr efectos terapéuticos localizados para el tratamiento del control del dolor de afecciones reumáticas; además de disminuir significativamente la probabilidad de efectos colaterales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Curva Dosis Respuesta de cada compuesto en administración tópica (Modelo PIFIR AU 20%).

Figura 2. Área bajo la curva de la dosis mayor de cada compuesto analizado vía
5 tópica (Modelo PIFIR AU 20%).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a la novedosa composición farmacéutica de administración tópica, conteniendo al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo como lo es el aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente corticosteroide como lo es la betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato donde dichos ingredientes farmacéuticos activos proporcionan efectos sinérgicos en el momento de su aplicación con el objeto de lograr efectos terapéuticos localizados para el tratamiento del control del dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas
- 5
- 10 La formulación sinérgica de aceclofenaco + betametasona, por vía tópica pretende evitar la absorción sistémica al máximo y proveer un efecto analgésico y antiinflamatorio local, rápido y eficaz.
- La propuesta es que la combinación en la forma farmacéutica en semisólido o solución como aerosol de aceclofenaco + betametasona, es un recurso terapéutico efectivo en
- 15 pacientes con dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas, con un perfil de eventos adversos mínimo o inexistente, y una acción local analgésica y antiinflamatoria importante.
- El uso concomitante de los glucocorticoides como es el caso de betametasona junto con antiinflamatorios no esteroideos (aceclofenaco) provee un efecto aditivo terapéutico que
- 20 permite lograr un impacto favorable significativo a nivel poblacional.
- La presente invención, se ha comprobado con estudios de ensayo en modelo preclínico, que la novedosa combinación de aceclofenaco y betametasona de administración o aplicación tópica, manifiesta un inesperado y fuerte efecto terapéutico sinérgico en el tratamiento del dolor reumático de tipo local; motivo por el cual la presente invención tiene
- 25 como objetivo principal el desarrollo de una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente antiinflamatorio no esteroideo como el aceclofenaco y el agente corticoesteroide como la betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables como fosfato y dipropionato. Dicha combinación se encuentra formulada con excipientes

farmacéuticamente aceptables, misma que está indicada para el control y tratamiento del dolor reumático de tipo local.

Una alternativa en la actualidad para incrementar la eficacia de un tratamiento analgésico y reducir de manera importante los efectos secundarios es mediante la administración de forma combinada de dos o más agentes activos, como la combinación farmacéutica sinérgica que se pretende proteger en la presente invención.

Con la presente invención se pretende ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor reumático, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente no se han determinado los efectos que puede producir la combinación de aceclofenaco y betametasona (potente antiinflamatorio esteroideo de larga duración) de forma tópica, sin embargo, esta combinación parece tener utilidad y eficacia adecuada. Por lo cual, en el presente trabajo se llevó a cabo la determinación y evaluación del efecto analgésico después de la aplicación tópica en animales con artritis gotosa en comparación con los efectos producidos por aceclofenaco y betametasona administrados individualmente por vía tópica.

Método

Animales de experimentación

Se emplearon ratas hembras Wistar [Cri:(W)BR] con un peso de entre 180 y 200 g. Todos los procedimientos experimentales siguieron las recomendaciones de The committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain y las Guidelines on Ethical Standards for Investigations of Experimental Pain in Animals. El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo: 6 ratas por punto experimental. Los animales fueron mantenidos en un cuarto con ciclos alternos de luz/obscuridad.

Doce horas antes de los experimentos, a las ratas les fue cortado muy cuidadosamente el pelo que cubre el paquete muscular mayor que cubre el hueso fémur (4 cm X 4 cm) en la cara externa de la pata posterior derecha, con unas tijeras dejando cortado el pelo con una longitud máxima de 2mm y teniendo cuidado de no lesionar piel de la rata. También en este

momento les fue retirado el alimento, dejándoles solo acceso libre al agua. Todos los experimentos fueron llevados a cabo durante la fase de luz, siendo empleados los animales solo una vez.

Modelo experimental

5 Evaluación de la actividad analgésica

La evaluación de efectos analgésicos se realizó empleando el modelo PIFIR, es decir, las ratas fueron anestesiadas en un desecador de vidrio, saturado con vapores de éter. La artritis gotosa fue inducida, al aplicar una inyección intra-articular (i.a.) de 0.05 ml de ácido úrico suspendido en aceite mineral en la extremidad derecha del miembro trasero, exactamente en la articulación fémur-tibia-rotula. Para la inyección intraarticular se utilizó una jeringa de vidrio de 1 mL con una aguja del No. 22 de 4 mm de longitud. Inmediatamente después, se fijó un electrodo en cada pata trasera en medio de las callosidades plantares. Se dejó que las ratas se recuperaran de la anestesia y se colocaron en un cilindro rotatorio de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. El cilindro fue girado a 4 r.p.m., forzando a las ratas a caminar durante 3 min cada media hora, durante 5 horas en total. La variable que se midió fue el tiempo de contacto de cada una de las patas traseras de las ratas en el cilindro. Cuando hace contacto el electrodo y el cilindro se cierra un circuito y la relación entre el tiempo de contacto de la pata lesionada con respecto a la no lesionada se registró en una computadora.

20 Protocolo experimental

Los efectos analgésicos producidos por Aceclofenaco-betametasona, aceclofenaco solo, betametasona solo y vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, fueron estudiados individualmente haciendo la aplicación tópica exactamente 1 h después de la administración del ácido úrico al 20% y evaluaciones de la funcionalidad cada 0.5 horas durante las 6 horas siguientes. Las dosis evaluadas de cada uno de los compuestos fueron las siguientes: aceclofenaco-betametasona (3.2, 5.6, 10, 17.8 y 31.6 mg/Kg vía tópica), aceclofenaco (3.2, 5.6, 10, 17.8 y 31.6 mg/Kg vía tópica), betametasona (3.2, 5.6, 10, 17.8 y 31.6 mg/Kg vía tópica), y vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable 10 y 31.6 mg/Kg vía tópica. Simultáneamente se determinó también como control, los efectos que

tuvo sobre la funcionalidad el cortar el pelo en las ratas, al seguir todo el protocolo experimental, pero sin aplicar el tratamiento de forma tópica.

Se determinaron los cursos temporales de cada tratamiento durante 5 horas continuas, empleando una "n" de 6 ratas por tratamiento. Para el propósito de este estudio, inducir
5 nocicepción en los animales experimentales fue inevitable. Sin embargo, se puso cuidado en evitar sufrimiento innecesario a los animales. Al final de las determinaciones experimentales las ratas fueron sacrificadas inmediatamente.

Del modelo experimental antes mencionado, los resultados obtenidos de la evaluación analgésica de la combinación están expresados como Índice de Funcionalidad porcentual
10 (IF%). Este IF% es la relación obtenida al dividir el tiempo de contacto de la extremidad con ácido úrico entre el tiempo de contacto de la extremidad contralateral de la misma rata, y esto multiplicado por 100. Las curvas de curso temporal (CT) son construidas al graficar IF% o Disfunción contra tiempo (h), el efecto analgésico o antinociceptivo fue estimado como la recuperación del IF%. El efecto analgésico acumulado durante el periodo de
15 observación total (5h), fue determinado como el área bajo la curva (ABC) del CT, por regla trapezoidal. Todos los valores graficados en las figuras corresponden a la media \pm error standard de 6 animales.

El ácido úrico al 20% indujo una completa disfunción de la extremidad posterior derecha en aproximadamente 2.5 h después de la administración, esto correspondió a un valor de cero
20 del IF%. Las ratas que recibieron solo el ácido úrico al 20% o el vehículo en dosis de 10 mg/Kg y 31.6 mg/Kg vía tópica no mostraron alguna recuperación significativa del IF% durante el periodo de 5 h de observación. Las dosis usadas de aceclofenaco-betametasona, aceclofenaco ó betametasona, no afectaron la capacidad de las ratas para caminar durante el periodo de observación, ni generaron algún efecto adverso visible.

25 Respecto a los cursos temporales (CT) desarrollados por betametasona tópico en dosis de 3.16, 10.0 y 17.8 mg/Kg por vía tópica, se observó que la betametasona a estas dosis no generan efectos analgésicos. Por otro lado, el CT desarrollado por betametasona en dosis de 31.6 mg/Kg por vía tópica; generó modestos efectos analgésicos sobre todo al final del

periodo de evaluación (5 horas). En este esquema de presentación y evaluación, el efecto máximo se presentó en el punto 3.5 h ($13.1 \pm 4.7\%$).

Después del análisis de la betametasona, también se obtuvieron los CT de aceclofenaco en dosis de 3.16, 5.62, 10.0, 17.78 y 31.62 mg/Kg en administración tópica. El aceclofenaco en la dosis administrada sí evidencia efectos analgésicos, por lo tanto, también absorción adecuada para generar efectos analgésicos. Los efectos analgésicos presentados tuvieron un inicio de acción lento, pero que va creciendo gradualmente a través del tiempo, de manera que 5 horas después de haber sido administrada, siguen manifestándose efectos analgésicos en estas condiciones experimentales. El valor de $E_{m\acute{a}x}$ con la dosis de 31.6 mg/Kg fue $42.0 \pm 6.9\%$ exactamente al final del periodo de evaluación.

Respecto a la aplicación de la combinación de aceclofenaco y betametasona, se presentan los CT de los efectos analgésicos desarrollados por la administración de dichos compuestos en forma semisólida en dosis de 3.16, 5.62, 10.0, 17.78 y 31.62 mg/Kg vía tópica. Se produjo un incremento importante de los efectos analgésicos y de manera dosis-dependiente. Aún, cuando hay un inicio lento de acción, después del punto marcado como 2.0 horas, crece importantemente el efecto analgésico, llegando prácticamente a 79.7 ± 8.3 unidades de área de analgesia al final del periodo de evaluación después de administrar la dosis de 31.6 mg/Kg. Se observa que el efecto parece mantenerse mucho más allá de las 5 horas, lo cual no es posible monitorear debido a limitaciones que tiene el modelo experimental después de las 5 horas de evaluación.

Derivado de los resultados anteriores se llevó a cabo la curva de dosis respuesta (CDR) como se muestra en la Figura 1, en la que a partir de dicho comportamiento se puede corroborar que la combinación presenta una mejor analgesia comparado con la aplicación independiente de cada compuesto.

Así también, en la Figura 2, que representa el efecto máximo, se observa a través del área bajo la curva (ABC) de la dosis mayor de 31.6 mg/kg, que produjo cada uno de los compuestos y la combinación administrados por vía tópica. Es muy claro que la administración de aceclofenaco en combinación con betametasona en forma semisólida produce una generación más grande de efectos analgésicos, y mejora importantemente la

eficacia analgésica. El efecto analgésico global es evaluado y mucho mejor con dicha combinación.

Los datos obtenidos confirman el evidenciar efectos farmacológicos, en este caso analgesia, y que los compuestos si se pueden absorber adecuadamente y, por otra parte, que la asociación de compuestos aceclofenaco con betametasona, siguen evidenciando una adecuada y elevada actividad analgésica en comparación con los componentes administrados individualmente.

Estos resultados confirman que hay una interacción muy adecuada entre los componentes de aceclofenaco + betametasona que producen una mejoría importante en la eficacia analgésica. Todos los tratamientos fueron administrados simultáneamente y evaluadas de la misma manera, con el fin de evitar variaciones debidas a manejo, clima o medio ambiente.

En el estado de la técnica actual, existen tratamientos farmacológicos para el dolor reumático, sin embargo, no existe un tratamiento que esté caracterizado por la combinación de los agentes activos aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables con betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato, en forma de administración tópica por lo que el desarrollo de la presente invención proporciona una alternativa real y segura para el control y tratamiento del dolor reumático, logrando disminuir tiempos de tratamiento, efectos terapéuticos y reacciones secundarias. La administración de dichos compuestos, por cada uno se da en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10,000 mg de tratamiento para el aceclofenaco por cada 100 g de fórmula, mientras que para la betametasona se da en una cantidad de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 10,000 mg por cada 100 g de fórmula

La presente invención está desarrollada para ser administrada por vía tópica y transdérmica, ya sea en forma farmacéutica semisólida como crema, ungüento, gel, pomada; forma farmacéutica en solución como aerosol; forma farmacéutica como parche transdérmico; por vía intramuscular o intravenosa como inyectable; ya sea de liberación inmediata para ambos fármacos o de liberación modificada para uno o ambos fármacos, con menor dosis, mayor potencia terapéutica y reducido riesgo de eventos adversos.

EJEMPLOS

A continuación, se describe de manera no limitativa a manera de ejemplo, algunas composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 1: Composiciones para administración tópica y transdérmica

Aceclofenaco
Betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

5

Ejemplo 2: Composición para administración intramuscular e intravenosa.

Aceclofenaco
Betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

La presente invención puede ser representada en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las modalidades descritas serán consideradas en todos los aspectos, únicamente como ilustrativas y no como restrictivas. Por lo tanto, el alcance de la presente invención se indica por medio de las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior. Se abarcarán dentro de su alcance, todos los cambios que vienen dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones.

De manera integral, la presente invención proporciona las siguientes ventajas:

1. En cuanto a absorción de las formulaciones, se pudo evidenciar una absorción adecuada, al evidenciarse efectos analgésicos en las condiciones experimentales establecidas.
2. En cuanto a la eficacia, el aceclofenaco con betametasona mostró eficacia analgésica superior a la mostrada con los compuestos aceclofenaco o betametasona cuando fueron administrados en forma independiente, empleando el modelo experimental de artritis gotosa.
3. En cuanto a inicio de acción: aceclofenaco con betametasona y aceclofenaco presentaron inicios de acción muy similares.
4. En cuanto a duración del efecto analgésico: los efectos analgésicos fueron analizados por 5 horas continuas, y esos efectos fueron muy buenos hasta esa hora inclusive, tanto para

20

aceclofenaco con betametasona como para aceclofenaco solo.

5. En cuanto al Emax: aceclofenaco con betametasona mostró en CT el mayor Emax.

6. En cuanto a eficacia analgésica global (ABC) evaluada durante 5 horas continuas: aceclofenaco con betametasona mostró mejor efecto que la administración sencilla de cada

5 compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la combinación sinérgica de:
 - 5 i. un agente AINE y/o sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - ii. un agente corticosteroide, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables
 - iii. un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable,los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía transdérmica, tópica, intramuscular o intravenosa,
10 misma que está indicada para el control y tratamiento de enfermedades de dolor reumático en mamíferos; en donde el AINE es preferentemente el aceclofenaco en su forma base y el agente corticosteroide es preferentemente betametasona en sus sales de fosfato o dipropionato.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el agente aceclofenaco está en una concentración de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10,000 mg, siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 0.01 a 5,000 mg por cada 100 gramos de la formulación.
20
3. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo betametasona es la sal de dipropionato en una concentración de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10,000 mg, siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 0.001 mg a 1
25 mg por cada 100 gramos de la formulación.
4. La composición de la reivindicación 1, formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía tópica en forma de parches ungüentos, geles, pomadas y cremas o en forma de aerosol; en forma
30 inyectable tanto intramuscular como intravenosa.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, útil para el control y/o el tratamiento del dolor reumático en mamíferos.
6. La composición de la reivindicación 6, donde el mamífero se refiere a un ser
35 humano o animal.

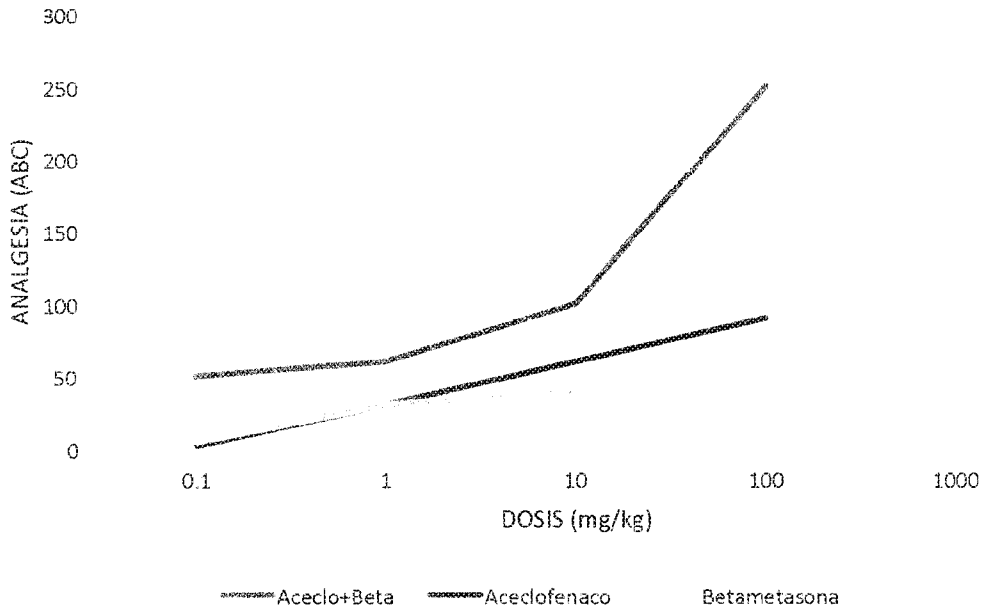


FIGURA 1

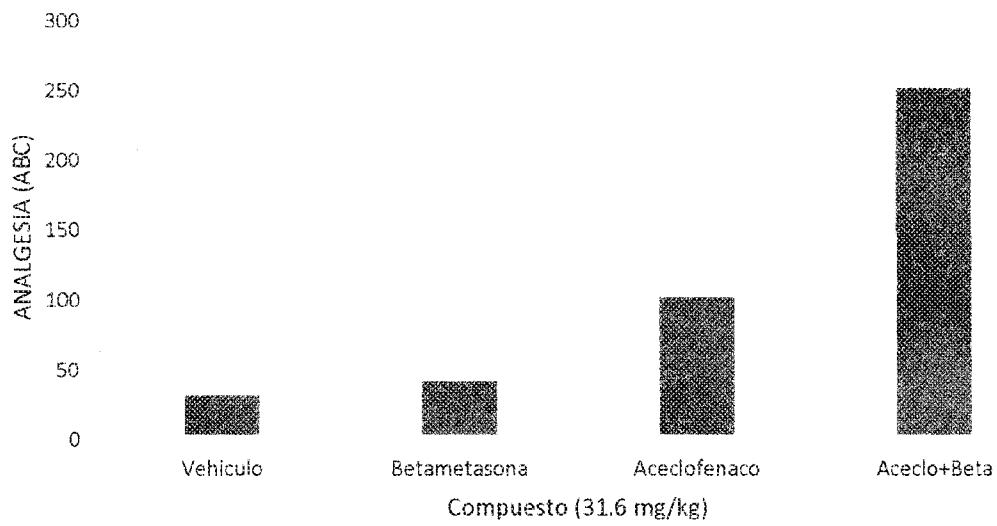


FIGURA 2