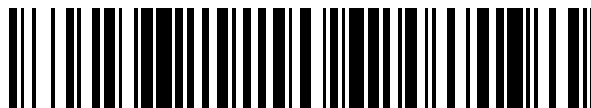


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 563**

21 Número de solicitud: 201200240

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**08.03.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**12.09.2013**

71 Solicitantes:

**FARMALIDER S.A. (100.0%)  
Aragoneses, 15  
28000 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ MENÉNDEZ , Nuria;  
MUÑOZ RUIZ , Ángel;  
MARTÍNEZ-ALZAMORA , Fernando;  
GÓMEZ CALVO, Antonia y  
RIZO MARTÍNEZ, José Miguel**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ PEREZ, Jesús**

54 Título: **Composición farmacéutica inyectable de ibuprofeno y arginina, su procedimiento de preparación, forma de dosificación unitaria y utilización de la misma**

57 Resumen:

Composición farmacéutica inyectable de ibuprofeno y arginina, su procedimiento de preparación, forma de dosificación unitaria y utilización de la misma.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable de ibuprofeno y arginina. En particular, se trata de una solución acuosa que contiene ibuprofeno arginato y un agente isotónico, que es especialmente adecuada para su administración por vía intravenosa. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición, así como a su uso para el tratamiento del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada, inflamación y/o fiebre.

ES 2 422 563 A1

## **DESCRIPCIÓN**

### **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA INYECTABLE DE IBUPROFENO Y ARGININA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, FORMA DE DOSIFICACIÓN UNITARIA Y UTILIZACIÓN DE LA MISMA**

#### **5 Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable de ibuprofeno y arginina, a su procedimiento de preparación, a una forma de dosificación unitaria obtenida con la citada composición y a la utilización de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada, para la inflamación y/o la fiebre.

Más concretamente, la presente invención la composición farmacéutica de la invención incluye ibuprofeno en forma de sal de arginina y está especialmente indicada para la administración por vía intravenosa.

#### **Estado de la técnica anterior**

El ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos (comúnmente denominados AINEs) con actividad analgésica, anti-pirética y anti-inflamatoria. Químicamente, pertenece a la familia de los ácidos arilpropiónicos y fue originalmente descrito en 1960 en una familia de patentes de la empresa Boots Pure Drug Co Ltd (por ejemplo en la patente británica GB971700 o en su equivalente norteamericana US3385886).

En la actualidad, el ibuprofeno es un fármaco ampliamente utilizado, comercializándose hace años numerosas especialidades farmacéuticas del mismo, principalmente para su administración oral. El ibuprofeno posee una reconocida eficacia para el tratamiento de diversas patologías, principalmente del dolor de intensidad leve a moderada, así como de estados febriles, de artritis reumatoide y otros procesos reumáticos o del dolor musculoesquelético y dolor menstrual. Se ha demostrado además que, a dosis bajas, el ibuprofeno es el

fármaco mejor tolerado dentro de la familia de los AINEs, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo de C. Sachs, "*Oral analgesics for acute nonspecific pain*", Am. Fam. Physician, 2005, 71, 913-18.

5           Se cree que el ibuprofeno, al igual que 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, mientras  
10           que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una enzima inducible que está principalmente implicada en la inflamación. El ibuprofeno inhibe tanto la COX-2 como la COX-1, de manera que la acción analgésica, antipirética y anti-inflamatoria del ibuprofeno se atribuye a la inhibición de la COX-2.

15           Si bien el ibuprofeno es más seguro que otros AINEs, no está totalmente exento de efectos adversos, habiéndose descrito también que produce lesiones y sangrado gástrico. Estos efectos adversos del ibuprofeno en el tracto gastrointestinal se atribuyen a la inhibición de la COX-1.

20           En determinadas circunstancias resultan especialmente útiles las composiciones analgésicas y/o antipiréticas para su administración por vía intravenosa, especialmente cuando la administración oral no es posible o es desaconsejable. Además, la ruta intravenosa permite iniciar más rápidamente la acción terapéutica, así como una mayor eficacia y una duración analgésica más  
25           prolongada para el control del dolor, particularmente en el ámbito hospitalario.

          Se da la circunstancia de que el ibuprofeno es un fármaco muy poco soluble en agua y por este motivo la elaboración de formas farmacéuticas estables de ibuprofeno en solución acuosa, especialmente para la administración  
30           por inyección, tradicionalmente presenta ciertas dificultades. Es notorio destacar que, frente a la gran profusión de especialidades de ibuprofeno por vía oral, apenas existen especialidades de ibuprofeno para la administración intravenosa.

En este sentido, son conocidas ciertas sales de ibuprofeno con aminoácidos básicos que presentan mayor solubilidad que el ibuprofeno en forma ácida. Por ejemplo, en la patente española ES435416 se describe la preparación de sales de ibuprofeno con lisina y con arginina.

5

Además, se ha demostrado que la combinación ibuprofeno-arginina causa menores efectos adversos gastrointestinales que el ibuprofeno solo, tal como se describe en el artículo Gallego-Sandín y col., *“Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions”*, Dig. Dis. Sci., 2004, 49 (9), 1538-44, ayudando la arginina además a acelerar la absorción del ibuprofeno a través de un transportador específico de la pared intestinal, consiguiendo que llegue antes a la circulación sistémica, tal y como se describe en el artículo Novalbos y col., *“La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno”*, Farmacoterapia, 2006, 4  
10  
15 (1), 23-34.

En la solicitud de patente Internacional WO-A-03/039532 se describen composiciones acuosas aptas para su administración por inyección que contienen ibuprofeno arginato donde la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno es inferior a 1:1. Las formulaciones inyectables descritas no contienen ningún  
20 componente adicional para regular la osmolalidad de las mismas.

En el ámbito de la administración intravenosa, es particularmente deseable efectuar una cuidadosa selección de la formulación, especialmente en cuanto a  
25 los parámetros de pH y osmolalidad, o alternativamente de osmolaridad, de las soluciones, para garantizar la máxima seguridad en el tratamiento.

En la solicitud de patente Internacional WO-A-97/24114 se describen soluciones acuosas inyectables que contienen una sal de alquilamonio de un  
30 ácido 2-arilpropiónico tal como, por ejemplo, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno o ácido tiaprofénico. En estas composiciones se consigue evitar el uso de conservantes o co-disolventes, reduciéndose así el riesgo de posibles susceptibilidades a estos ingredientes. Sin embargo, estas soluciones tienen el

inconveniente de que deben prepararse bajo atmósfera de gas inerte y en ausencia de luz para garantizar su estabilidad, lo que comporta un proceso de preparación complejo, poco adecuado su traslado a escala industrial.

5            Así sigue existiendo la necesidad de disponer de una composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección cuya composición sea idónea para su administración por inyección, segura y estable, donde el proceso de fabricación sea sencillo, y que constituya una alternativa eficaz a la vía oral para el tratamiento del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando  
10 la administración oral no es adecuada y para el tratamiento de la inflamación y/o de estados febriles.

### **Objeto de la invención**

15            Así, es un objeto de la presente invención una composición farmacéutica para inyección que contiene ibuprofeno arginato.

Es también objeto de la invención una forma de dosificación unitaria que comprende dicha composición.

20

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición.

Es igualmente un objeto de la invención la utilización de dicha composición  
25 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada, la inflamación y/o la fiebre.

### **Descripción detallada de la invención**

30

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para inyección que comprende:

- a) ibuprofeno,

- b) arginina,
- c) un agente isotonzante,
- d) opcionalmente un agente regulador del pH y
- e) agua para inyección,

5

donde:

- la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0,
- el pH está comprendido entre 7,6 y 8,0, y
- 10 – la osmolalidad está comprendida entre 315 mOsm/kg y 420 mOsm/kg.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica para su administración por inyección que comprende ibuprofeno arginato como principio activo, cuyas características de pH y osmolalidad son especialmente apropiadas para su administración por vía inyectable y que resulta una buena alternativa, de fabricación sencilla, segura, estable y eficaz para el tratamiento del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada y para el tratamiento de la inflamación y/o de estados febriles.

20

### Ibuprofeno

Ibuprofeno es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente al ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil)propiónico.

25

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).

30

En el contexto de la presente invención, el término ibuprofeno 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). Preferiblemente, 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.

5 El ibuprofeno se encuentra disponible comercialmente y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la solicitud de patente británica GB-A-971700. La resolución del ibuprofeno en sus enantiómeros se describe, por ejemplo, en el artículo Brushan y col., "*Resolution of enantiomers of ibuprofen by liquid chromatography: a review*", Biomed. Chromatogr., 1998, 12  
10 (6), 309.

La sal de ibuprofeno y arginina se conoce habitualmente con el término ibuprofeno arginato. En general, las composiciones de la invención se preparan a partir del ibuprofeno y la arginina por separado, formándose en el medio acuoso  
15 sustancialmente el ibuprofeno arginato, si bien, dado que en dichas composiciones la relación molar arginina-ibuprofeno puede ser mayor que equimolar, puede haber arginina en exceso en el medio que no está en forma de sal.

En una realización alternativa pero no preferente de la invención, las  
20 composiciones se preparan a partir de la sal de ibuprofeno arginato aislada previamente, completando en caso necesario la cantidad de arginina para obtener la relación molar deseada. Dicha sal puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la patente española ES435416.

## 25 Arginina

La arginina es un  $\alpha$ -aminoácido que se encuentra en la naturaleza en su forma enantiomérica L. En el contexto de esta invención, por arginina se entiende cualquiera de sus formas enantioméricas: L-arginina, D-arginina y sus mezclas.  
30 Preferiblemente, la arginina está en forma de L-arginina.

La arginina puede obtenerse de forma comercial de diversas fuentes.

Agente isotonzante

La composici3n de la invenci3n incorpora un agente isotonzante para ajustar su osmolalidad a los valores requeridos.

5

Ejemplos de agentes isotonzantes adecuados para ser usados en la presente invenci3n son cloruro s3dico, cloruro pot3sico, sulfato s3dico, sorbitol, inositol, manitol, glicerol, glucosa, fructosa, dextrosa, manosa, sacarosa, lactosa, maltosa, hidroxipropilbetadex, entre otros, y mezclas de los mismos.

10 Preferentemente el agente isotonzante es cloruro s3dico.

En una realizaci3n preferente, la composici3n de la invenci3n comprende entre 2,0 y 3,0 mg de cloruro s3dico por cada ml de soluci3n, en especial comprende entre 2,2 y 2,8 mg de cloruro s3dico por cada ml de soluci3n.

15

Osmolalidad

La osmolalidad, como es bien conocido en el 3mbito farmac3utico, es una medida habitualmente empleada para cuantificar las propiedades relacionadas con la concentraci3n de solutos en las disoluciones, as3 como en fluidos biol3gicos, y se relaciona con fen3menos osm3ticos.

Para referirse a la cantidad part3culas con actividad osm3tica en una soluci3n se utilizan como unidad los osmoles (o miliosmoles), de manera que la concentraci3n de una soluci3n referida a su actividad osm3tica se expresa habitualmente por su osmolalidad, que se define como el n3mero de osmoles por kg de disolvente. Alternativamente, tambi3n puede utilizarse el par3metro de la osmolaridad, que se define como el n3mero de osmoles por litro de disoluci3n. Para disoluciones diluidas, ambos valores son pr3cticamente coincidentes.

30

Las composiciones inyectables seg3n la presente invenci3n se caracterizan porque presentan una osmolalidad comprendida entre 315 mOsm/kg y 420



mOsm/kg. Con especial preferencia, tienen una osmolalidad comprendida entre 350 mOsm/kg y 390 mOsm/kg.

Para medir la osmolalidad puede utilizarse un osmómetro, por ejemplo del  
5 tipo Advanced® Model 3320 Micro-Osmometer, de Advanced Instruments, Inc.

#### Agente regulador del pH

Opcionalmente, la composición de la invención incorpora un agente  
10 regulador del pH para ajustar dicho parámetro a los valores requeridos, es decir, a un valor comprendido entre 7,6 y 8,0.

Dicho agente regulador del pH se selecciona entre un ácido y una base farmacéuticamente aceptables. Preferentemente se utiliza ácido clorhídrico como  
15 ácido e hidróxido sódico como base.

Habitualmente se incorpora un ácido para obtener un pH en el rango de 7,6-8,0 requerido, pudiéndose también añadir cierta cantidad de base para ajustar de forma más precisa el valor del pH.

20

La composición de la invención consiste en una solución inyectable, preparándose con agua para inyección que se puede obtener, por ejemplo, por destilación o por ósmosis inversa.

25 La relación molar entre la arginina y el ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0. Preferentemente dicha relación molar está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,1:1,0; y en especial dicha relación es 1,05:1,00.

30 Preferentemente, la concentración de ibuprofeno en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre 50 mg y 150 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución, con especial preferencia entre 70 mg y 130 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución, en particular entre 90 mg y 110 mg

por cada ml de disolución; con total preferencia la concentración de ibuprofeno es de 100 mg por ml de disolución.

Por su parte, la concentración de arginina en la disolución se calcula según la relación molar requerida entre la arginina y el ibuprofeno citada anteriormente. Por ejemplo, para una concentración de ibuprofeno de 100 mg/ml, la concentración de arginina en la disolución puede variar entre 84,5 mg/ml y 101,3 mg/ml, que corresponden respectivamente a una relación molar arginina:ibuprofeno 1,0:1,0 y 1,2:1,0.

10

Igualmente, la concentración de agente isotonzante se ajusta en cada caso hasta obtener los valores de osmolalidad requeridos de forma conocida por el experto en la materia.

15

En una realización particularmente preferente, la composición de la invención contiene 100 mg de ibuprofeno por ml de disolución y 89 mg de arginina por ml de disolución, que corresponde a una relación molar arginina:ibuprofeno de 1,05:1,00. En una realización especialmente preferente, la composición de la invención contiene 100 mg de ibuprofeno por ml de disolución, 89 mg de arginina por ml de disolución y 2,5 mg de cloruro sódico por ml de disolución.

20

Es también objeto de la invención una forma de dosificación unitaria que comprende la composición inyectable de ibuprofeno de la invención mencionada anteriormente.

25

Dicha forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene el volumen de la composición de la invención necesario para administrar la dosis deseada de ibuprofeno. Preferentemente, la composición se dosifica en viales o en jeringas precargadas.

30

Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende:  
a) una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 50 mg y 1.000 mg, en especial entre 150 mg y 850 mg;

- b) una cantidad de arginina de acuerdo con la relación molar arginina:ibuprofeno comprendida entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0;
- c) un agente isotonzante;
- d) opcionalmente un agente regulador del pH, y
- 5 e) agua para inyección,

presentando la solución una osmolalidad comprendida entre 315 mOsm/kg y 420 mOsm/kg.

10 La forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene habitualmente un volumen de la composición de la invención comprendido entre 0,4 ml y 15 ml, preferentemente entre 1 ml y 10 ml y en especial entre 2 ml y 8 ml. El volumen requerido para cada dosis en particular se calcula de forma sencilla en función de la concentración de la composición y de la dosis de ibuprofeno deseada.

15 Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene una cantidad de ibuprofeno seleccionada de entre 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg.

20 Es particularmente preferente una forma de dosificación unitaria que contiene 600 mg de ibuprofeno, 534 mg de arginina, correspondiente a una relación molar arginina:ibuprofeno de 1,05:1,00, y 15 mg de cloruro sódico como agente isotonzante. Preferentemente la forma farmacéutica contiene un volumen de 6 ml de la composición de la invención, que corresponde a una composición  
25 con una concentración de 100 mg/ml de ibuprofeno.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de ibuprofeno, 178 mg de arginina, correspondiente a una relación molar arginina:ibuprofeno de 1,05:1,00, y 5 mg de cloruro sódico como agente  
30 isotonzante. Preferentemente la forma farmacéutica contiene un volumen de 2 ml de la composición de la invención, que corresponde a una composición con una concentración de 100 mg/ml de ibuprofeno.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria contiene 400 mg de ibuprofeno, 356 mg de arginina, correspondiente a una relación molar arginina:ibuprofeno de 1,05:1,00, y 10 mg de cloruro sódico como agente isotonzante. Preferentemente la forma farmacéutica contiene un volumen de 4 ml  
5 de la composición de la invención, que corresponde a una composición con una concentración de 100 mg/ml de ibuprofeno.

En otra realización, la forma de dosificación unitaria contiene 800 mg de ibuprofeno, 712 mg de arginina, correspondiente a una relación molar  
10 arginina:ibuprofeno de 1,05:1,00; y 20 mg de cloruro sódico como agente isotonzante. Preferentemente la forma farmacéutica contiene un volumen de 8 ml de la composición de la invención, que corresponde a una composición con una concentración de 100 mg/ml de ibuprofeno.

15 En una realización preferente, la forma de dosificación unitaria comprende la composición de la invención, presentando:

- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 560 y 640 mg;
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 5,8 ml y 6,2 ml

20

En otra realización de la invención, la forma de dosificación unitaria comprende la composición de la invención, presentando:

- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 160 y 240 mg;
- 25 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.

En otra realización de la invención, la forma de dosificación unitaria comprende la composición de la invención, presentando:

- 30 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 360 y 440 mg;
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,8 ml y 4,2 ml.

En otra realización de la invención, la forma de dosificación unitaria comprende la composición de la invención, presentando:

- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 760 y 840 mg;
- 5 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,8 ml y 8,2 ml.

Es también objeto de la invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

10 El procedimiento para preparar las composiciones de la invención comprende las etapas de:

- a) disolver el agente isotonzante, la arginina y el ibuprofeno en agua para inyección; y
- 15 b) ajustar el pH a un valor comprendido entre 7,6 y 8,0.

La composición de la invención puede prepararse por métodos bien conocidos por el experto en la materia y que se encuentran bien descritos en manuales de tecnología farmacéutica, véase por ejemplo Remington, "The  
20 Science and Practice of Pharmacy", 20 Edición, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 [ISBN 0 683 306472] o M. Aulton, "Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas", 2ª edición, Elsevier, Madrid, 2004 [ISBN 84-8174-728-9].

25 Habitualmente se dispone el agua para inyección en un reactor provisto de agitador y se incorporan consecutivamente, bajo agitación continua, los diferentes componentes de la formulación, el agente isotonzante, la arginina y el ibuprofeno, hasta conseguir su completa disolución.

30 Se ajusta el pH de la solución obtenida hasta un valor comprendido entre 7,6 y 8,0 mediante la adición de una disolución acuosa de un ácido, opcionalmente de una base para acabar de ajustar el valor el pH. Por ejemplo,

puede emplearse una disolución de ácido clorhídrico 0,1N y una disolución de hidróxido sódico 0,1N.

Finalmente, si es necesario, se añade agua para inyección adicional hasta  
5 obtener la concentración deseada de los principios activos.

La solución así obtenida se puede esterilizar, por ejemplo por filtración. Posteriormente, la solución resultante se puede dosificar según formas farmacéuticas unitarias, en un envase adecuado, por ejemplo en viales o jeringas,  
10 estériles. Preferentemente la composición se dosifica a razón de 2 ml, 4 ml, 6 ml u 8 ml de solución en cada dosis. En particular, la composición se dosifica a razón de 6 ml en cada dosis.

Opcionalmente, los viales o jeringas que contienen la composición de la  
15 invención se esterilizan en un autoclave, por ejemplo por tratamiento a 121°C durante aproximadamente 20 minutos.

Las composiciones de la invención poseen efecto analgésico y son útiles para el tratamiento del dolor, más en particular del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada,  
20 así como también de la inflamación y estados febriles y, en general, de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con ibuprofeno.

Por ello es también objeto de la invención la utilización de la composición  
25 de la invención en el tratamiento del dolor agudo moderado, especialmente después de cirugía cuando la administración oral no es adecuada, inflamación y/o estados febriles, o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con ibuprofeno. O, formulado de forma alternativa, es otro objeto de la invención el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento  
30 para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o de estados febriles o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con ibuprofeno. O alternativamente, forma parte del objeto de la invención la utilización de la composición de la invención para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o estados febriles, o de cualquier

enfermedad susceptible de ser tratada con ibuprofeno, que comprende administrar a un mamífero, preferentemente a una persona, que lo necesite una composición de acuerdo con la invención. Lo anteriormente indicado es igualmente aplicable a la forma de dosificación unitaria de la invención.

5

Las composiciones de la invención pueden emplearse para el tratamiento del dolor de intensidad leve a moderada, de diferente etiología, por ejemplo, dolor dental, dolor postoperatorio, cefaleas, dismenorrea, dolor muscular, dolor articular, así como en el tratamiento de estados dolorosos acompañados de inflamación, como artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), osteoartritis, 10 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 además pueden emplearse como antipirético, por lo que son útiles para el tratamiento sintomático de la fiebre 15 en cuadros febriles de etiología diversa.

Las composiciones de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de otras dolencias que puedan aliviarse con ibuprofeno.

20 La referencia al tratamiento incluye aquí tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico. Preferentemente, se emplean para el tratamiento de síntomas establecidos.

La composición farmacéutica inyectable según la presente invención se 25 administra por vía intravenosa previa dilución en soluciones apropiadas para perfusión bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer Lactato o solución acuosa de glucosa al 5%. La composición de la invención puede diluirse, por ejemplo, a una concentración de 4 mg/ml de solución final.

30

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos ilustrativos y no limitativos de la invención.

**Ejemplos****Ejemplo 1: Composición inyectable de ibuprofeno y arginina, relación molar arginina:ibuprofeno 1,05:1**

5

Se preparó una solución acuosa utilizando los componentes indicados en la siguiente tabla:

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>
Ibuprofeno	100
Arginina	89
Cloruro sódico	2,5
HCl 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
Agua para inyección	c.s.p. 1 ml

En un reactor se dispuso una parte del agua para inyección, a razón de aproximadamente 2/3 del tamaño del lote final. A continuación, bajo agitación continua, se añadieron consecutivamente el cloruro sódico hasta disolución total, la arginina hasta total dispersión y finalmente el ibuprofeno hasta total disolución. Se determinó el pH y se ajustó a un valor de 7,8 con la solución de HCl, ajustando finalmente si es necesario con NaOH. Se añadió el resto de agua para inyección. La composición resultante presentaba un valor de osmolalidad de 370 mOsm/kg.

La solución obtenida se filtró a través de un filtro de 0,22 micras y, a continuación, se dosificó en viales de vidrio transparentes, a razón de 6 ml de solución en cada vial, lo que corresponde a una dosis unitaria de 600 mg de ibuprofeno.

Se obtuvo una solución transparente e incolora.



**Ejemplo 2: Composición inyectable de ibuprofeno y arginina, relación molar arginina:ibuprofeno 1,001:1)**

5 Se preparó una solución acuosa siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero autoclavando los viales resultantes en autoclave a 121°C durante 20 minutos y utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>
Ibuprofeno	100
Arginina	84,5
Cloruro sódico	2,5
HCl 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
Agua para inyección	c.s.p. 1 ml

10 La composición obtenida presentaba un valor de osmolalidad de 325 mOsm/kg. Se obtuvo una solución transparente e incolora.

**Ejemplo 3: Composición inyectable de ibuprofeno y arginina, relación molar arginina:ibuprofeno 1,11:1,00**

15

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se preparó una solución acuosa utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>
Ibuprofeno	100
Arginina	93,4

Cloruro sódico	2,5
HCl 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
Agua para inyección	c.s.p. 1 ml

En este caso, la composición resultante presentaba un valor de osmolalidad de 413 mOsm/kg. Se obtuvo una solución transparente e incolora.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica para inyección caracterizada porque comprende:
- 5 a) ibuprofeno,  
b) arginina,  
c) un agente isotonzante,  
d) opcionalmente un agente regulador del pH, y  
e) agua para inyección,
- 10 donde:
- la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0,
  - el pH está comprendido entre 7,6 y 8,0 y
  - 15 - la osmolalidad está comprendida entre 315 mOsm/kg y 420 mOsm/kg.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,1:1,0.
- 20 3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno es 1,05:1,00.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el ibuprofeno está en forma de (R,S)-ibuprofeno.
- 25 5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la arginina está en forma de L-arginina.
- 30 6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente isotonzante es cloruro sódico.

7. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la concentración de cloruro sódico está comprendida entre 2,0 mg/ml y 3,0 mg/ml.
- 5 8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de ibuprofeno está comprendida entre 50 mg y 150 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque la  
10 concentración de ibuprofeno está comprendida entre 70 mg y 130 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la  
15 concentración de ibuprofeno está comprendida entre 90 mg y 110 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque la concentración de ibuprofeno es de 100 mg por cada ml de disolución.
- 20 12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque la concentración de arginina es de 89 mg/ml.
13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque contiene  
25 cloruro sódico como agente isotonzante en una concentración de 2,5 mg/ml.
14. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende:  
30 a) una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 50 mg y 1.000 mg, preferentemente entre 150 mg y 850 mg;  
b) una cantidad de arginina de acuerdo con una relación molar arginina:ibuprofeno de entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0;

- c) un agente isotonzante;
- d) opcionalmente un agente regulador del pH, y
- e) agua para inyección,

5            donde la solución presenta una osmolalidad comprendida entre 315 mOsm/kg y 420 mOsm/kg.

15.    Forma farmacéutica según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene un volumen de la composición comprendido entre 0,4 ml y 15 ml.
- 10
16.    Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 15, caracterizada porque contiene una cantidad de ibuprofeno seleccionada de entre 200 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg de ibuprofeno.
- 15
17.    Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque contiene 600 mg de ibuprofeno, 534 mg de arginina y 15 mg de cloruro sódico.
18.    Forma farmacéutica según la reivindicación 17, caracterizada porque
- 20            contiene un volumen de 6 ml de la composición.
19.    Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque contiene 200 mg de ibuprofeno, 178 mg de arginina y 5 mg de cloruro sódico.
- 25
20.    Forma farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porque contiene un volumen de 2 ml de la composición.
21.    Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque
- 30            contiene 400 mg de ibuprofeno, 356 mg de arginina y 10 mg de cloruro sódico.

22. Forma farmacéutica según la reivindicación 21, caracterizada porque contiene un volumen de 4 ml de la composición.
23. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque  
5 contiene 800 mg de ibuprofeno, 712 mg de arginina y 20 mg de cloruro  
sódico.
24. Forma farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizada porque  
10 contiene un volumen de 8 ml de la composición.
25. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque  
contiene:  
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 560 y 640 mg; y  
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 5,8 ml y 6,2  
15 ml.
26. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque  
contiene:  
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 160 y 240 mg; y  
20 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2  
ml.
27. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque  
contiene:  
25 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 360 y 440 mg; y  
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,8 ml y 4,2  
ml.
28. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque  
30 contiene:  
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 760 y 840 mg; y  
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,8 ml y 8,2  
ml.

29. Procedimiento para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- 5 a) disolver el agente isotonzante, la arginina y el ibuprofeno en agua para inyección; y
- b) ajustar el pH, si es necesario, a un valor comprendido entre 7,6 y 8,0.
30. Utilización de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14
- 10 a 28 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, inflamación y/o de estados febriles, o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con ibuprofeno.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201200240

②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.03.2012

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CN 102266285 A (SHENYANG SHUANGDING TECHNOLOGY CO LTD) 07.12.2011, (resumen) [en línea] [recuperado el 16.11.2012]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 201221; nº acceso 2011-Q85892[21].	1-7,13,30
Y		8-12,14-29
Y	WO 03039532 A1 (CUMBERLAND PHARMACEUTICALS INC.) 15.05.2003, todo el documento.	8-12,14-29
X	CN 102100686 A (BEIJING RUNDEKANG MEDICAL TECHNOLOGY CO) 22.06.2011, (resumen) [en línea] [recuperado el 16.11.2012]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 201152; nº acceso 2011-J57129[52].	1-7,13,30
A	US 5200558 (KWAN) 06.04.1993, ejemplo 1.	1-30
A	US 6342530 B1 (DARKO) 29.01.2002, column 2, línea 46 – column 4, línea 8; ejemplo 3.	1-30
A	FR 2950533 A1 (MACO PHARMA SOCIÉTÉ ANONYME) 01.04.2011, página 6, líneas 15-19.	1-30
A	Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics; Edited by Tapash K. Ghosh y Bhaskara R. Jasti, CRC Press LLC, 2005, ISBN 0-415-28863-0; páginas 396-398,406-407.	
A	WO 9500134 A1 (ZAMBON GROUP S.P.A.) 05.01.1995, ejemplos; reivindicaciones.	1-30

#### 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  
23.11.2012

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4



## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/192** (2006.01)

**A61K9/08** (2006.01)

**A61P29/00** (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, WPI, CAS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.11.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-30	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-30	<b>NO</b>

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 se publica.

**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	CN 102266285 A (SHENYANG SHUANGDING TECHNOLOGY CO LTD) 07.12.2011 (resumen) [en línea] [recuperado el 16.11.2012]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 201221; nº acceso 2011-Q85892[21].	07.12.2011
D02	Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics; Edited by Tapash K. Ghosh y Bhaskara R. Jasti, CRC Press LLC, 2005, ISBN 0-415-28863-0; páginas 396-398,406-407.	2005

**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**

La invención se refiere a una composición farmacéutica para inyección caracterizada por que comprende: ibuprofeno, arginina, un agente isotonzante y agua para inyección, donde: la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno está comprendida entre 1,0:1,0 y 1,2:1,0; el pH está comprendido entre 7,6 y 8,0; y la osmolalidad está comprendida entre 315 y 420 mOsm/Kg.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica para inyección que comprende ibuprofeno, arginina, un agente regulador de pH y agua para inyección. La relación molar entre el aminoácido y el ibuprofeno está comprendida entre 1:1 y 1,4:1, preferiblemente 1,2:1.

La diferencia entre el documento D01 y la composición de la reivindicación 1 radica en la presencia de un agente isotonzante. Según se indica en la solicitud, este agente se incorpora a la formulación con el fin de ajustar su osmolalidad a los valores requeridos.

La incorporación de un agente isotonzante a una formulación farmacéutica inyectable es una práctica habitual en el campo de la galénica, dado que se trata de uno de los aditivos farmacéuticos habituales utilizados en la preparación de composiciones para la administración parenteral. De igual manera, los valores de osmolalidad requeridos para las formulaciones destinadas a la administración por esta vía también vienen especificados por la tecnología farmacéutica (ver D02, páginas 397, 398, 406, 407).

Respecto a la selección de las dosis de los principios activos presentes en la composición, en ausencia de una ventaja técnica asociada a dicha selección, se considera que carece de actividad inventiva, ya que se encuentra dentro de la práctica habitual del experto en la materia de cara a alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-30 de la solicitud no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).