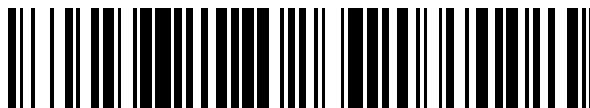


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 356 762**

21 Número de solicitud: 200901823

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **04.09.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

Fecha de la concesión: **14.11.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **24.11.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:

FARMALIDER S.A.
ARAGONESES, 15
28108 ALCOBENDAS, MADRID, ES

72 Inventor/es:

GOMEZ CALVO, ANTONIA;
JIMENEZ REDONDO, ANA;
SANZ MENENDEZ, NURIA;
MARTINEZ-ALZAMORA, FERNANDO;
MUÑOZ RUIZ, ANGEL y
HERNANDEZ HERRERO, GONZALO

74 Agente: **Rodríguez Perez, Jesús**

54 Título: **COMPOSICION FARMACEUTICA DE IBUPROFENO, TRAMADOL Y UN AMINOACIDO BASICO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y UTILIZACION DE LA MISMA.**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de ibuprofeno, tramadol y un aminoácido básico, procedimiento para su preparación y utilización de la misma.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de ibuprofeno, tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un aminoácido básico seleccionado de entre arginina, lisina y sus mezclas para su administración por vía oral, a un procedimiento para su preparación y a su utilización, en particular, para el tratamiento del dolor crónico o agudo de intensidad de moderada a severa, de la inflamación, la fiebre y/o de otras dolencias en las que tradicionalmente se emplea ibuprofeno y/o tramadol.

ES 2 356 762 B1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de ibuprofeno, tramadol y un aminoácido básico, procedimiento para su preparación y utilización de la misma.

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de ibuprofeno, tramadol y un aminoácido básico para su administración por vía oral, a un procedimiento para su preparación y a su utilización, en particular, para el tratamiento del dolor crónico o agudo de intensidad de moderada a severa, de la inflamación, la fiebre y/o de otras dolencias en las que tradicionalmente se emplea ibuprofeno y/o tramadol.

Estado de la técnica

La Denominación Común Internacional DCI del ibuprofeno es ácido ($\pm$)-2-(4-isobutilfenil)propiónico (Index Merck, Edición 12^a, No. 4925). El ibuprofeno es un anti-inflamatorio no esteroideo (de los comúnmente denominados AINE) con actividad analgésica, anti-pirética y anti-inflamatoria.

Desde hace años se vienen comercializando composiciones farmacéuticas de ibuprofeno, las cuales, en general, contienen ibuprofeno en su forma racémica. Es conocido que el enantiómero activo del ibuprofeno es la forma (S), aunque se ha comprobado que los mamíferos poseen una isomerasa capaz de convertir la forma (R) en la forma activa (S).

Desde 1976 son conocidas sales de ibuprofeno con arginina y lisina. Por ejemplo, en la patente española ES 435416 se describe la preparación de sales de ibuprofeno con lisina y con arginina, indicándose que éstas sales son moderadamente solubles.

También se han descrito diversas composiciones específicas que comprenden una mezcla de ibuprofeno y alguno de los aminoácidos básicos arginina o lisina. Generalmente, dichas composiciones, para solventar los problemas de estabilidad y/o solubilidad, deben cumplir determinadas condiciones estrictas. Así, la patente estadounidense US 4.834.966 describe composiciones de ibuprofeno en forma de granulado para solución oral que se caracterizan por una total solubilidad; sin embargo, para ello deben contener del 33-46% de ibuprofeno, del 34-51% de L-arginina, del 9-29% de bicarbonato sódico; la proporción molar entre arginina e ibuprofeno debe estar comprendida entre 1,1 y 1,5 y la proporción en peso entre bicarbonato sódico e ibuprofeno debe estar comprendida entre 0,25 y 0,75. Se aportan datos que muestran que estas composiciones presentan una mayor absorción y un inicio más rápido del efecto analgésico. La solicitud de patente europea EP 0 710 108 A1 describe composiciones farmacéuticas líquidas para la administración oral que son estables física y químicamente a lo largo del tiempo, presentando un exceso de arginina. En particular, dichas composiciones consisten en arginina e ibuprofeno, donde la proporción molar entre ambos debe estar comprendida entre 1,1 y 1,5 y la concentración de ibuprofeno es igual o superior a 200 mg/ml, con excipientes opcionales.

Se cree que el ibuprofeno, como la mayoría de AINEs, ejerce su acción analgésica mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), principal responsable de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, existen diversas variantes de dicha enzima. La ciclooxigenasa-1 (COX-1) es una enzima constitutiva que protege la mucosa gástrica en condiciones normales y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una enzima inducible que está principalmente implicada en la inflamación. El ibuprofeno inhibe tanto la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como la ciclooxigenasa-1 (COX-1). Por ello, la acción analgésica, antipirética y anti-inflamatoria del ibuprofeno se atribuye a la inhibición de la COX-2.

Aunque el ibuprofeno es más seguro que otros AINEs, también produce lesiones gástricas y sangrado gástrico. Estos efectos adversos del ibuprofeno sobre el tracto gastrointestinal se atribuyen a la inhibición de la COX-1.

Recientemente se ha demostrado que la combinación ibuprofeno-argininato causa menores efectos adversos gastrointestinales que el ibuprofeno solo (Dig. Dis. Sci. 2004 Sep; 49(9): 1538-44). Una posible explicación es que es se ha descubierto que la molécula de óxido nítrico (NO) puede contribuir a proteger la mucosa gástrica y es bien conocido que la L-arginina es un sustrato para la NO-sintasa y, en consecuencia, aumenta la síntesis de NO.

La Denominación Común Internacional del tramadol (DCI) es ($\pm$)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol. Este compuesto se describe específicamente en la patente estadounidense N° 3.652.589. El tramadol es un analgésico que actúa a nivel central. Se emplea en el tratamiento del dolor moderado a severo, de origen crónico o agudo. También puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de la anestesia quirúrgica y en procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor.

El mecanismo de acción por el que el tramadol ejerce su efecto analgésico no es ni completamente opioide ni completamente no opioide. Se trata de un mecanismo de acción dual, ya que, por un lado, actúa sobre los receptores μ -opioides, a los que se une con baja afinidad, y, por otro lado, inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que aumenta la concentración de estos neurotransmisores en zonas localizadas del cerebro, disminuyendo el umbral del dolor (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 Jan; 260(1): 275-85). Así, con frecuencia se ha calificado al tramadol como analgésico opioide "atípico".

El tramadol tiene una acción entre 5 y 10 veces menos potente que la morfina. Es bien conocido que los opiodes típicos, tales como la morfina, producen unos efectos secundarios no deseables característicos, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento y sedación. Ventajosamente, dichos efectos son mucho menos pronunciados y menos comunes cuando se emplea tramadol. Aunque inicialmente se pensó que presentaba un bajo potencial de abuso, más recientemente se han reportado algunos casos de efectos adversos, incluyendo de abuso, en pacientes opioide-dependientes (J. Anal. Toxicol. 1997 Nov-Dec; 21(7): 529-37). Los efectos adversos más comunes del tramadol son náuseas, vómitos, sudoración y estreñimiento.

Son interesantes las combinaciones de principios activos con actividad analgésica (tales como opioides, AINES, etc.), con distinto mecanismo de acción y que presentan efectos sinérgicos, de modo que permiten lograr el efecto analgésico deseado empleando una menor cantidad de principios activos, reduciendo así los efectos adversos.

Se ha descrito el uso combinado de diversos analgésicos, entre ellos de tramadol e ibuprofeno, en odontología (Current. Therapeutic Research vol. 49, No. 3, Marzo 1991 y Anesth. Prog. 53: 78-82 2006). También se han descrito composiciones que comprenden combinaciones de analgésicos, tales como paracetamol con codeína o paracetamol con dextropropoxifeno.

Asimismo, se han descrito composiciones que comprenden combinaciones con tramadol. Por ejemplo, la solicitud internacional WO 93/04675 A1 describe una combinación de tramadol y acetaminofeno, siendo el acetaminofeno un analgésico y antipirético no considerado como un AINE por su reducida actividad anti-inflamatoria. En la solicitud de patente europea EP 0 546 676 A1 se describen composiciones que comprenden un material de tramadol, incluyendo su derivado N-óxido y su derivado O-desmetilado y mezclas de los mismos, con un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), en particular, con ibuprofeno. En estas dos solicitudes de patente no se describe específicamente ninguna composición farmacéutica de la combinación, simplemente se ejemplifican soluciones acuosas con Tween® 80 y diferentes proporciones de tramadol y paracetamol o ibuprofeno para ser inyectadas en ratones.

En la solicitud internacional WO 2008/092219 A2 se describe una combinación de tramadol y ketoprofeno. En esta solicitud se proporciona una única composición que contiene tramadol y ketoprofeno en la que ambos principios activos no están aislados el uno del otro, y se demuestra que se trata de una composición inestable debido a la interacción de ambos principios activos (ejemplo 8 y 9 de WO 2008/092219 A2). Por ello, en dicho documento se propone como solución una composición que comprende los principios activos aislados el uno del otro o su administración en formas farmacéuticas separadas.

Por otro lado, aunque aparentemente la combinación de ibuprofeno con arginina o lisina en unas composiciones determinadas puede comportar efectos beneficiosos respecto a la actividad del ibuprofeno, no se han encontrado descritas en la literatura composiciones específicas que comprendan la combinación tramadol y L-arginina. De hecho, su combinación de acuerdo con lo descrito en la literatura sería desaconsejable, a la vista, por ejemplo, del artículo de Ipek Yalcin y col. (Pharmacology Biochemistry and Behavior 80 (2005) 69-75), quienes concluyeron que sus resultados indicaban que la L-arginina disminuye el efecto analgésico del tramadol.

Por todo ello, sigue existiendo la necesidad de poner a disposición composiciones analgésicas mejoradas con respecto a las descritas en el estado de la técnica, por ejemplo con al menos una de las siguientes ventajas: una adecuada o mejorada solubilidad y estabilidad, que permitan reducir las dosis de los ingredientes activos para lograr la misma actividad analgésica con menores efectos adversos y una mayor rapidez del inicio de su acción.

Objeto de la invención

A pesar de lo descrito en la literatura, los presentes inventores han encontrado que composiciones orales que comprenden una combinación de ibuprofeno, tramadol y un aminoácido básico seleccionado de entre arginina y lisina son ventajosas respecto a las descritas en el estado de la técnica, presentando al menos una de las ventajas mencionadas en el párrafo anterior.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su administración vía oral que comprende tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y un aminoácido básico seleccionado de entre arginina, lisina y sus mezclas, composición en la cual la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno se encuentra comprendida en el intervalo de 0,9:1 a 1,1:1.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición, procedimiento que comprende la mezcla de tramadol, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y el citado aminoácido básico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según un tercer aspecto, la invención se refiere a la utilización de dicha composición para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de al menos una dolencia seleccionada de entre dolor, inflamación, fiebre o cualquier otra dolencia en la que se emplea ibuprofeno y/o tramadol. Alternativamente, este tercer aspecto de la invención también puede formularse como un método para el tratamiento de al menos una dolencia seleccionada de entre dolor, inflamación, fiebre, o cualquier otra dolencia que pueda aliviarse con ibuprofeno y/o tramadol, método que comprende la administración a un mamífero, preferentemente a un humano, que lo necesite una composición de acuerdo con la invención.

La inclusión del aminoácido, en particular de arginina, en las composiciones de la invención proporciona un efecto gastroprotector. Así, ventajosamente, las composiciones de la invención permiten obtener los efectos beneficiosos de la combinación analgésica de tramadol e ibuprofeno con menores efectos gastrointestinales adversos.

5

Descripción detallada de la invención

Tramadol

10 Por tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido se entiende aquí el compuesto ($\pm$)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol y sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido, incluyendo sus solvatos, polimorfos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, en particular sus racematos.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, empleando ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Tales ácidos incluyen los ácidos clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, maleico, malónico, succínico, cítrico, tartárico, málico, salicílico, ftálico, etc. Preferentemente se emplea ácido clorhídrico.

20

Preferentemente, en las composiciones de la invención el tramadol se encuentra en forma de su sal clorhidrato. Con especial preferencia, el tramadol se encuentra en forma de clorhidrato de tramadol en forma racémica.

25 El tramadol se encuentra disponible comercialmente de varias fuentes y también puede prepararse según el procedimiento descrito en la patente estadounidense N° 3.652.589.

Ibuprofeno

30 El término ibuprofeno según se entiende aquí incluye ibuprofeno en su forma racémica ((R,S)-ibuprofeno), el enantiómero (S) del ibuprofeno ((S)-ibuprofeno) y una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) del ibuprofeno, preferentemente enriquecida en la forma (S). Preferentemente, el ibuprofeno empleado en las composiciones de la invención se selecciona de entre (R,S)-ibuprofeno y (S)-ibuprofeno. Con especial preferencia, las composiciones de la invención contienen (R,S)-ibuprofeno.

35

El ibuprofeno se encuentra disponible comercialmente de varias fuentes y también puede prepararse según el procedimiento descrito en la solicitud de patente GB 971700 A. La resolución del ibuprofeno en sus enantiómeros se describe en el artículo de Brushan y col., Biomed. Chromatogr., 1998, 12, 309.

40 En general, las composiciones de la invención se preparan a partir de ibuprofeno y del aminoácido básico en su forma libre, es decir no en forma de sal. En algunas composiciones, en particular en las composiciones líquidas, la sal de ibuprofeno suele obtenerse con el aminoácido básico durante el proceso de fabricación. En una realización alternativa de la invención, las composiciones se preparan a partir de la sal de ibuprofeno con el aminoácido básico. Dichas sales pueden prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente española ES 435416. Preferentemente, las composiciones sólidas de la invención se preparan a partir de ibuprofeno y del aminoácido básico en su forma libre y se mantienen en su forma libre en las composiciones finales sólidas.

45

Aminoácidos

50

Los aminoácidos básicos arginina y lisina pueden existir en la forma D y la forma L. Por arginina se entiende aquí L-arginina, D-arginina y sus mezclas y por lisina se entiende aquí L-lisina, D-lisina y sus mezclas.

55

Preferentemente, el aminoácido básico es arginina, en especial el aminoácido básico es L-arginina.

Cantidad de principios activos

60 Preferentemente, la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno está comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1. De forma especialmente preferente, la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno presente en las composiciones de la invención es 1:1.

Preferentemente, la proporción en peso entre el ibuprofeno y el tramadol está comprendida entre 1:10 y 40:1, de forma especialmente preferente entre 1:1 y 10:1.

65

Preferentemente, las composiciones de la invención contienen una dosis de tramadol comprendida entre 20 y 300 mg. Con especial preferencia, la dosis de tramadol se selecciona entre 25, 50, 75, 100, 150, 200 y 300 mg de clorhidrato de tramadol. De forma particularmente preferente, en las composiciones de la invención se emplea una

dosis de 75 mg de clorhidrato de tramadol, en forma de granulado, para solución oral y como comprimidos. De forma totalmente preferente, en las composiciones de la invención en forma de solución oral se emplea una dosis de 37,5 mg de clorhidrato de tramadol por ml de solución.

5 Preferentemente, las composiciones de la invención contienen una dosis de ibuprofeno seleccionada entre 50 y 800 mg. Con especial preferencia, la dosis de ibuprofeno se selecciona entre 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700 y 800 mg de (R,S)-ibuprofeno. De forma particularmente preferente, las composiciones de la invención en forma de granulado para solución oral y de comprimido contienen 400 mg de (R,S)-ibuprofeno. De forma totalmente prefe-
10 rente, las composiciones de la invención en forma de solución oral contienen 200 mg de (R,S)-ibuprofeno por ml de solución.

Según una primera realización preferente, la composición de la invención es una composición en forma sólida y contiene las siguientes cantidades de ibuprofeno y tramadol:

- 15 - de 50 a 800 mg de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno, en particular de 50 a 600 mg, y
- de 20 a 300 mg de tramadol, o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular de 20 a 100 mg.

20

En una segunda realización preferente, la composición de la invención es una composición en forma líquida y contiene las siguientes cantidades de ibuprofeno y tramadol:

- 25 - de 20 mg/ml a 200 mg/ml de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno, en particular de 100 a 200 mg/ml, y
- de 20 mg/ml a 200 mg/ml de tramadol, o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular de 20 a 100 mg/ml.

30

Es particularmente preferente una composición que comprende, como únicos principios activos:

- 35 - 400 mg de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno,
- 340 mg de arginina y
- 75 mg de clorhidrato de tramadol,

40 contenidos en una unidad de dosis si se trata de una composición sólida, o bien en un volumen de líquido seleccionado entre 2 a 6 ml, en especial por cada 2 ml, si se trata de una composición líquida.

Preferentemente, las composiciones líquidas de acuerdo con la invención consisten en soluciones orales que comprenden, por cada ml de solución, como únicos principios activos:

- 45 - 200 mg de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno,
- 170 mg de arginina y
- 50 - 37,5 mg de clorhidrato de tramadol.

Excipientes

55

Las composiciones de la invención están destinadas a ser administradas por vía oral. Pueden formularse tanto como formas farmacéuticas sólidas (incluyendo comprimidos, cápsulas, granulados, polvos, grageas, etc.) como líquidas (incluyendo soluciones, jarabes, suspensiones, etc.). Preferentemente, las composiciones de la invención se formulan en forma de polvo o granulado para solución oral, como solución oral y como comprimidos. Los comprimidos incluyen opcionalmente comprimidos recubiertos con una película, grageas, comprimidos efervescentes y comprimidos dispersables, opcionalmente recubiertos.

60

Las composiciones de la invención comprenden al menos un excipiente farmacológicamente aceptable. Pueden emplearse distintos excipientes, dependiendo de la forma farmacéutica. Así, para las formas sólidas pueden emplearse, por ejemplo, agentes diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, humectantes, antiapelmazantes, edulcorantes, aromatizantes, saborizantes etc. Para las formas líquidas, pueden emplearse vehículos tales como agua, glicoles, alcoholes, aceites, etc., y agentes conservantes, aromatizantes, saborizantes, colorantes, edulcorantes, etc.

65

En particular, cuando la composición farmacéutica se encuentra en forma de polvo para solución oral puede contener agentes antiapelmazantes tales como sílice coloidal anhidra, fosfato cálcico tribásico, trisilicato de magnesio, talco y mezclas de los mismos; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina y mezclas de los mismos; agentes humectantes como lauril-sulfato de sodio, sorbitol, docusato de sodio, poloxámero, estearato de polioxietileno, ésteres sorbitanos y mezclas de los mismos; agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina y mezclas de los mismos; agentes aromatizantes y saborizantes, por ejemplo aroma de menta, aroma de mentol, aroma de caramelo y aroma de limón, aunque también puede estar presente cualquier otro aroma adecuado, además, dichos aromas se pueden encontrar comercialmente en forma de mezclas con otras sustancias para facilitar su dosificación, por ejemplo el aroma de mentol puede contener sustancias aromatizantes naturales y goma arábiga y el aroma de menta puede contener preparaciones aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, almidón de maíz modificado, triacetato de glicerina y pulegona, y/o mezclas de los mismos.

Las composiciones en forma de granulado para solución oral de acuerdo con la invención pueden contener los mismos excipientes farmacéuticamente aceptables que los mencionados para el polvo de suspensión oral, pero utilizando además un vehículo líquido para la aglutinación de los componentes sólidos, por ejemplo agua purificada, meglumina o alcoholes orgánicos tales como etanol; y agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, hipromelosa, polivinipirrolidona, fosfato de calcio tribásico y mezclas de los mismos.

Preferentemente, las composiciones de la invención en forma de polvo o granulado para solución oral comprenden además un bicarbonato de un metal alcalino, en especial un bicarbonato de sodio con función alcalinizante; así como un tensioactivo, en especial un lauril-sulfato de sodio con función humectante.

Las composiciones de acuerdo con la invención en forma de solución oral pueden contener agentes conservantes, por ejemplo bromuro de domifeno, butilparabén, propilparabén, etilparabén, metilparabén, alcohol bencílico, acetato de sodio, glicerina, xilitol o mezclas de los mismos; agentes saborizantes como cloruro sódico, etilmaltol, etilvainilla, vainilla, mentol y mezclas de los mismos; agentes aromatizantes, por ejemplo aroma de menta, aroma de mentol, aroma de caramelo y aroma de limón, aunque también puede estar presente cualquier otro aroma adecuado, además, dichos aromas se pueden encontrar comercialmente en forma de mezclas con otras sustancias para facilitar su dosificación, así, por ejemplo el aroma de caramelo puede contener sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, sustancias aromatizantes naturales, maltodextrina, azúcar, aceite vegetal, dióxido de silicio y lecitina y el aroma de menta puede contener preparaciones aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, almidón de maíz modificado, triacetato de glicerina y pulegona; agentes edulcorantes, por ejemplo maltitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, glicerina, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, propilenglicol, sorbitol, sacarina de sodio, taumatina, ciclamato sódico y/o mezclas de los mismos; y un vehículo líquido de la solución como agua purificada.

En las composiciones de la invención en forma de solución oral preferentemente se emplea bromuro de domifeno como conservante. Ventajosamente, este conservante es efectivo al pH básico resultante de la fórmula final. Preferentemente, en dichas soluciones se emplea como edulcorante mayoritario maltitol, en concreto maltitol líquido. Ventajosamente, el maltitol, en comparación con la sacarosa, aporta una menor carga de sólidos a la formulación, permitiendo así una mayor concentración de activos, además de presentar menor poder cariogénico que la misma. En una realización preferente de la invención, las soluciones orales contienen un sistema edulcorante formado por una mezcla de maltitol líquido, sacarina de sodio y taumatina. Ventajosamente, esta combinación arroja un potente efecto edulcorante.

Las composiciones según la invención en forma de comprimido pueden contener agentes diluyentes tales como, por ejemplo, almidón de maíz, celulosa microcristalina o en polvo, manitol, isomaltosa, lactosa, carbonato de magnesio, fosfato de calcio hidrogenado dihidrato, fosfato dicálcico, dextrosa, sacarosa o mezclas de los mismos; agentes disgregantes como almidón de maíz y/o de patata, carboximetilaminopectina de sodio, ácido algínico y sus sales y derivados, formaldehído-gelatina, formaldehído-caseína, gelatina, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina o celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de los mismos; agentes adsorbentes como celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, silicato de aluminio-magnesio, sílices amorfas como Sipernat® y mezclas de los mismos; agente lubricantes y antiapelmazantes, por ejemplo sílice coloidal anhidra, sílices amorfas como Sipernat®, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, Precirol®, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio o mezclas de los mismos; agentes anticapeo como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, etilcelulosa y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. Además, cuando el comprimido se fabrica por granulación en húmedo, se emplea un vehículo líquido para la aglutinación de los componentes sólidos, por ejemplo agua purificada, meglumina o alcoholes orgánicos; y agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, hipromelosa, polivinipirrolidona, fosfato de calcio tribásico y mezclas de los mismos.

Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente recubiertos. Los comprimidos recubiertos pueden prepararse por grajeado o por la incorporación de cubiertas pelliculares.

Así, en el procedimiento de grajeado se puede emplear azúcar como agente de recubrimiento; agentes aislantes e impermeabilizantes como acetoftalato de celulosa, ftalato de polivinilo, resinas acrílicas; agentes plastificantes como ésteres alquídicos de ácido ftálico, ésteres de ácido cítrico o aceite de ricino; y agentes colorantes.

5 Para incorporar una cubierta pelicular se pueden emplear polímeros formadores de película tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros Eudragit®, acetoftalato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo, ácido algínico y sus derivados, hidrogeno-ftalato de celulosa, etilcelulosa; agentes plastificantes como propilenglicol, glicerina, triacetina, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, ésteres de ácido sebáico, siliconas o mezclas de los mismos; agentes opacificantes como dióxido de titanio; agentes
10 lubricantes como talco; agentes colorantes; y un vehículo líquido para la dispersión o disolución de estos componentes sólidos, por ejemplo agua purificada, meglumina o alcoholes orgánicos. También pueden emplearse mezclas ya preparadas de dichos componentes disponibles comercialmente, que incluyen, por ejemplo, hipromelosa, dióxido de titanio, colorante, macrogol 400 y talco.

15 Las composiciones según la invención en forma de comprimido efervescente comprenden un sistema sólido para generar anhídrido carbónico, generalmente un carbonato y/o un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio o de potasio, junto con un ácido orgánico o una sal ácida del mismo, que reaccionan rápidamente en presencia de agua. Entre los ácidos orgánicos se pueden mencionar: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico y ácido maleico. Además, se pueden incluir otros excipientes tales como agentes diluyentes, por ejemplo lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en
20 polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, palmitoestearato de glicerina, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa, sacarosa; agentes aglutinantes como polivinilpirrolidona, trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, fosfato calcio tribásico; agentes edulcorantes como manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, aspartamo, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina, polietilenglicol; agentes antiespumantes como emulsión de simeticona; vehículos para la aglutinación como agua purificada; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los
30 mismos.

Las composiciones de la invención en forma de comprimido dispersable, opcionalmente recubierto, comprenden un sistema disgregante sólido que, en contacto con el agua, genera una rápida disgregación del comprimido, como pueden ser ácido algínico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa de sodio, crospovidona, silicato de aluminio-magnesio, metilcelulosa, povidona, alginato sódico, almidón glicolato de sodio, almidón o almidón pregelatinizado, y/o mezclas de los mismos. En el comprimido dispersable además se pueden incluir otros excipientes como, por ejemplo, agentes diluyentes como lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa, sacarosa; agentes disgregantes, agentes aglutinantes como polivinilpirrolidona, trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, fosfato cálcico tribásico; agentes edulcorantes como manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, aspartamo, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes lubricantes como estearato de
40 magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina, polietilenglicol, agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos. Los comprimidos dispersables pueden opcionalmente recubrirse con excipientes adecuados, tales como polímeros formadores de película, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit®, Acetoftalato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo, ácido algínico y sus derivados, hidrogeno-ftalato de celulosa, etilcelulosa; plastificantes como propilenglicol, glicerina, triacetina, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, ésteres de ácido sebáico, siliconas; y agentes colorantes, y/o mezclas de los mismos; para llevar a cabo dicho recubrimiento pueden emplearse disolventes tales como metanol, cloruro de metileno, isopropanol, acetona, agua purificada, acetato de etilo, isopropanol y etanol.

55 Las composiciones de la invención pueden prepararse según técnicas convencionales de granulación, compresión y dilución, por ejemplo según se describe en Remington "The Science and Practice of Pharmacy", Mack Publishing Company, 20th Edition, 2000.

60 Así, según un segundo aspecto de la invención, ésta se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la invención, que comprende mezclar tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y un aminoácido básico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferente, las composiciones en forma de granulado para solución oral se preparan mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una solución de tramadol, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente clorhidrato de tramadol, y un aglutinante,

- b) granular el ibuprofeno con la solución preparada en la etapa anterior,
- c) secar el granulado, y
- 5 d) mezclar el granulado seco con arginina.

En otra realización preferente, las composiciones en forma de solución oral se preparan mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- 10 a) disolver el tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente clorhidrato de tramadol, en una cantidad suficiente de agua,
- b) añadir posteriormente un aminoácido básico seleccionado entre arginina y lisina hasta su total dispersión y
- 15 c) añadir posteriormente el ibuprofeno hasta total disolución.

En una realización preferente, las composiciones en forma de comprimido, se preparan mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e ibuprofeno,
- 25 b) granular la mezcla obtenida en el paso anterior con una solución de un aglutinante,
- c) secar el granulado obtenido,
- d) mezcla del granulado seco con arginina, y
- 30 e) comprimir.

Típicamente, en los tres procedimientos preferentes se adiciona al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en una o más de las distintas etapas descritas. Preferentemente dichos excipientes se seleccionan de entre los descritos anteriormente para cada forma farmacéutica.

Estos tres procedimientos preferentes son particularmente ventajosos ya que permiten obtener composiciones homogéneas, lo que no es una cuestión trivial en el caso de las composiciones de la invención que comprenden tres ingredientes activos (tramadol, ibuprofeno y un aminoácido). Además, los dos procedimientos de preparación de formas sólidas evitan la formación, en la forma farmacéutica, de sales del aminoácido de solubilidad moderada que dificultarían el procedimiento de fabricación. Además, el procedimiento de preparación de soluciones orales líquidas favorece la disolución de los ingredientes activos, evitando el empleo de temperaturas elevadas.

Las composiciones de la invención poseen efecto analgésico y son útiles para el tratamiento del dolor, en particular del dolor crónico o agudo, de intensidad moderada a severa. Pueden emplearse para el tratamiento de diversos tipos de dolor causados por distintas dolencias, tales como cefaleas, odontalgias, otalgias, dismenorrea, migraña, dolor muscular, dolor articular, dolor neuropático, dolor post-traumático, dolor post-quirúrgico y dolor oncológico. También pueden emplearse como analgésicos preoperatorios, como complementos de la anestesia quirúrgica y en procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor. Además, las composiciones pueden emplearse como anti-inflamatorio y, debido principalmente a la acción del ibuprofeno, como antipirético, por lo que son útiles para el tratamiento de la inflamación y/o de la fiebre causadas por distintas dolencias, tales como gripe, artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), osteoartritis, espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos, bursitis, sinovitis, capsulitis u otros tipos de lesiones inflamatorias de origen traumático o deportivo.

Las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación. También pueden ser útiles para el tratamiento de otras dolencias que puedan aliviarse con ibuprofeno o tramadol. Tales dolencias incluyen, por ejemplo, el acné.

Por el término “tratamiento” se entiende aquí tanto el tratamiento de síntomas ya establecidos como el tratamiento profiláctico. Preferentemente, se emplean para el tratamiento de síntomas establecidos.

A continuación, la invención se describe más detalladamente en base a varios ejemplos ilustrativos y de ningún modo limitativos de la invención.

Ejemplos**Ejemplo 1****5 Preparación de gránulos para solución oral**

Se preparó una composición de gránulos para solución oral con una composición cuantitativa según se detalla en la siguiente tabla:

Ingrediente	mg/ml	Función
<u>Ingredientes activos</u>		
Ibuprofeno 70 μ m	400,0	Ingrediente activo
Tramadol HCl	75,0	Ingrediente activo
<u>Excipientes</u>		
Arginina	340,0	Solubilizante
Hipromelosa 6 cP	25,0	Aglutinante
Aspartamo (E-951)	20,0	Edulcorante
Sacarosa	460,0	Edulcorante/Diluyente
Bicarbonato de sodio	32,0	Alcalinizante
Sacarina de sodio	7,0	Edulcorante
Lauril sulfato de sodio	1,0	Humectante
Aroma de mentol	20,0	Aromatizante
Aroma de menta	20,0	Aromatizante
Agua purificada	c.s.	Vehículo
<u>Peso</u>	1.400,0	

donde:

- el aroma de mentol contiene sustancias aromatizantes naturales y goma arábiga (E-414) 79%,
- el aroma de menta comprende preparaciones aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, almidón de maíz modificado (E-1450) 7,88%, glicerol triacetato (E-1518) 0,06% y pulegona 0,1405% y
- el agua purificada desaparece durante el proceso de fabricación.

La composición se preparó siguiendo el siguiente procedimiento:

- Se pasó por un tamiz de 1,0 mm el Ibuprofeno, el 30% en peso de la sacarosa y el lauril-sulfato de sodio.
- Se amasó con una solución de Tramadol-HCl e hipromelosa 6 cP en cantidad suficiente de agua purificada.
- La mezcla anterior se introdujo en un sistema de secado y se secó hasta una humedad inferior al 0,5% a una temperatura de producto no superior a 40°C.
- Una vez seco el granulado se pasó por un tamiz de 0,8 mm.

- En base al rendimiento (en peso) obtenido en el granulado anterior, se recalculó la cantidad necesaria del resto de materias primas y se pasaron por un tamiz de 0,8 mm.
- Se mezcló el granulado seco tamizado con el resto de las materias primas de la formulación, mezclando hasta homogeneidad.
- Se dosificaron en sobres de complejo formado por Estucado/Aluminio/Resina termosoldable.

Ejemplo 2

Preparación de una solución oral

Se preparó una solución oral con una composición cuantitativa según se detalla en la siguiente tabla:

Ingrediente	mg/ml	Función
<u>Ingredientes activos</u>		
Ibuprofeno 40 µm	200,00	Ingrediente activo
Tramadol HCl	37,50	Ingrediente activo
<u>Excipientes</u>		
Arginina	170,00	Solubilizante
Domifen bromuro	0,10	Conservante
Maltitol líquido	100,00	Edulcorante
Sacarina de sodio	1,70	Edulcorante
Aroma de caramelo	2,50	Aromatizante
Aroma de menta	16,00	Aromatizante
Taumatina (E-957)	0,05	Edulcorante
Agua purificada	c.s.p.	Vehículo/Diluyente

donde:

- el aroma de caramelo contiene sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, sustancias aromatizantes naturales, preparaciones aromatizantes, maltodextrina, azúcar, aceite vegetal, dióxido de silicio (E-551) 0,88% y lecitina (E-322) 0,60%, y
- el aroma de menta comprende preparaciones aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, almidón de maíz modificado (E-1450) 7,88%, glicerol triacetato (E-1518) 0,06% y pulegona 0,1405%.
- c.s.p. indica cantidad suficiente para.

La composición se preparó siguiendo el siguiente procedimiento:

- Se disolvió el Tramadol·HCl en una cantidad suficiente de agua purificada.
- Manteniendo la agitación, se añadió uno a uno y en este orden, la sacarina de sodio, el aroma de caramelo, el aroma de menta y la taumatina (E-957), no añadiendo el siguiente hasta la completa disolución del previo.
- Bajo agitación, se añadió la arginina y se agitó hasta total dispersión.

- Una vez dispersa la arginina y siempre manteniendo la agitación, se añadió el Ibuprofeno y se agitó hasta total disolución del mismo.
- Se adicionó lentamente el maltitol líquido y se agitó hasta completa homogeneización.
- Aparte se disolvió bajo agitación el domifen bromuro en una cantidad suficiente de agua purificada y se añadió dicha disolución sobre la solución del paso previo, así como una cantidad de agua purificada utilizada para lavar dicho reactor secundario.
- Se esperó hasta la total desaparición de burbujas y espuma de la solución del tanque principal y, en caso necesario, se ayudó haciendo vacío.
- Se enrasó en volumen con agua purificada y se agitó hasta homogeneidad total.
- Se dosificó en frascos de vidrio topacio incorporando una válvula dosificadora.

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos recubiertos con película

Se prepararon comprimidos recubiertos con película con una composición cuantitativa según se detalla en la siguiente tabla:

Ingrediente	mg/comprimido	Función
<u>Ingredientes activos</u>		
Ibuprofeno 70 µm	400,00	Ingrediente activo
Tramadol HCl	75,00	Ingrediente activo
<u>Excipientes</u>		
Arginina	340,00	Solubilizante
Hipromelosa 6 cP	7,00	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	10,00	Disgregante
Lactosa monohidrato	30,00	Diluyente
Celulosa microcristalina 101	31,50	Diluyente/Disgregante
Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten	20,00	Disgregante
Sílice coloidal anhidra	7,50	Antiapelmazante
Estearato de magnesio de origen vegetal	9,00	Lubrificante
Agua purificada	c.s.	Vehículo

	Peso del núcleo	935,00	
5	<u>Recubrimiento</u>		
	Opadry® amarillo 02B22026	25,00	Recubrimiento del
10	Agua purificada	c.s.	2,7% de incremento
15			en peso del
			vehículo de
			recubrimiento
	Peso del comprimido recubierto	960,00	

donde:

- el agua purificada desaparece durante el proceso de fabricación,
- Opadry® amarillo 02B22026 contiene un 62,5% de hipromelosa 5 cP (equiv. a 6,25 mg/comprimido), un 23,55% de dióxido de titanio (E-171) (equiv. a 2,35 mg/comprimido), un 6,5% de amarillo de quinoleína (E-104) (equiv. a 0,65 mg/comprimido), un 6,25% de macrogol 400 (equiv. a 0,65 mg/comprimido), un 1,0% de talco (equiv. a 0,10 mg/comprimido) y un 0,2% de amarillo anaranjado S (E-110) (equiv. a 0,02 mg/comprimido).
- c.s. indica cantidad suficiente.

La composición se preparó siguiendo el siguiente procedimiento:

- Se mezcló el ibuprofeno, el tramadol-HCl y 1/5 de la croscarmelosa de sodio hasta homogeneidad.
- Se amasó con una solución de hipromelosa 6 cP en cantidad suficiente de agua purificada adicionada muy lentamente.
- Se tamizó a 3,0 mm.
- La mezcla anterior se introdujo en un sistema de secado y se secó hasta una humedad inferior al 0,4% a una temperatura de producto no superior a 35°C.
- Una vez seco el granulado, se tamizó a 1,5 mm.
- En base al rendimiento (en peso) obtenido en el granulado anterior, se recalculó la cantidad necesaria del resto de materias primas y se tamizaron a 1,5 mm, excepto el estearato de magnesio que se tamizó a 0,8 mm.
- Se mezcló el granulado seco tamizado con la arginina, el resto de la croscarmelosa de sodio (4/5), la lactosa monohidrato, la celulosa microcristalina, el almidón de maíz pregelatinizado sin gluten y la sílice coloidal anhidra, mezclando hasta homogeneidad.
- Sobre la mezcla anterior se adicionó el estearato de magnesio, mezclando hasta homogeneidad.
- La mezcla final obtenida se comprimió en punzones de formato oblongo, bicóncavo y ranurado a razón de 935,0 mg por comprimido.
- El día antes al recubrimiento, se preparó la suspensión de recubrimiento en un porcentaje de aproximadamente un 10 ó 20% por encima de sus cantidades teóricas para compensar las pérdidas inherentes que se producen durante el proceso de recubrimiento, dispersando el Opadry® amarillo 02B22026 en una cantidad de agua purificada hasta obtener una suspensión homogénea.
- Se dispusieron en el sistema de recubrimiento los núcleos y, tras precalentarlos a 40-43°C, se procedió a su recubrimiento con la suspensión previa hasta obtener un peso final de comprimido recubierto de 960,0 mg (aproximadamente un 2,7% de incremento de peso).
- Se emblistó en PVC/PVDC blanco opaco - Aluminio.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su administración por vía oral **caracterizada** porque comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y un aminoácido básico seleccionado entre arginina, lisina y sus mezclas, donde la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno se encuentra comprendida en el intervalo de 0,9:1 a 1,1:1.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el aminoácido básico es arginina.

3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el aminoácido básico es L-arginina.

4. Composición según la reivindicación 2 ó 3, **caracterizada** porque el ibuprofeno se selecciona de entre el grupo consistente en (R,S)-ibuprofeno y (S)-ibuprofeno.

5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque comprende tramadol en forma de clorhidrato.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende una proporción molar entre arginina e ibuprofeno de 1:1.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma sólida, que contiene las siguientes cantidades de ibuprofeno y de tramadol:

- de 50 a 800 mg de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno, y
- de 20 a 300 mg de tramadol, o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma líquida, que contiene las siguientes cantidades de ibuprofeno y de tramadol:

- de 20 mg/ml a 200 mg/ml de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno, y
- de 20 mg/ml a 200 mg/ml de tramadol, o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, que comprende como únicos principios activos:

- 400 mg de (R,S)-ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de (S)-ibuprofeno,
- 340 mg de arginina y
- 75 mg de clorhidrato de tramadol

a) en una unidad de dosis, si es una composición sólida o

b) por cada 2 a 6 ml, si es una composición líquida.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, cuya forma farmacéutica se selecciona de entre el grupo consistente en un granulado para solución oral, una solución oral y un comprimido.

11. Procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende mezclar tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y dicho aminoácido básico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde dicha composición se encuentra en forma de granulado para solución oral, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) granular el ibuprofeno con una solución de tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un aglutinante,
- b) secar el granulado,
- c) mezclar el granulado seco con arginina.

13. Procedimiento según la reivindicación 11, donde dicha composición se encuentra en forma de solución oral, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) disolver el tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente de agua,
- b) añadir posteriormente un aminoácido básico seleccionado entre arginina y lisina hasta total dispersión y
- c) añadir posteriormente el ibuprofeno hasta total disolución.

14. Procedimiento según la reivindicación 11, donde dicha composición se encuentra en forma de comprimido, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar el tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e ibuprofeno,
- b) granular la mezcla obtenida en el paso anterior con una solución de un aglutinante,
- c) secar el granulado obtenido,
- d) mezclar el granulado seco con arginina,
- e) comprimir.

15. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de al menos una dolencia seleccionada de entre dolor, inflamación y fiebre o cualquier otra dolencia que pueda aliviarse con ibuprofeno y/o tramadol.

16. Utilización según la reivindicación 15, **caracterizada** porque dicho dolor es un dolor crónico o agudo de intensidad moderada a severa.

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, **caracterizada** porque el dolor se selecciona de entre el grupo consistente en cefalea, odontalgia, otalgia, dismenorrea, migraña, dolor muscular, dolor articular, osteoartritis, dolor neuropático, dolor post-traumático, dolor post-quirúrgico y dolor oncológico.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200901823

②② Fecha de presentación de la solicitud: **04.09.2009**

③② Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	US 5164398 A1 (SIMS et al.) 17.11.1992, columna 1, línea 31 - columna 3, línea 56; ejemplo 3.	1-6,10-17
Y	RICO, M.A., et al.; Evaluación de tramadol como un opiode alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS; Rev. Soc. Esp. Dolor, volumen 7, número 6, páginas 345-353, agosto-septiembre 2000.	1-6,10-17
A	WO 2008150324 A1 (THERAQUEST BIOSCIENCES, INC.) 11.12.2008, párrafos [00149]-[00151],[00172],[00193],[00310],[00479],[00503],[00515]-[00518], reivindicaciones 84,92,93.	1-17
A	EP 1964552 A1 (FLAMEK CORP OÜ) 03.09.2008, párrafos [0001],[0007]-[0011].	1-17
A	WO 2004026291 A1 (WANG, J. et al.) 01.04.2004 (resumen) [en línea] [Recuperado el 07.06.2010]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 200426; nº acceso 2004-283143[26].	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
11.06.2010

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200901823

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.06.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SÍ
	Reivindicaciones _____	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 7-9	SÍ
	Reivindicaciones 1-6, 10-17	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 5164398 A1	17.11.1992
D02	Rev. Soc. Esp. Dolor, 2000, 7 (6), 345-353	2000

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una composición farmacéutica para su administración por vía oral caracterizada porque comprende tramadol, ibuprofeno y un aminoácido básico (arginina o lisina), donde la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno se encuentra comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden: (S)-ibuprofeno o una sal del mismo, por ejemplo, sal de lisina o arginina, y un agente antitusígeno, por ejemplo, codeína. En el ejemplo 3 se prepara un jarabe que contiene (S)-lisinato de (S)-ibuprofeno y fosfato de codeína.

La diferencia del documento D01 con la composición de la reivindicación 1 de la solicitud es la presencia de tramadol en lugar de codeína. Sin embargo, se considera que esta sustitución no implica actividad inventiva, puesto que es bien conocido que ambos principios activos son analgésicos opioides, tal como se describe, por ejemplo en D02, donde se indica que los dos compuestos se encuentran en el segundo peldaño de la escala analgésica establecida por la OMS.

Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1-6, 10-17 de la solicitud no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen composiciones farmacéuticas con las características detalladas en las reivindicaciones 7-9, ni indicios que lleven al experto en la materia a concebir formulaciones farmacéuticas con esa composición concreta.

En consecuencia, las reivindicaciones 7-9 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva según los Artículos 6.1 y 8.1 L.P.