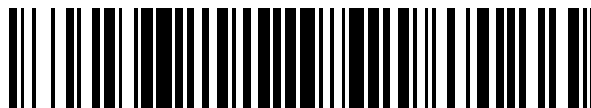


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 866**

21 Número de solicitud: 201200163

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.02.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.09.2013

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 de ibuprofeno y tramadol para inyección**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de ibuprofeno y tramadol para inyección.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de ibuprofeno y tramadol para inyección. En particular, se trata de una solución acuosa que contiene tramadol e ibuprofeno arginato. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición, a una forma farmacéutica de dosificación unitaria que la contiene y a su utilización para el tratamiento del dolor de intensidad moderado a severo, inflamación y fiebre.

ES 2 423 866 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO Y TRAMADOL PARA INYECCIÓN

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su administración por inyección, en particular por vía intravenosa, que contiene como principios activos una combinación de ibuprofeno en forma de sal de arginina y tramadol.

10 Estado de la técnica anterior

 El tramadol es un fármaco de propiedades analgésicas que actúa a nivel central y que se emplea en el tratamiento del dolor moderado a severo, de origen crónico o agudo. También se utiliza en procedimientos de exploración diagnóstica que cursan con dolor. El tramadol fue descrito originalmente en la patente
15 norteamericana US3652589, de la empresa Grünenthal.

 El mecanismo de acción del tramadol se suele calificar como de un opioide "atípico", ya que no es ni completamente opioide ni completamente no opioide. El tramadol posee un mecanismo de acción dual pues, por un lado, actúa sobre los receptores μ opioides a los que se une con baja afinidad y, por otro lado, inhibe la
20 recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que aumenta la concentración de estos neurotransmisores en zonas localizadas del cerebro, disminuyendo el umbral del dolor, según se describe, por ejemplo, en el artículo Raffa y col., *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992,
25 260 (1), 275-85.

 Es bien conocido que los opioides típicos, tales como la morfina, codeína, oxicodona o hidrocodona, por ejemplo, producen unos efectos secundarios indeseables característicos, como náuseas y/o vómitos, somnolencia, depresión respiratoria, estreñimiento, confusión y sedación. Su uso a largo plazo también
30 puede llevar a la dependencia física y a la adicción. El tramadol presenta unos

efectos secundarios menos pronunciados y menos frecuentes que los opioides típicos. No obstante, aunque inicialmente se pensó que el tramadol mostraba un bajo potencial de abuso, posteriormente se han descrito algunos casos de efectos adversos, incluyendo abuso en pacientes opioide-dependientes, tal como se
5 detalla en el artículo Goeringer y col., *Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers*, J. Anal. Toxicol., 1997, 21 (7), 529-37. Los efectos adversos más comunes del tramadol son mareos y/o vértigo, náuseas y/o vómitos, estreñimiento y cefaleas.

Por su parte, el ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los
10 anti-inflamatorios no esteroideos (comúnmente denominados AINEs) con actividad analgésica, anti-pirética y anti-inflamatoria.

El ibuprofeno fue originalmente descrito en los años 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), y desde
15 hace años se comercializan numerosas especialidades farmacéuticas de ibuprofeno, esencialmente para su administración oral.

Se cree que el ibuprofeno, como la mayoría de AINEs, ejerce su acción analgésica mediante inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), principal responsable de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, existen diversas
20 variantes de dicha enzima. La ciclooxigenasa-1 (COX-1) es una enzima constitutiva que protege la mucosa gástrica en condiciones normales, mientras 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
25 se atribuye a la inhibición de la COX-2.

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

30 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.

En general, una estrategia de cara a minimizar los efectos secundarios de los fármacos analgésicos consiste en combinar principios activos con distintos
5 mecanismos de acción, por ejemplo analgésicos opioides y no opioides. Se ha constatado que algunas de estas combinaciones de principios activos, en determinadas proporciones, presentan un cierto efecto sinérgico que permite conseguir la acción analgésica deseada empleando una menor cantidad de los principios activos, reduciéndose así los efectos adversos indeseados.

10 Se ha descrito el uso combinado de varios analgésicos, entre ellos de tramadol e ibuprofeno, en odontología, como se describe en los artículos Moroz y col., *Use of tramadol hydrochloride in therapeutic operative dentistry: clinical investigation*, Curr. Ther. Res., 1991, 49 (3), 371-375 y El-Sharrawy y col., *Attenuation of C-reactive protein increases after exodontia by tramadol and*
15 *ibuprofen*, Anesth Prog., 2006, 53 (3), 78-82.

También en la solicitud de patente europea EP-A-0546676 se indica que la combinación de tramadol (o de sus derivados N-óxido u O-desmetilado) con ibuprofeno presenta un efecto analgésico sinérgico, según se concluye de un ensayo realizado en base a un modelo experimental de analgesia en ratón.

20 En determinadas circunstancias, resultan especialmente útiles las composiciones analgésicas para administración por vía intravenosa, puesto que dicha ruta permite un inicio más rápido de la acción terapéutica, así como una mayor eficacia y una duración analgésica más prolongada para el control del dolor agudo, particularmente en el ámbito hospitalario. En este sentido, se comercializa
25 la especialidad farmacéutica "Adolonta® 100 mg solución inyectable" que consiste en una monodosis de tramadol para administración por inyección, conteniendo 100 mg de hidrocloreuro de tramadol en 2 ml de solución.

Hasta la fecha, sin embargo, no se han encontrado descritas en la literatura formulaciones estables destinadas a su administración por inyección que
30 contengan una combinación de tramadol e ibuprofeno. Únicamente en la patente europea EP-A-0546676 citada anteriormente se menciona de forma genérica la posible administración por inyección de dicha combinación analgésica, si bien no

se describen formulaciones específicas estables a tal efecto, sino que solamente se preparan, con finalidad experimental y para su administración inmediata en ratón, varias soluciones acuosas de tramadol e ibuprofeno en relación ponderal 1:1, con una concentración de 4 mg/ml para cada principio activo y que contienen
5 además un 2% en volumen de polisorbato 80.

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 su administración para inyección, presenta tradicionalmente ciertas dificultades. Son conocidas
10 algunas sales de ibuprofeno con aminoácidos básicos y, por ejemplo, en la patente española ES435416 se describe la preparación de sales de ibuprofeno con lisina y con arginina, indicándose que son moderadamente solubles.

Por otro lado, aunque aparentemente la combinación de ibuprofeno con arginina o lisina en unas composiciones determinadas puede comportar efectos
15 beneficiosos respecto a la actividad del ibuprofeno, la combinación de tramadol y L-arginina está escasamente documentada en la literatura. De hecho, su combinación de acuerdo con lo descrito en la literatura sería desaconsejable a la vista, por ejemplo, del artículo Yalcin y col., *Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception*, Pharmacol. Biochem. Behav., 2005,
20 80(1), 69-75, donde se describe que la L-arginina disminuye el efecto analgésico del tramadol.

Únicamente en la solicitud de patente española ES-A-2356762 se describen composiciones farmacéuticas destinadas exclusivamente a la administración oral que contienen una combinación de ibuprofeno y tramadol,
25 juntamente con arginina, y que están indicadas para el tratamiento de dolor, inflamación y/o fiebre.

Así pues, subsiste la necesidad de poder disponer de una composición analgésica para su administración por inyección que sea estable, que permita un rápido inicio de la acción terapéutica, que sea eficaz para el tratamiento del dolor
30 de intensidad moderado a severo y que presente menores efectos secundarios.

Objeto de la invención

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica acuosa para inyección que contiene tramadol e ibuprofeno arginato.

Es también un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para la
5 preparación de dicha composición.

Otro objeto de la invención es una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene la citada composición.

También es otro objeto de la invención la utilización de la composición descrita para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor de
10 intensidad moderado a severo, la inflamación o la fiebre.

Descripción detallada de la invención

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para inyección caracterizada porque consiste esencialmente en tramadol o una de sus
15 sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno, arginina y agua para inyección, estando comprendida la relación molar entre arginina e ibuprofeno entre 0,9:1 y 1,1:1.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica acuosa para su administración por inyección que consiste en una
20 combinación de tramadol e ibuprofeno en forma de sal con arginina (ibuprofeno arginato), que presenta ventajas sobre las composiciones descritas en el estado de la técnica, puesto que se trata de una composición de elevada estabilidad que consigue una acción analgésica rápida y eficaz y que comporta un menor riesgo de efectos secundarios.

25 Tramadol

El tramadol es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente al compuesto $(\pm)$ -cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

El tramadol se encuentra disponible de forma comercial y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US3652589.

En el contexto de la presente invención, el término tramadol se refiere en forma amplia a cualquiera de sus solvatos, polimorfos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y formas racémicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de tramadol se refieren a las sales de adición con ácidos, las cuales 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 el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico, ácido ftálico, etc. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

En una realización preferente de la invención, el tramadol está en forma de su sal hidrocioruro. Más preferiblemente, se encuentra en forma de hidrocioruro de tramadol en forma racémica.

Ibuprofeno

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

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).

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. Más preferiblemente, las composiciones de la invención contienen (R,S)-ibuprofeno.

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 de Brushan u col., *Resolution of*
5 *enantiomers of ibuprofen by liquid chromatography: a review*, Biomed. Chromatogr., 1998, 12 (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
10 esencialmente el ibuprofeno arginato. En una realización alternativa, pero no preferente de la invención, las composiciones se preparan a partir de la sal de ibuprofeno arginato formada previamente. Dicha sal puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente española ES435416.

Arginina

15 La arginina es un α -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. Preferiblemente, la arginina está en forma de L-arginina.

La arginina puede obtenerse de forma comercial a partir de diversas
20 fuentes.

Composiciones

La composición de la invención se prepara con agua para inyección que se puede obtener, por ejemplo, por destilación o por ósmosis inversa.

En la composición de la invención el ibuprofeno está sustancialmente en
25 forma de ibuprofeno arginato, es decir en forma de una sal con arginina.

La relación molar entre arginina e ibuprofeno en la composición de la invención está comprendida entre 0,9:1 y 1,1:1; preferentemente dicha relación molar es 1,0:1 y con especial preferencia es 1,05:1.

Preferiblemente la concentración de ibuprofeno en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre 50 mg y 200 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución, con especial preferencia 70 mg y 150 mg por cada ml de disolución, aún con más preferencia entre 90 mg y 110 mg por cada ml de disolución y de forma totalmente preferente el ibuprofeno está en una
5 concentración de 100 mg por ml de disolución.

La concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición de la invención está comprendida preferiblemente entre 2 mg y 50 mg por cada ml de disolución, con especial preferencia entre 5
10 mg y 35 mg por cada ml de disolución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.

En una realización preferente de la invención, la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 10 mg y 15 mg por cada ml de solución, en especial entre 12 mg y 13 mg por cada
15 ml de solución y en particular la concentración de tramadol es de 12,5 mg por cada ml de solución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.

En otra realización preferente de la invención, la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 15 mg y 20 mg por cada ml de solución, con especial preferencia entre 18,0 mg y
20 19,5 mg por cada ml de solución y en particular la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables es de 18,75 mg por cada ml de solución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.

En una realización particularmente preferente de la invención, la
25 composición inyectable incluye:

- una concentración de ibuprofeno comprendida entre 80 mg/ml y 120 mg/ml, en especial entre 90 mg/ml y 110 mg/ml y en particular de 100 mg/ml; y
- una concentración de tramadol, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 10 mg/ml y 15 mg/ml, en
30 especial entre 12 mg/ml y 13 mg/ml, y en particular de 12,5 mg/ml.

En otra realización preferente de la invención, la composición inyectable incluye:

- una concentración de ibuprofeno comprendida entre 80 mg/ml y 120 mg/ml, en especial entre 90 mg/ml y 110 mg/ml, en particular de 100 mg/ml; y
- una concentración de tramadol, expresada como concentración equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 15 mg/ml y 20 mg/ml, en especial entre 18 mg/ml y 19,5 mg/ml y en particular de 18,75 mg/ml.

La composición inyectable de la invención se dosifica generalmente según una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene un volumen de la composición adecuado para administrar la dosis deseada de los principios activos. Preferentemente, la composición se dosifica en viales o en jeringas precargadas.

Preferiblemente, la forma farmacéutica de dosificación unitaria incluye una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 50 mg y 1.000 mg, en especial entre 200 mg y 800 mg, y una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 25 mg y 150 mg, en especial entre 40 mg y 85 mg.

En una realización particularmente preferente, la composición inyectable de la invención se dosifica en una dosis unitaria que contiene una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 300 mg y 500 mg, en particular de 400 mg.

En otra realización, la composición inyectable de la invención se dosifica en una dosis unitaria que contiene una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 100 mg y 300 mg, en particular de 200 mg.

En otra realización, la composición inyectable de la invención se dosifica en una dosis unitaria que contiene una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 700 mg y 900 mg, en particular de 800 mg.

En una realización preferente, la composición inyectable de la invención se dosifica en una dosis unitaria que contiene una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 40 mg y 60 mg, en particular 50 mg.

En otra realización preferente, la composición inyectable de la invención se dosifica en una dosis unitaria que contiene una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg, en particular 75 mg.

- 5 Preferiblemente la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene una dosis de ibuprofeno seleccionada de entre 200 mg, 400 mg y 800 mg y una dosis de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, seleccionada de entre 50 mg y 75 mg. Con especial preferencia, la forma farmacéutica de dosificación unitaria comprende 400 mg de ibuprofeno y una
- 10 dosis de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, seleccionada de entre 50 mg y 75 mg, de modo que se dispone de la combinación de 400 mg de ibuprofeno con 50 mg de tramadol y de la combinación de 400 mg de ibuprofeno con 75 mg de tramadol.

En una realización preferente de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- 15 – una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 350 y 450 mg; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,5 ml y 4,5 ml.

20 En otra realización preferente de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 350 y 450 mg; y
- 25 – agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,5 ml y 4,5 ml.

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 750 mg y 850; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,5 ml y 8,5 ml.

5

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
- 10 – una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 750 mg y 850 mg; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,5 ml y 8,5 ml.

En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- 15 – una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 175 mg y 225; y
- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.

20 En otra realización de la invención, la forma farmacéutica de dosificación unitaria contiene:

- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
- una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 175 mg y 225 mg; y
- 25 – agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.

Preparación de las composiciones de la invención

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

Un procedimiento adecuado para preparar las composiciones de la invención incluye las siguientes etapas:

- a) disolver tramadol, arginina e ibuprofeno en agua para inyección; y
 - b) ajustar el pH añadiendo una solución acuosa de un ácido y/o de una base
- 5 hasta un valor comprendido entre 7,6 y 8,0.

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, tramadol, arginina e ibuprofeno, hasta conseguir su completa disolución.

- 10 Se ajusta el pH de la solución obtenida hasta un valor comprendido entre 7,6 y 8,0 mediante la adición de una solución acuosa de un ácido o de una base. Por ejemplo, puede emplearse una solución de ácido clorhídrico 0,1N o una solución de hidróxido sódico 0,1N.

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

- 20 La solución 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 estériles. Preferentemente, la composición se dosifica a razón de 2 ml, 4 ml u 8 ml de solución en cada dosis.

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

- 25 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 de moderada a severa, así como también de la inflamación y estados febriles y, en general, de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o ibuprofeno.

Por ello, es también objeto de la invención la utilización de la composición de la invención en el tratamiento del dolor, inflamación y/o estados febriles o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o ibuprofeno. O, formulado de forma alternativa, es otro objeto de la invención la utilización de la
5 composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, inflamación y/o estados febriles, o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o ibuprofeno. O alternativamente, es otro el objeto de la invención la utilización de una forma de dosificación de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, la
10 inflamación y/o estados febriles, o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o ibuprofeno, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, preferentemente a una persona, una composición de acuerdo con la invención.

Las composiciones de la invención pueden emplearse para el tratamiento
15 de distintos tipos de dolor causados por distintas dolencias, tales como cefaleas, odontalgia, otalgia, migraña, dolor muscular, dolor articular, dolor neuropático, dolor post-traumático, post-parto, dolor post-quirúrgico, dolor de infarto agudo de miocardio y dolor oncológico. También pueden emplearse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica y en procedimientos de
20 exploración diagnóstica que cursen con dolor. Las composiciones además 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 la fiebre causados por distintas dolencias, tales como artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), osteoartritis, espondilitis
25 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 también pueden ser útiles para el tratamiento de otras dolencias que puedan aliviarse con ibuprofeno o tramadol.

La referencia a 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 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%.

A continuación, se proporcionan varios ejemplos a modo ilustrativo aunque no limitativo de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición inyectable de ibuprofeno/hidrocloruro de tramadol de dosis 400/50

Se preparó una solución acuosa utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Ibuprofeno	100
Tramadol HCl	12,5
Arginina	89
HCl 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
agua para inyección	c.s.

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 continua agitación, se añadieron consecutivamente hidrocloruro de tramadol, arginina, e

ibuprofeno, hasta total disolución. Se determinó el pH y se ajustó a un valor de 7,8 con la solución de HCl y/o NaOH. Se añadió el resto de agua para inyección y se filtró la solución así obtenida a través de un filtro de 0,22 micras. La solución resultante se dosificó en viales de vidrio transparentes, a razón de 4 ml de solución en cada vial, obteniendo una solución inyectable con una osmolalidad superior a 310 mOsm/kg.

Ejemplo 2: Composición inyectable de ibuprofeno/hidrocloruro de tramadol de dosis 400/75

Se preparó una solución acuosa utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad (mg/ ml)
Ibuprofeno	100
Tramadol HCl	18,75
Arginina	89
HCl 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH=7,8
agua para inyección	c.s.

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para inyección caracterizada porque consiste en tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno, arginina y agua para inyección, estando comprendida la relación molar entre arginina e ibuprofeno entre 0,9:1 y 1,1:1.
5
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la relación molar entre arginina e ibuprofeno es 1,05:1.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el tramadol está en forma de su sal hidrocloreto.
- 10 4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el ibuprofeno está en forma de (R,S)-ibuprofeno.
5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la arginina está en forma de L-arginina.
6. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la
15 concentración de ibuprofeno está comprendida entre 50 mg y 200 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque la concentración de ibuprofeno está comprendida entre 70 mg y 150 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
- 20 8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque la concentración de ibuprofeno está comprendida entre 90 mg y 110 mg de ibuprofeno por cada ml de disolución.
9. Composición según la reivindicación 1 o 3, caracterizada porque la
25 concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 2 mg y 50 mg por cada ml de disolución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.

- 10.** Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la concentración de tramadol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 10 mg y 15 mg por cada ml de solución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.
- 5 **11.** Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la concentración de tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está comprendida entre 15 mg y 20 mg por cada ml de solución, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.
- 12.** Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque incluye:
- 10
- una concentración de ibuprofeno comprendida entre 80 mg/ml y 120 mg/ml; y
 - una concentración de tramadol, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol, comprendida entre 10 mg/ml y 15 mg/ml.
- 15
- 13.** Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque incluye:
- una concentración de ibuprofeno comprendida entre 80 mg/ml y 120 mg/ml; y
- 20
- una concentración de tramadol, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol, comprendida entre 15 mg/ml y 20 mg/ml.
- 14.** Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene una
- 25
- cantidad de ibuprofeno comprendida entre 50 mg y 1.000 mg, y una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloreto de tramadol, comprendida entre 25 mg y 150 mg.
- 15.** Forma farmacéutica según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene una dosis de ibuprofeno seleccionada entre 200 mg, 400 mg y 800
- 30
- mg de ibuprofeno y una dosis de tramadol, expresada como peso

equivalente de hidroclicloruro de tramadol, seleccionada entre 50 mg y 75 mg.

16. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque contiene 400 mg de ibuprofeno, y una dosis de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, seleccionada entre 50 mg y 75 mg.
17. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
 - una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 350 y 450 mg; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,5 ml y 4,5 ml.
18. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
 - una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 350 y 450 mg; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 3,5 ml y 4,5 ml.
19. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
 - una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 750 mg y 850; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,5 ml y 8,5 ml.
20. Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
 - una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidroclicloruro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 750 mg y 850 mg; y

- agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 7,5 ml y 8,5 ml.
- 5 **21.** Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloruro de tramadol, comprendida entre 45 mg y 55 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 175 mg y 225; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.
- 10 **22.** Forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
- una cantidad de tramadol, expresada como peso equivalente de hidrocloruro de tramadol, comprendida entre 65 mg y 85 mg;
 - una cantidad de ibuprofeno comprendida entre 175 mg y 225 mg; y
 - agua para inyección hasta un volumen comprendido entre 1,8 ml y 2,2 ml.
- 15 **23.** Procedimiento para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una forma de dosificación según las reivindicaciones 14 a 22, caracterizado porque incluye las siguientes etapas:
- 20 a) disolver tramadol, arginina e ibuprofeno en agua para inyección; y
- b) ajustar el pH añadiendo una solución acuosa de un ácido y/o de una base hasta un valor comprendido entre 7,6 y 8,0.
- 25 **24.** Utilización de la composición según las reivindicaciones 1 a 13 o de la forma farmacéutica según las reivindicaciones 14 a 22 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, inflamación y de estados febriles o de cualquier enfermedad susceptible de ser tratada con tramadol y/o ibuprofeno.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201200163

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.02.2012

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	ES 2356762 A1 (FARMALIDER, S.A.) 13.04.2011, todo el documento.	1-24
A	US 5516803 A (RAFFA) 14.05.1996, columna 5, líneas 22-60; ejemplos; Tabla 1.	1-24
A	EP 546676 A1 (MCNEILAB, INC.) 16.06.1993, página 4, líneas 28-46; ejemplos; Tabla 1.	1-24

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
25.10.2012

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/137 (2006.01)**A61K31/192** (2006.01)**A61K9/08** (2006.01)

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

A61K

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

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.10.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-24	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-24	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 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	ES 2356762 A1 (FARMALIDER, S.A.)	13.04.2011

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 consiste en tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno, arginina y agua para inyección, estando comprendida la relación molar entre arginina e ibuprofeno entre 0,9:1 y 1,1:1.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ibuprofeno y un aminoácido básico (arginina o lisina), donde la proporción molar entre el aminoácido y el ibuprofeno se encuentra entre 0,9:1 y 1,1:1. Las composiciones van destinadas a su administración por vía oral, bien en forma sólida o como solución oral (ejemplo 2, reivindicaciones 8, 9). En el ejemplo 2 se prepara una solución que contiene tramadol, ibuprofeno, arginina, agua purificada como vehículo/diluyente y otros excipientes.

A la vista de D01, se considera que las reivindicaciones 1-24 de la solicitud son nuevas (Artículo 6.1 L.P.).

La diferencia entre el documento D01 y la reivindicación 1 radica en que se trata de una composición farmacéutica para inyección, con agua para inyección como excipiente.

Sin embargo, no se considera que esta diferencia confiera actividad inventiva, dado que el experto en la materia, conocida la composición líquida divulgada en D01 y los efectos beneficiosos de la combinación de las 3 sustancias activas, formularía, sin necesidad de un esfuerzo inventivo, una composición farmacéutica para inyección, seleccionando los excipientes apropiados para dicha vía de administración (agua para inyección).

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 1-24 de la solicitud no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).