

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 521**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2013** **E 13000827 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2636406**

54 Título: **Infusión intravenosa de ibuprofeno**

30 Prioridad:

20.02.2012 GC L201220561

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.11.2015

73 Titular/es:

**PHARMACEUTICAL SOLUTIONS INDUSTRY LTD
(100.0%)
Industrial City - Phase (2) P.O. Box 17476
21484 Jeddah, SA**

72 Inventor/es:

**SELMİ, KHALİL A.H.;
JAMIL, IRFAN J. M. y
IDRIS, YAHYA H.A.**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 552 521 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Infusión intravenosa de ibuprofeno

5 Descripción detallada**Definición del campo relevante de la invención**

Fármacos (medicamentos) humanos, clase terapéutica; analgésicos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

10

Antecedentes profesionales de la invención

El producto en cuestión es una nueva formulación farmacéutica que comprende 4 (miligramos) mg/(mililitro) ml de ibuprofeno en una solución acuosa y lista para usar como una infusión intravenosa.

15

En la actualidad, y en los mercados, no hay disponible ninguna infusión intravenosa de ibuprofeno 4 mg/ml lista para usar. La única disponible es Caldolor (100 mg/ml) Inyección y no está lista para usar, ya que como se indica, antes de usar, debe ser diluida.

20 Introducción a la invención

El ibuprofeno pertenece a un grupo de medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos (también conocidos como AINE), que alivian el dolor y reducen la inflamación (inhibidores de la síntesis de prostaglandinas). La infusión intravenosa de ibuprofeno, inyectable de gran volumen, contiene 4 mg/ml del principio activo, ibuprofeno, y está contenida en un vial de vidrio o en una bolsa no PVC seguros. Este medicamento es un medicamento exclusivamente de prescripción. La formulación de ibuprofeno Caldolor (100 mg/ml) Inyección existente en el mercado, inyectable de pequeño volumen, no está lista para usar y se indica, que antes de usar, debe ser diluida y debe utilizarse en el plazo de 24 horas. La nueva solución para infusión intravenosa de ibuprofeno (4 mg/ml) está lista para usar, no requiriéndose dilución y el producto es estable en términos de propiedades químicas, físicas y microbianas (estéril y libre de pirógenos) durante todo el período de validez. El producto es una forma nueva, estable y fácil de utilizar por los profesionales sanitarios.

25

30

Especificaciones generales de ibuprofeno 4 mg/ml: solución clara, incolora a ligeramente amarilla, incluida en viales de vidrio o en una bolsa que no es de poli(cloruro de vinilo) (no PVC) envuelta, sellada con caucho exento de látex, pH entre 7,2 a 8,5 y con arginina utilizado como solubilizante, Tris como agente tampón, la isotonicidad está garantizada por el uso de cloruro de sodio, ninguno de los excipientes utilizados contiene material de origen animal o humano. No se han utilizado excipientes nuevos.

35

Especificación del producto terminado: solución clara, incolora a ligeramente amarilla, sin afectar su integridad, contenida de forma segura en un vial de vidrio transparente con tapón de goma y cápsula flip off o en una bolsa no PVC envuelta, con conector monofunción "SFC" de polipropileno – orificio de entrada, conector monofunción "SFC" – cápsula y conector monofunción "SFC" de poliisopropeno – caucho – disco, pH entre 7,2 a 8,5, estéril y libre de pirógenos.

40

Características técnicas del producto comercializado - Caldolor (Ibuprofeno) Inyección (100 mg/ml), 400 mg/4 ml o 800 mg/8 ml, forma farmacéutica inyectable contenida en viales de vidrio transparente con tapón de goma y cápsula flip off (inyectable de pequeño volumen). Caldolor consta de ibuprofeno, arginina, y agua para inyectables. Caldolor se debe diluir hasta volumen (100 ml o 200 ml) antes de la infusión intravenosa, las soluciones diluidas son estables hasta 24 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) e iluminación ambiente, el tiempo de infusión para la inyección diluida, debe ser no inferior a 30 minutos. Para ser utilizada sólo bajo prescripción por un médico cualificado. Ibuprofeno (Ibuprofen) Infusión intravenosa (100 mg/ml), 200 mg/50 ml, 400 mg/100 ml y 800 mg/200 ml, forma farmacéutica, contenida en viales de vidrio transparente con tapón de goma y cápsula flip off o en una bolsa no PVC envuelta, con conector monofunción "SFC" de polipropileno – orificio de entrada, conector monofunción "SFC" – cápsula y conector monofunción "SFC" de poliisopropeno – caucho – disco (inyectable de gran volumen).

45

50

Ibuprofeno consta de ibuprofeno, arginina, Tris, cloruro sódico y agua para inyectables y está listo para usar. Estable a temperatura ambiente (aproximadamente 30 °C) y a iluminación ambiente durante todo el período de validez (48 meses), el tiempo de infusión no debe ser menor de 30 minutos. Para ser utilizada sólo bajo prescripción médica por un médico cualificado.

55

60

Mejores enfoques para realizar la invención:

El ibuprofeno o "ácido (RS)-2-(4-(2-metil-propil)fenil)propanoico, número CAS: 15687-27-1" es el principio activo de calidad farmacéutica, la arginina como solubilizante, el cloruro de sodio como agente isotónico, Tris como tampón, el agua para inyectables como vehículo, son los componentes inactivos de calidad farmacéutica, ninguno de los excipientes utilizados contiene material de origen animal o humano. No se han utilizado excipientes nuevos.

65

Ibuprofeno 4 mg/ml es una infusión intravenosa lista para usar, contenida en viales de vidrio transparente o en una bolsa no PVC envuelta, con conector monofunción "SFC" de polipropileno – orificio de entrada, conector monofunción "SFC" – cápsula y conector monofunción "SFC" de poliisopreno – caucho – disco. Especificación propuesta para el producto terminado: solución clara, incolora a ligeramente amarilla, contenida de forma segura en un vial de vidrio transparente con tapón de goma y cápsula flip off o en una bolsa no PVC envuelta, con conector monofunción "SFC" de polipropileno – orificio de entrada, conector monofunción "SFC" – cápsula y conector monofunción "SFC" de poliisopreno – caucho – disco, pH entre 7,2 a 8,5, estéril y libre de pirógenos. Condiciones de conservación: Conservar a temperatura ambiente, a no más de 30 ° C. Mantener alejado del calor, la humedad y la luz. Mantener el producto fuera del alcance de los niños.

Aplicación industrial de la invención, método de fabricación y utilización

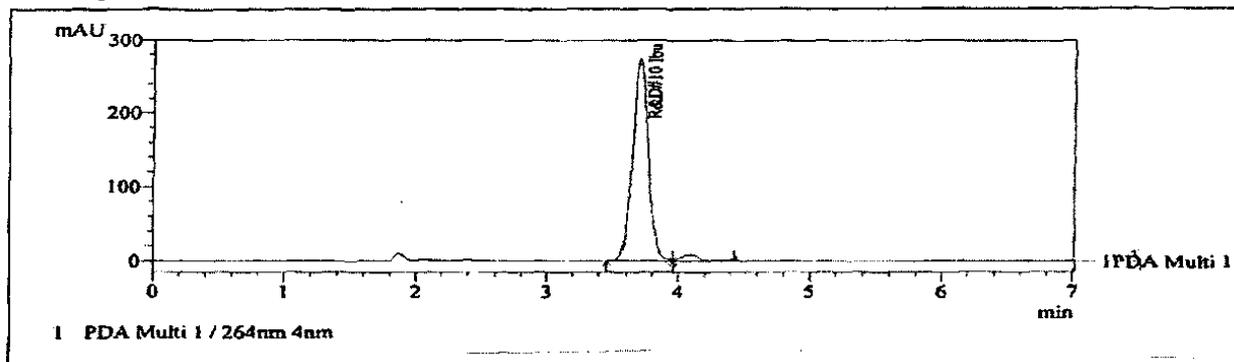
Composición de la preparación: ibuprofeno de calidad farmacéutica 400 mg, arginina 340 mg, Tris 300 mg y cloruro de sodio 650 mg.

Se disuelven 400 miligramos (mg) de ibuprofeno de calidad farmacéutica en aproximadamente 80 mililitros (ml) de agua para inyección y de calidad farmacéutica: 340 miligramos (mg) de arginina, 300 miligramos (mg) de tampón Tris y 650 miligramos (mg) de cloruro de sodio y se completa hasta 100 ml con agua para inyección. El pH se ajustó entre 7,2 y 8,5 mediante la adición de unas gotas de ácido clorhídrico 1 N. El tampón se preparó disolviendo Tris en agua para inyectables. Después del llenado, se esterilizaron los viales de vidrio o las bolsas no PVC llenas a 121 °C durante 20 minutos. La isotonicidad se logró mediante el uso de la composición anterior. Los viales y bolsas llenas se transfieren al esterilizador y se esterilizaron a 121 grados centígrados durante 20 minutos (véase la Tabla 1, como ejemplo para la prueba química del producto nuevo (N) frente al Caldolor de referencia (R)). La aplicación de la preparación anterior en forma de infusión intravenosa lista para usar, sin dilución.

Tabla (1)

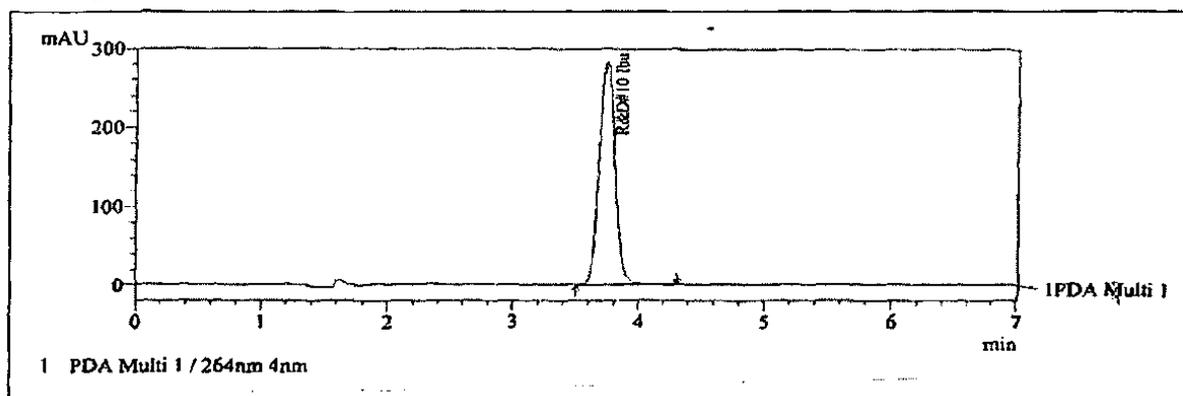
R

Cromatograma



N

Cromatograma



Indicaciones y uso

Este medicamento sólo se dispensará bajo prescripción médica. El ibuprofeno se usa principalmente para la fiebre, el dolor, la dismenorrea y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide. También se utiliza para la pericarditis y la persistencia del conducto arterioso (Patent ductus arteriosus (PDA)). La infusión intravenosa de ibuprofeno 4 mg/ml está indicada para el tratamiento del dolor leve a moderado y el tratamiento del dolor moderado a intenso como un complemento a los analgésicos opioides y para la reducción de la fiebre en adultos. La infusión intravenosa de ibuprofeno está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a ibuprofeno u otros AINE, los pacientes con asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. Ibuprofeno Infusión intravenosa está contraindicada para su uso durante el período perioperatorio en el contexto de la cirugía de revascularización coronaria (CABG). Ibuprofeno Infusión intravenosa debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera o hemorragia GI, en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca, en ancianos, en personas con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y aquellos que toman diuréticos o inhibidores de la ECA. La presión arterial debe controlarse durante el tratamiento con Ibuprofeno Infusión intravenosa. Debido a su amplia indicación, Ibuprofeno infusión intravenosa está siendo utilizada por los médicos en una amplia variedad de contextos para tratar el dolor y la fiebre en los pacientes hospitalizados. Aquí se incluye el número creciente de anestesiólogos que están utilizando Ibuprofeno Infusión intravenosa en la inducción de la analgesia para tratar preventivamente el dolor y la inflamación asociados a los procedimientos quirúrgicos.

Ibuprofeno Infusión intravenosa 4 mg/ml se utiliza para tratar enfermedades que afectan a las articulaciones y los músculos, tales como: hinchazón de las articulaciones, hombro congelado, lumbalgia, artritis reumatoide, (incluyendo la artritis reumatoide juvenil o enfermedad de Still), espondilitis anquilosante (inflamación de la columna vertebral), artrosis, otros trastornos de los músculos, huesos y tendones, Ibuprofeno 4 mg/ml Infusión intravenosa también se puede utilizar: en las lesiones de tejidos blandos como torceduras y esguinces, para aliviar el dolor leve a moderado en la dismenorrea (dolor menstrual), dolor dental y dolor después una operación, para aliviar el dolor leve a moderado debido a cefalea, incluyendo la cefalea migrañosa, para el tratamiento a corto plazo de la pirexia (fiebre) en niños mayores de un año de edad.

Posología y forma de administración: Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas. Adultos: la dosis recomendada de Ibuprofeno (4 mg/ml) Infusión intravenosa es 1200-1800 mg al día en tres o cuatro dosis divididas. Algunos pacientes pueden mantenerse con 600-1200 mg al día. Los niños 8 a 12 años: Dos (400-800 mg) tres o cuatro dosis divididas en 24 horas. Para la artritis reumatoide juvenil, la dosis diaria habitual es de 30-40 mg/kg/día en tres o cuatro dosis divididas.

Ancianos: Los ancianos tienen un mayor riesgo de las graves consecuencias de las reacciones adversas.

Si se considera necesario Ibuprofeno Infusión intravenosa, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible. El paciente debe ser controlado regularmente para detectar hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con AINE. Si existe alteración de la función renal o hepática, la dosis debe ser evaluada individualmente.

Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se cree que los efectos terapéuticos del fármaco como los de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (también conocidos como AINE) se deben a su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclo-oxigenasa, lo que tiene como resultado una marcada reducción en la síntesis de prostaglandinas. Los datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se administra concomitantemente. En un estudio, cuando una dosis única de 400 mg de ibuprofeno se tomaba dentro de las 8 horas antes o dentro de los 30 minutos después de la administración de aspirina de liberación inmediata (81 mg), se reducía el efecto de la aspirina sobre la formación de tromboxano o la agregación de plaquetas. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de los datos ex vivo a la situación clínica implican que no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre el uso regular de ibuprofeno, no considerándose que exista un efecto clínicamente relevante asociado al uso de ibuprofeno ocasional.

Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacocinéticas-Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ibuprofeno, como el de otros AINE, no se conoce completamente, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa. El ibuprofeno posee actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética.

Farmacocinética: El ibuprofeno es una mezcla racémica de los isómeros [-]R y [+]S. Los estudios in vivo e in vitro indican que el isómero [+]S es responsable de la actividad clínica. Aunque se cree que la forma [-]R es farmacológicamente inactiva, se interconvierte lenta e incompletamente (~ 60%) en la especie [+]S activa en adultos.

El isómero [-]R sirve como un depósito circulante para mantener los niveles de fármaco activo.

El ibuprofeno, al igual que la mayoría de los AINE, se une en una gran proporción a las proteínas (> 99% unido a 20 mcg/ml). La unión a proteínas es saturable y en concentraciones > 20 mcg/ml, la unión es no lineal. Basándose en los datos de administración oral, hay un cambio en el volumen de distribución de ibuprofeno relacionado con la edad y la fiebre. Datos farmacocinéticos; Biodisponibilidad 49-73%, Unión a proteínas 99%, Metabolismo hepático CY (P2C9), Semivida 1,8-2 h y excreción renal.

El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones séricas máximas se producen 45 minutos después de la ingestión si se toma con el estómago vacío. Cuando se toma con la comida, las concentraciones máximas se observan 1-2 horas después de la administración. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas. El ibuprofeno se metaboliza en el hígado en dos metabolitos inactivos y éstos, junto con el ibuprofeno no modificado, se excreta por el riñón, como tal o como conjugados. La excreción por el riñón es a la vez rápida y completa. El ibuprofeno se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. En estudios limitados, el ibuprofeno aparece en la leche materna en concentraciones muy bajas. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquiera de los excipientes del producto, úlcera péptica recurrente/hemorragia activa o antecedentes (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia probados) o dispepsia crónica, Ibuprofeno Infusión intravenosa está contraindicada en pacientes que hayan mostrado previamente reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, la aspirina u otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal e insuficiencia hepática, durante el último trimestre del embarazo, antecedentes de hemorragia digestiva o perforación, relacionadas con una terapia anterior con AINE.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Las reacciones adversas pueden minimizarse mediante el uso de la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas y los riesgos GI y cardiovasculares siguientes. Debe evitarse el uso de Ibuprofeno Infusión intravenosa con AINE concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. Ancianos: los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que pueden ser mortales. Trastornos respiratorios: se debe tener precaución si se administra a pacientes que padecen, o con antecedentes de asma bronquial, ya que se ha descrito que los AINE precipitan el broncoespasmo en estos pacientes. Afectación cardiovascular, renal y hepática: la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y precipitar la insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los ancianos. La función renal debe ser controlada en estos pacientes. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares: se requiere vigilancia y asesoramiento apropiados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que se ha descrito retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINE. Los datos de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en particular a una alta dosis (2400 mg al día) y en el tratamiento a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (por ej., ≤ 1200mg al día) esté asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio, los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, arteriopatía periférica, y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con ibuprofeno después de una cuidadosa consideración.

Se debe hacer una consideración similar antes de iniciar el tratamiento a más largo plazo de los pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo: en pacientes con LES y trastornos mixtos del tejido conectivo puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

Piel: se han comunicado muy raramente en asociación con el uso de AINE reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del curso de la terapia; el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Los comprimidos de ibuprofeno deben suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Deterioro de la fertilidad femenina: Hay pruebas limitadas de que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden provocar un deterioro de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esta es reversible tras la retirada del tratamiento. En las mujeres que intentan concebir o que están sometidas a estudios de infertilidad, debería considerarse la retirada de ibuprofeno.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros analgésicos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Evitar el uso concomitante de dos o más AINE (incluyendo aspirina) ya que puede aumentar el riesgo de efectos adversos.

5 Se debe tener cuidado en pacientes tratados con cualquiera de los siguientes fármacos ya que se han descrito interacciones en algunos pacientes. Antihipertensivos: reducción del efecto antihipertensivo. Diuréticos: reducen el efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE. Glucósidos cardíacos: los AINE pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos cardíacos plasmáticos. Litio: disminución de la eliminación de litio. Metotrexato: disminución de la eliminación de metotrexato. 10 Ciclosporina: aumento del riesgo de nefrotoxicidad con AINE. Mifepristona: los AINE no deben utilizarse durante 8-12 días después de la administración de mifepristona dado que los AINE pueden reducir los efectos de la mifepristona. Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal. Anticoagulantes: los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina. Antibióticos quinolona: los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con quinolonas. Los pacientes 15 que toman AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones. Agentes anti-plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Los datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de los datos ex vivo a la situación clínica implican que no se 20 pueden extraer conclusiones definitivas sobre el uso regular de ibuprofeno, no considerándose que exista un efecto clínicamente relevante asociado al uso de ibuprofeno ocasional. Tacrolimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINE se administran con tacrolimus. Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINE se administran con zidovudina. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno. Embarazo y lactancia: en vista de los efectos conocidos de los AINE sobre el sistema cardiovascular fetal (riesgo de cierre del conducto arterioso), está contraindicado su uso en último trimestre del embarazo. El inicio del parto puede retrasarse 25 y la duración aumentó con una mayor tendencia a la hemorragia en la madre y el niño. Los AINE no deben utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo o el parto a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo potencial para el feto. Lactancia: en los estudios limitados disponibles hasta el momento, los AINE pueden aparecer en la leche materna en concentraciones muy bajas, los AINE deberían, si es posible, evitarse durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, mareos, somnolencia, alteraciones visuales, fatiga o dolores de cabeza son los posibles efectos indeseables después de tomar AINE. Si se 30 ven afectados, los pacientes no deben conducir ni manejar maquinaria.

Sobredosis. En niños la ingestión de más de 400 mg/kg puede causar síntomas. En adultos el efecto dosis-respuesta es menos claro. La semivida en caso de sobredosis es 1,5-3 horas.

40 **Síntomas.** La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINE no desarrollarán más que náuseas, vómitos, dolor epigástrico, o raramente diarrea. También son posibles acúfenos, cefalea y hemorragia gastrointestinal. En la intoxicación más grave, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, que se manifiesta como somnolencia, mareos, excitación y desorientación, desmayo o coma. Ocasionalmente los pacientes desarrollan convulsiones. En casos de intoxicación grave, puede producirse acidosis 45 metabólica y el tiempo de protrombina/INR puede prolongarse, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Se puede producir insuficiencia renal aguda y daño hepático. La exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende 4 mg/ml de ibuprofeno en una solución acuosa, tampón Tris y arginina, siendo la relación molar entre arginina e ibuprofeno más que o igual a 1,000625:1, siendo dicha composición isotónica con el fluido corporal, tamponada a pH fisiológico de 7,2 a 8,5 y estando lista para usar como una infusión intravenosa.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la concentración de ibuprofeno/solución acuosa se selecciona de: 100 mg/25 ml, 150 mg/37,5 ml, 200 mg/50 ml, 250 mg/62,5 ml, 300 mg/75 ml, 350 mg/87,5 ml, 400 mg/100 ml, 450 mg/112,5 ml, 500 mg/125 ml, 550 mg/137,5 ml, 600 mg/150 ml, 650 mg/162,5 ml, 700 mg/175 ml, 750 mg/187,5 ml, 800 mg/200 ml, 850 mg/212,5 ml, 900 mg/225 ml, 950 mg/237,5 ml, 1000 mg/250 ml, 1200 mg/300 ml, 1400 mg/350 ml, 1600 mg/400 ml, 1800 mg/450 ml, 2400 mg/600 ml y 3200 mg/800 ml.
- 15 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la relación molar entre la arginina y el ibuprofeno se selecciona entre: más de o igual a 1,00125:1, más de o igual a 1,0025:1, más de o igual a 1,005:1, más de o igual a 1,01:1, más de o igual a 1,02:1, más de o igual a 1,03:1, más de o igual a 1,04:1, más de o igual a 1,05:1, más de o igual a 1,06:1, más de o igual a 1,07:1, más de o igual a 1,08:1, más de o igual a 1,09:1, más de o igual a 1,10:1.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está contenida en un vial de vidrio tipo I claro con tapón de goma y cápsula flip off.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está contenida en una bolsa no PVC, con conector monofunción "SFC" de polipropileno – orificio de entrada, conector monofunción "SFC" – cápsula y conector monofunción "SFC" de poliisopropeno – caucho – disco.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además cloruro de sodio.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además ácido clorhídrico.
- 40 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es estable a temperatura ambiente y con iluminación ambiente durante todo el periodo de validez, es decir 48 meses.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil o enfermedad de Still), espondilitis anquilosante, artrosis y otras artropatías (seronegativas) no reumatoides, enfermedades reumáticas no articulares, hombro congelado (capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosinovitis, hinchazón de las articulaciones, lumbalgia y otros trastornos de los músculos, huesos y tendones; esguinces y torceduras, dismenorrea, dolor dental y postoperatorio, cefalea sintomática incluyendo la cefalea migrañosa, el dolor y la fiebre en los pacientes hospitalizados, fiebre en niños mayores de un año de edad, pericarditis y persistencia del conducto arterioso (Patent ductus arteriosus (PDA), usándose dicha composición sin estar diluida.