

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 594**

21 Número de solicitud: 201700313

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.10.2018

71 Solicitantes:

FARMALIDER, S.A. (100.0%)

La Granja 1

28108 Alcobendas (Madrid) ES

72 Inventor/es:

SANZ MENÉNDEZ, Nuria;

HORCAJADA CÓRDOBA, Raquel;

GÓMEZ CALVO, Antonia;

VICARIO DE LA TORRE, Marta;

SANCHEZ GARCIA, Jose Angel y

SANATE SERNA, Luis

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ OCA, Jesús

54 Título: **Solución acuosa de ranitidina exenta de etanol**

57 Resumen:

Solución acuosa de ranitidina exenta de etanol.

La presente invención se refiere a una solución acuosa de ranitidina exenta de etanol y al uso de la misma para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica. La solución es particularmente apropiada para su administración a pacientes menores de 3 años. Dicha solución comprende un sistema enmascarante del sabor basado en sacarosa y/o sorbitol, y una combinación de un sistema tamponante con un agente conservante que le confiere una elevada estabilidad a pesar de tener una alta concentración de principio activo.

ES 2 684 594 A1

DESCRIPCIÓN

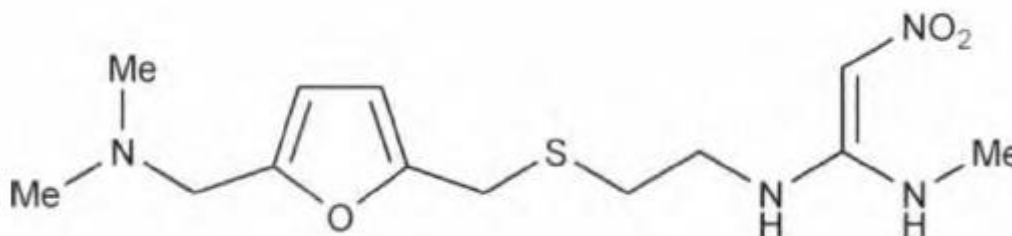
Solución acuosa de ranitidina exenta de etanol.

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de ranitidina en forma de solución acuosa para administración oral, que está exenta de etanol.

10 Estado de la técnica anterior

La ranitidina es la DCI del compuesto denominado (E)-N-(2-((5-10 ((dimetilaminometil) furano-2-il) metiltio) etil)-N,-metil-2-nitroetano-1,1 -diamina, que responde a la estructura:



15

La ranitidina es un fármaco antagonista de los receptores de histamina H₂ que inhibe la secreción de ácido gástrico.

20 Dicho principio activo fue originalmente descrito en 1978 en una familia de patentes de la empresa Allen & Hanburys (por ejemplo, en la patente norteamericana US4128658). El hidrocloreuro de ranitidina fue descrito en la solicitud de patente británica GB-A-2084580.

25 Sus principales indicaciones terapéuticas son el tratamiento de úlceras gastroduodenales, así como el tratamiento y la prevención de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica.

30 Según la información disponible en la página Web de la AEMPS, en España las especialidades comercializadas de ranitidina son mayoritariamente en forma de comprimidos y no se comercializa ninguna especialidad oral en forma líquida. Las únicas formulaciones líquidas disponibles son inyectables.

35 En otros países, en cambio, sí se comercializa la ranitidina en forma de jarabe. Así por ejemplo en EE.UU., según la información disponible en la página Web de la FDA, la compañía Glaxo comercializa la especialidad Zantac® Syrup, y también otras compañías comercializan especialidades genéricas equivalentes de ranitidina en forma de jarabe.

40 La composición de Zantac® Syrup comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etanol, propilparabeno, butilparabeno, fosfato monopotásico, fosfato disódico, cloruro sódico, sorbitol, aroma de menta y agua.

45 Las formulaciones líquidas resultan apropiadas para la administración a pacientes pediátricos o geriátricos, que las prefieren a los comprimidos o cápsulas, o por dificultades en la toma de formas sólidas orales.

En el estado de la técnica se han descrito diversas formulaciones líquidas de ranitidina.

Por ejemplo, en la misma patente básica de la ranitidina ya se describe la preparación de un jarabe que comprende un 2,0% de ingrediente activo, ácido clorhídrico para obtener un pH de 5,0, solución de sorbitol, aroma y agua destilada.

5 En la patente norteamericana US4585790 se describe una composición oral de ranitidina (15 mg/ml) en forma de hidrocloreto, que presenta un pH comprendido entre 6,5 y 7,5. Dicha composición incluye como excipientes hidroxipropilmetilcelulosa, parabenos, dihidrógeno ortofosfato potásico, hidrógeno ortofosfato disódico, edulcorante, aromatizante y agua. Se señala que con el ajuste del pH se consigue aumentar significativamente la estabilidad de la formulación.

10 En la solicitud de patente británica GB-A-2198352 se describen formulaciones acuosas de ranitidina de estabilidad mejorada gracias a la adición de etanol, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 2,5 y el 10%, expresado en peso/volumen. Las composiciones tienen preferiblemente un pH comprendido entre 6,5 y 7,5. Asimismo, pueden contener un agente para incrementar la viscosidad, tal como goma xantana, sorbitol, glicerol, o derivados de celulosa. Entre los edulcorantes apropiados se cita la sacarina sódica, ciclamato sódico, sorbitol y sacarosa, y entre los conservantes los parabenos. Se proporciona un ejemplo ilustrativo de una formulación líquida de ranitidina de concentración 15 mg/ml, con un contenido de etanol de 75 mg/ml, y un valor de pH de aproximadamente 7.

En la solicitud de patente europea EP-A-0193400 se describen composiciones líquidas para administración oral con la combinación sinérgica antiulcerosa de ranitidina y poliacrilato sódico.

25 En la solicitud de patente WO-A-95/10274 se describen soluciones acuosas de ranitidina, tanto para administración parenteral como oral, donde se aborda el problema de la estabilidad de dicho principio activo, minimizándose la degradación del mismo mediante el uso de un tampón formado por la sal de un ácido orgánico (citrato, tartrato o succinato, por ejemplo) y un componente tamponante adicional que puede ser un ácido orgánico o sal de ácido orgánico, para obtener un pH comprendido entre 5,5-6,5. Las composiciones pueden contener adicionalmente otros excipientes convencionales, como conservantes, viscosizantes, edulcorantes y aromas. Se describe una solución que contiene 28 mg/ml de hidrocloreto de ranitidina.

30 La ranitidina y sus sales presentan un sabor amargo y representa un inconveniente para las composiciones orales existentes, por ejemplo las descritas en GB-A-1565966, US4585790, GB-A-2198352, o WO-A-95/10274.

40 El problema del enmascaramiento del sabor se abordó a partir de soluciones o suspensiones no acuosas, como, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO-A-92/04893, WO-A-94/08576, WO-A-96/06599, WO-A- 97/33621, o en emulsiones del tipo agua en aceite (W/O) como, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO-A-01/93834.

45 El problema del enmascaramiento del sabor de las soluciones acuosas de sales solubles de ranitidina se ha abordado desde distintos enfoques en el estado de la técnica.

50 En la solicitud de patente europea EP-A-0721785 se aborda la problemática del mal sabor de la ranitidina empleando una sal del fármaco con un ácido policarboxílico de peso molecular comprendido entre 1.000 y 200.000 dalton. Se señala que de esta forma se reduce apreciablemente el sabor amargo característico de la ranitidina.

En la solicitud de patente internacional WO-A-99/04788 se aborda el problema del mal sabor e inestabilidad de las composiciones líquidas de ranitidina (5-10 mg/ml) y se proponen

composiciones que contienen un tipo de sacarosa denominada LCMT (*low colour, metal, turbidity*) que contiene un menor número de impurezas, con lo que se consigue un buen enmascaramiento del mal sabor y buena estabilidad utilizando una menor proporción de etanol en la composición.

5 La solicitud de patente norteamericana US-A-2006/0100271 se refiere a la preparación de soluciones acuosas de ranitidina (15 mg/ml) que sean estables sin necesidad de emplear etanol en la formulación, mediante el uso de hidroxietilcelulosa como agente estabilizante. Entre los excipientes preferidos se mencionan los parabenos, y sorbitol o sacarosa.

10 En la solicitud de patente internacional WO-A-2007/022105 se describen formulaciones acuosas de ranitidina (15 mg/ml) que son estables sin necesidad de emplear etanol y que, en su lugar, contienen ciertos sacáridos, almidón, y/o derivados de celulosa.

15 En la solicitud de patente internacional WO-A-2008/039792 se describen composiciones acuosas de ranitidina (15 mg/ml) sin etanol, que son estables. Dichas composiciones contienen una combinación de conservantes, y almidón y/o celulosas como estabilizantes.

20 En la solicitud de patente internacional WO-A-2009/008895 se describen composiciones acuosas de ranitidina (15 mg/ml) que son estables y no contienen etanol, y que comprenden una sal citrato, preferiblemente citrato sódico. Adicionalmente, contienen otros excipientes, como sacarina, cloruro sódico, y aromas, y opcionalmente también conservantes (parabenos), espesantes (carboximetilcelulosa sódica) o tampones.

25 En el artículo E. Alía, Solución oral pediátrica de ranitidina, Farmacia Profesional, 2006, 20(1), 63-66 se describe una solución oral pediátrica de ranitidina que comprende 13,4 mg/ml de ranitidina, un jarabe simple formado por sacarosa y agua, que actúa de conservante, y agua. El pH de la solución acuosa al 1,5% se encuentra comprendido entre 5 y 6. Se señala que dicha solución presenta un débil sabor amargo y tiene una duración de una semana.

30 En la solicitud de patente griega GR-A-2015/0100003 se describen composiciones con un contenido elevado de ranitidina (20-40 mg/ml) en un vehículo que contiene hidroxietilcelulosa, sorbitol, etanol, agua, y uno o más edulcorantes seleccionados de entre el grupo formado por sucralosa, aspartamo, esteviósido y rebaudiósido. Se indica que la composición presenta un efecto sinérgico de enmascaramiento del sabor.

35 Así pues, subsiste la necesidad de disponer de una preparación farmacéutica a base de ranitidina, que mantenga enmascarado el sabor amargo que el ingrediente activo genera en boca y garganta, con un contenido elevado de principio activo, que presente una buena estabilidad, y que sea apropiada para ser administrada también a pacientes menores de 3 años.

Objeto de la invención

45 El objeto de la presente invención es una solución acuosa de ranitidina exenta de etanol.

Otro aspecto de la invención es el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica.

50 **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es una solución acuosa de ranitidina que comprende:

- 5
- a) Entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreto de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
 - b) Entre el 10% (p/v) y el 60% (p/v) de un edulcorante seleccionado de entre el grupo formado por sacarosa, sorbitol y mezcla de los mismos.
 - c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
 - 10 d) Bromuro de domifeno.
 - e) Agua.

15 en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

15 Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica de hidrocloreto de ranitidina en forma de solución acuosa para administración oral que, sorprendentemente, presenta unas buenas propiedades organolépticas, y una buena estabilidad, a pesar de tener un contenido elevado de principio activo y estar sustancialmente
20 exenta de etanol. Dichas características la hacen apropiada para ser administrada incluso a niños menores de 3 años.

25 La composición desarrollada es una solución transparente, lista para el uso, y que está especialmente indicada para su aplicación pediátrica ya que contiene el ingrediente activo en las proporciones idóneas para facilitar la correcta administración en niños, facilitando el ajuste de dosis de acuerdo al peso corporal de cada paciente, y con unas buenas cualidades organolépticas para su aceptación por el paciente pediátrico.

30 Definiciones

30 A lo largo de la presente descripción, a no ser que se indique expresamente lo contrario, las proporciones de los componentes de la composición de la invención se expresan como porcentajes en peso/volumen (p/v), es decir, expresado, por ejemplo, como gramos de cada componente por cada 100 ml de composición, por ejemplo.

35 A lo largo de la presente descripción, a no ser que se indique expresamente lo contrario, las cantidades de hidrocloreto de ranitidina se expresan como la cantidad equivalente de ranitidina base. El experto en la materia no tendrá dificultad en convertir los valores adecuadamente, en base a los pesos moleculares de dichas sustancias.

40 A lo largo de la presente descripción, cualquier cifra numérica precedida por el término "aproximadamente" indica que dicha cifra también incluye una variación del 5% por encima y por debajo del valor indicado.

45 La composición objeto de la invención se caracteriza porque está sustancialmente exenta de etanol. Por sustancialmente exenta de etanol se entiende o bien un preparado que no contiene etanol, o bien un preparado que contiene una pequeña cantidad de etanol, que puede provenir, por ejemplo, de los excipientes que constituyen la composición. En cualquier caso, el contenido de etanol en la formulación no supera el 0,5% (p/v) de etanol, preferiblemente el 0,1% (p/v), y
50 más preferiblemente el 0,05% (p/v).

En la solución acuosa de ranitidina habitualmente se emplea agua purificada, según las especificaciones, por ejemplo, de la Farmacopea Europea (Ph Eur) o de la farmacopea de Estados Unidos (USP).

5 Hidrocloruro de ranitidina

El hidrocloruro de ranitidina constituye el ingrediente activo de la composición. Por ingrediente activo, principio activo, o fármaco, se entiende la sustancia a la cual se debe el efecto farmacológico de una preparación farmacéutica.

10 Con la denominación hidrocloruro de ranitidina o clorhidrato de ranitidina, se incluyen también sus formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas.

15 El hidrocloruro de ranitidina está disponible de forma comercial, o bien puede prepararse, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente británica GB-A-2084580, por adición de ácido clorhídrico concentrado a una solución de ranitidina en una mezcla de alcohol isopropílico y agua.

20 El contenido de hidrocloruro de ranitidina en la solución de la invención se encuentra comprendido entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v), más preferiblemente entre el 2,5% (p/v) y el 5,5% (p/v), aún más preferiblemente entre el 3,5% (p/v) y el 4,5% (p/v), donde los porcentajes de hidrocloruro de ranitidina están expresados como porcentaje equivalente de ranitidina base.

25 En una realización preferida de la invención, el contenido de hidrocloruro de ranitidina es aproximadamente el 4% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, esto es, está comprendido entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v).

Edulcorante

30 La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende un edulcorante seleccionado de entre el grupo formado por sacarosa, sorbitol y mezcla de los mismos.

35 El contenido de edulcorante en dicha solución está comprendido entre el 10% (p/v) y el 60% (p/v), preferiblemente entre el 15% (p/v) y el 50% (p/v).

40 En una realización preferida, la solución contiene únicamente sacarosa como edulcorante. En una realización más preferida el contenido de sacarosa está comprendido entre el 20% (p/v) y el 40% (p/v), preferiblemente entre el 25% (p/v) y el 30% (p/v), más preferiblemente entre el 25% (p/v) y el 26% (p/v), y aún más preferiblemente es el 25,6% (p/v).

45 En otra realización preferida la solución contiene únicamente sorbitol como edulcorante. En una realización más preferida el contenido de sorbitol está comprendido entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v), más preferiblemente entre el 15% (p/v) y el 25% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 17% (p/v) y el 20% (p/v), y aún más preferiblemente es el 18,67% (p/v).

50 En otra realización preferida, la solución contiene una mezcla de sorbitol y sacarosa como edulcorante. En una realización más preferida el contenido de sorbitol está comprendido entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v), más preferiblemente entre el 15% (p/v) y el 25% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 17% (p/v) y el 20% (p/v), y aún más preferiblemente es el 18,67% (p/v), y el contenido de sacarosa está comprendido entre el 1% (p/v) y el 40% (p/v), preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 30% (p/v) y aún más preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v).

Sistema tamponante

La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

5 El sistema tamponante permite ajustar el pH de la solución al rango comprendido entre 6,5 y 7,5, preferiblemente entre 6,7 y 7,3, y más preferiblemente entre 6,8 y 7,1.

10 El experto en la materia puede determinar mediante ensayos rutinarios la cantidad de sistema tamponante que se añade a la solución de ranitidina para ajustar el pH a un valor específico dentro del rango citado. La descripción de la preparación de soluciones tampón se encuentra descrita en manuales de química como, por ejemplo, *Handbook of Chemistry and Physics*, 65th Edition, CRC-Press, 1984, o en manuales de tecnología farmacéutica como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 15 1990.

20 En una realización preferida, la solución acuosa de ranitidina comprende entre el 0,05% (p/v) y el 0,15% (p/v) de dihidrógeno fosfato potásico, preferiblemente entre el 0,075% (p/v) y el 0,125% (p/v), más preferiblemente entre el 0,09% (p/v) y el 0,1% (p/v), y aún más preferiblemente un 0,095% (p/v).

25 En una realización preferida, la solución acuosa de ranitidina comprende entre el 0,1% (p/v) y el 0,6% (p/v) de hidrógeno fosfato disódico, preferiblemente entre el 0,2% (p/v) y el 0,5% (p/v), más preferiblemente entre el 0,3% (p/v) y el 0,4% (p/v), y aún más preferiblemente un 0,35% (p/v).

Sistema conservante

30 La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende bromuro de domifeno como sistema conservante.

El bromuro de domifeno (CAS 538-71-6) es un compuesto de amonio cuaternario que tiene propiedades antisépticas.

35 El contenido de bromuro de domifeno está comprendido generalmente entre el 0,02% (p/v) y el 0,5% (p/v), preferiblemente entre el 0,05% (p/v) y el 0,25% (p/v), más preferiblemente entre el 0,075% (p/v) y el 0,15% (p/v), y aún más preferiblemente entre el 0,09% (p/v) y el 0,11% (p/v).

40 La combinación del bromuro de domifeno con el sistema tampón de dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico proporciona una buena estabilidad de la solución acuosa de ranitidina a pesar de tener una alta concentración en principio activo y estar sustancialmente exenta de etanol.

Otros componentes

45 La solución acuosa de ranitidina puede comprender otros componentes adicionales como, por ejemplo, saborizantes o colorantes.

Saborizante

50 La solución acuosa de la invención puede contener opcionalmente agentes saborizantes para mejorar la sensación en el paladar. Dichas sustancias saborizantes pueden ser, por ejemplo, aceites esenciales de origen natural como menta piperita, eucalipto, lima o limón, entre otros, o

sus mezclas. El saborizante también puede ser de origen sintético, de diferentes sabores, por ejemplo, fresa, plátano, piña, caramelo, vainilla, canela, albaricoque, entre otros. Se emplean preferiblemente sustancias saborizantes solubles en agua.

5 En una realización preferida, la solución de la invención incluye además un saborizante.

En el caso de estar presente, el saborizante, o mezcla de saborizantes, se emplean en concentraciones adecuadas, habitualmente comprendidas entre el 0,05% (p/v) y el 1,5% (p/v).

10 *Colorante*

La solución acuosa de la invención puede contener opcionalmente un colorante para mejorar el aspecto visual de la misma.

15 En el caso de estar presente, el colorante se emplea en concentraciones adecuadas, habitualmente comprendidas entre el 0,01% (p/v) y el 0,2% (p/v).

En una realización preferida de la invención, la solución acuosa de ranitidina comprende:

20 a) Entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, preferiblemente entre el 2,5% (p/v) y el 5,5% (p/v), aún más preferiblemente entre el 3,5% (p/v) y el 4,5% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v).

25 b) Entre el 10% (p/v) y el 60% (p/v) de sacarosa, preferiblemente entre el 20% (p/v) y el 40% (p/v), más preferiblemente entre el 25% (p/v) y el 30% (p/v), más preferiblemente entre el 25% (p/v) y el 26% (p/v), y aún más preferiblemente el 25,6% (p/v).

30 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

e) Agua.

35

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente saborizante.

40

En una realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina comprende:

45 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

b) El 25,6% (p/v) de sacarosa.

50 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

e) Un saborizante.

f) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

5 En una realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina consiste esencialmente en:

- 10 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- b) El 25,6% (p/v) de sacarosa.
- 15 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
- d) Bromuro de domifeno.
- e) Un saborizante.
- 20 f) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

25 En otra realización preferida de la invención, la solución acuosa de ranitidina comprende:

- 30 a) Entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, preferiblemente entre el 2,5% (p/v) y el 5,5% (p/v), aún más preferiblemente entre el 3,5% (p/v) y el 4,5% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v).
- b) Entre el 10% (p/v) y el 60% (p/v) de sorbitol, preferiblemente entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v), más preferiblemente entre el 15% (p/v) y el 25% (p/v), aún más preferiblemente entre el 17% (p/v) y el 20% (p/v), y aún más preferiblemente el 18,67% (p/v).
- 35 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
- d) Bromuro de domifeno.
- 40 e) Agua,

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

45 En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente saborizante.

En otra realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina comprende:

- 50 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- b) El 18,67% (p/v) de sorbitol.

c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

5

e) Un saborizante.

f) Agua.

10 en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

En otra realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina consiste esencialmente en:

15 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

b) El 18,67% (p/v) de sorbitol.

20 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

25 e) Un saborizante.

f) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

30

En otra realización preferida de la invención, la solución acuosa de ranitidina comprende: comprende:

35 a) Entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, preferiblemente entre el 2,5% (p/v) y el 5,5% (p/v), aún más preferiblemente entre el 3,5% (p/v) y el 4,5% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v).

40 b) Entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v) de sorbitol, más preferiblemente entre el 15% (p/v) y el 25% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 17% (p/v) y el 20% (p/v), y aún más preferiblemente es el 18,67% (p/v), y entre el 1% (p/v) y el 40% (p/v) de sacarosa, preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 30% (p/v) y aún más preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v).

45 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

50 e) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente saborizante.

En otra realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina comprende:

- 5
- a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
 - b) El 18,67% (p/v) de sorbitol, y entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v) de sacarosa.
 - 10 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
 - d) Bromuro de domifeno.
 - 15 e) Un saborizante.
 - f) Agua.
- 20 en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

En otra realización particularmente preferida, la solución acuosa de ranitidina consiste esencialmente en:

- 25
- a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
 - b) El 18,67% (p/v) de sorbitol, y entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v) de sacarosa.
 - 30 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
 - d) Bromuro de domifeno.
 - 35 e) Un saborizante.
 - f) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

40 Características y uso de la composición

La solución según la presente invención es una solución de hidrocloreuro de ranitidina y presenta unas buenas propiedades organolépticas, y una buena estabilidad a pesar de tener un contenido elevado de principio activo y estar sustancialmente exenta de etanol. Una característica de la solución desarrollada es la ausencia de la formación de cristales y/o agregados tras un período de tiempo prolongado de al menos 12 meses.

El efecto enmascarante del sabor se consigue incluso en soluciones con un contenido relativamente alto del principio activo, por ejemplo, de hasta el 6% (p/v). Las elevadas concentraciones de principio activo en la solución de la invención junto con la ausencia de etanol en la fórmula son la clave que posibilita la administración de la preparación a pacientes

incluso menores de 3 años, en volúmenes manejables y ajustables que contengan las dosis exactas requeridas de acuerdo al peso corporal de cada paciente pediátrico.

5 Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la solución acuosa de la invención para su uso para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica.

10 O formulado de otro modo, otro aspecto de la invención es el uso de la solución acuosa de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica.

15 O formulado aún de otro modo, otro aspecto de la invención es un método para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica en un paciente necesitado de ello, que comprende la administración de la composición de la invención.

20 En particular, en el caso de adultos, la solución acuosa de ranitidina de la invención está indicada para el tratamiento de la úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo la asociada a medicamentos antiinflamatorios no-esteroides; para la prevención de úlceras duodenales asociadas al uso de antiinflamatorios no-esteroides; para el tratamiento de úlceras post-operatorias, síndrome de Zollinger-Ellison y enfermedad por reflujo gastroesofágico incluyendo el tratamiento a largo plazo de esofagitis por reflujo. También está
25 indicada para pacientes con dispepsia episódica crónica, caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal), relacionado con comidas o alteraciones del sueño, pero no asociado con patologías precedentes, y para las patologías en las que se requiere una reducción de la secreción gástrica y la producción de ácido; la profilaxis de hemorragias gastrointestinales debida a úlcera de estrés, en enfermos graves, la profilaxis de la hemorragia recurrente en
30 pacientes con úlcera sangrante y en el preoperatorio, en pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson), especialmente pacientes obstétricas durante el parto.

35 Para la población pediátrica de 3 a 18 años, la solución de ranitidina de la invención está indicada para el tratamiento a corto plazo de la úlcera péptica, el tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio sintomático del reflujo gastroesofágico.

40 La dosis de principio activo administrada podrá variar según la indicación concreta y la gravedad de la afectación así como, particularmente en el paciente pediátrico, en función del peso corporal.

45 Para pacientes pediátricos menores de 3 años, la dosis diaria de ranitidina generalmente es de 2 mg/kg para los recién nacidos a término (RNT) y para los recién nacidos pretérmino (RNPT); de entre 12 y 27 mg/kg repartidos en 2 o 3 dosis para los neonatos con una edad comprendida entre 1 día y 1 mes; de entre 6 y 27 mg/kg repartidos en 2 o 3 dosis para los niños con una edad comprendida entre 1 y 6 meses, y de entre 8 y 16 mg/kg repartidos en 2 dosis para los niños con una edad comprendida entre 6 meses e inferior a 3 años.

50 Para pacientes pediátricos de entre 3 y 18 años la dosis inicial diaria recomendada de ranitidina está generalmente comprendida entre 4 y 10 mg/kg de peso, repartida en dos dosis individuales. Para el tratamiento de la úlcera duodenal la dosis inicial diaria está preferiblemente comprendida entre 4 y 8 mg/kg y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico entre 5 y 10 mg/kg. La dosis de mantenimiento diaria de ranitidina está generalmente

comprendida entre 2 y 5 mg/kg de peso. Para el tratamiento de la úlcera duodenal la dosis de mantenimiento diaria preferiblemente está comprendida entre 2 y 4 mg/kg y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico entre 2,5 y 5 mg/kg.

- 5 Orientativamente, la dosificación recomendada de ranitidina en adultos es de 300 mg al día, repartidos en dos dosis de 150 mg. En el caso de una solución acuosa que contiene un 4% (p/v) de ranitidina, los 150 mg corresponden a 3,75 ml.

10 La composición de la invención es apta para ser usada para dicho uso o método de tratamiento en pacientes de cualquier edad, si bien sus características específicas en cuanto a su presentación, cualidades organolépticas y concentración del principio activo, la hacen particularmente idónea para su administración al paciente pediátrico, en particular a los niños menores de 3 años. Así, una realización preferida de la invención se refiere a dicho uso o método de tratamiento en el paciente pediátrico.

15 En el contexto de la presente invención, el paciente pediátrico abarca los niños menores de 3 años hasta los 18 años de edad, aproximadamente, en particular la franja de menores de 3 años, y la franja entre 3 años y 18 años.

20 A continuación, se proporciona un ejemplo, a modo ilustrativo de la presente invención, pero que no debe entenderse como limitante de la misma.

Ejemplos

25 Ejemplos 1-3.- Solución acuosa de hidrocloreuro de ranitidina

Se prepararon 250 ml de diferentes soluciones orales de ranitidina de acuerdo a la presente invención, utilizando los componentes que se detallan en la Tabla I:

30 TABLA I

COMPONENTE/EJEMPLO	1 % (p/v)	2 % (p/v)	3 % (p/v)	4 % (p/v)
Hidrocloreuro de ranitidina (como ranitidina)	4,464 (4,00)	4,464 (4,00)	4,464 (4,00)	4,464 (4,00)
Sacarosa	25,60	13,00	0	25,60
Sorbitol	18,67	18,67	18,67	0
Bromuro de domifeno	0,10	0,10	0,10	0,10
Dihidrógeno fosfato potásico	0,095	0,095	0,095	0,095
Hidrógeno fosfato disódico	0,35	0,35	0,35	0,35
Saborizante	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.p. 100,00	c.s.p. 100,00	c.s.p. 100,00	c.s.p. 100,00

35 Para la preparación de la composición se disolvió el hidrocloreuro de ranitidina en 100 ml de agua purificada. A continuación se disolvió el bromuro de domifeno en la solución anterior, así como el dihidrógeno fosfato potásico y el hidrógeno fosfato disódico. En un recipiente aparte se disolvió la sacarosa (si la llevara) en 36 ml de agua purificada, y sobre esta solución se añadió

el sorbitol (si lo llevara). Esta solución se añadió a la solución que contenía el principio activo, el conservante y el sistema tamponante y se mezcló hasta homogeneización completa. A continuación se añadió el aroma y se homogeneizó. Finalmente se llevó a volumen 250 ml con agua purificada.

5 En todos los ejemplos, la solución obtenida contenía 40 mg/ml de ranitidina, y era transparente de un color amarillento.

10 La composición fue valorada desde un punto de vista organoléptico por un panel formado por tres personas. Los panelistas coincidieron en señalar que la percepción organoléptica en boca era ligeramente dulce y sin prácticamente amargor alguno.

Ejemplo 4.- Estabilidad de la solución acuosa de hidrocloreuro de ranitidina

15 Se prepararon tres lotes de 300 l de la solución de ranitidina del Ejemplo 4. Con dicha solución se llenaron en frascos de vidrio ámbar de 30 ml y 100 ml, tapados con un obturador de polietileno de baja densidad, y un tapón de polietileno de alta densidad a prueba de niños. Dichos frascos se sometieron a ensayo de estabilidad de acuerdo con las condiciones que se exponen en la Tabla II:

20

TABLA II

Estabilidad	Tiempo	Temperatura	Humedad relativa
Largo plazo (zonas climáticas I y II)	12 m	25° C ± 2° C	60% ± 5%
Largo plazo (zonas climáticas III y IVa), y, Estabilidad intermedia (zonas climáticas I y II)	12 m	30° C ± 2° C	65% ± 5%
Largo plazo (zona climática IVb)	12 m	30° C ± 2° C	70% ± 5%

25 Uno de los lotes también se sometió a un ensayo complementario en nevera a una temperatura de 5° C ± 3° C, a un ensayo de fotoestabilidad, a un ensayo de estabilidad del producto como granel, y a un estudio de estabilidad en uso.

30 Los parámetros que se evaluaron para determinar la estabilidad a largo plazo fueron los siguientes: aspecto, pH, análisis de ranitidina, análisis de bromuro de domifeno, contenido de impurezas, y ensayo microbiológico.

35 Se observó que tras 12 meses bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo la solución mantenía su aspecto inicial de solución transparente sin aparición de cristales y/o agregados, de un color ligeramente amarillo, exenta de sustancias extrañas y con el olor característico del agente aromatizante empleado, en este caso aroma de fresa. Los contenidos de ranitidina, bromuro de domifeno e impurezas se mantuvieron dentro de las especificaciones establecidas.

Tras seis meses a una temperatura de 2-8° C en una nevera, la solución también cumplió con las especificaciones.

5 La solución de ranitidina también cumplió con las especificaciones tras ser sometida al ensayo de fotoestabilidad a 1,2 millones de lux y una energía integrada UV de 200 vatios/m². Por ello, se puede concluir que si el producto es expuesto directamente a la luz, no se produce el deterioro del mismo.

10 El producto como granel envasado en una bolsa doble de polietileno de baja densidad y colocada en un bidón de polietileno de alta densidad, cerrado con una tapa de polipropileno, se sometió a un ensayo de estabilidad durante 2 meses a una temperatura de 25° C ± 2° C y bajo una humedad relativa de 60% ± 5%, y a una temperatura de 30° C ± 2° C y bajo una humedad relativa de 60% ± 5%. En ambos casos, el producto como granel cumplió con las especificaciones.

15 La estabilidad en uso se llevó a cabo en frascos de vidrio ámbar de 100 ml de capacidad, tapados con un obturador de polietileno de baja densidad, y un tapón de polietileno de alta densidad a prueba de niños durante un período de tiempo de 90 días. Las condiciones de temperatura y humedad fueron las mencionadas en la Tabla II para la estabilidad a largo plazo.

20 En los tres ensayos, la solución de ranitidina cumplió con las especificaciones, por lo que se puede concluir que en las condiciones de uso, la solución de ranitidina es estable al menos 3 meses desde el primer uso.

REIVINDICACIONES

1. Solución acuosa de ranitidina caracterizada porque comprende:

- 5 a) Entre el 2% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- b) Entre el 10% (p/v) y el 60% (p/v) de un edulcorante seleccionado de entre el grupo formado por sacarosa, sorbitol y mezcla de los mismos.
- 10 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
- d) Bromuro de domifeno.
- 15 e) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

20 2. Solución según la reivindicación 1, caracterizada porque el contenido de hidrocloreuro de ranitidina se encuentra comprendido entre el 3,5% (p/v) y el 4,5% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

25 3. Solución según la reivindicación 2, caracterizada porque el contenido de hidrocloreuro de ranitidina se encuentra comprendido entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v)), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

30 4. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la solución contiene únicamente sacarosa como edulcorante.

5. Solución según la reivindicación 4, caracterizada porque el contenido de sacarosa está comprendido entre el 20% (p/v) y el 40% (p/v).

35 6. Solución según la reivindicación 5, caracterizada porque el contenido de sacarosa está comprendido entre el 25% (p/v) y el 26% (p/v).

7. Solución según la reivindicación 6, caracterizada porque el contenido de sacarosa es el 25,6% (p/v).

40 8. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la solución contiene únicamente sorbitol como edulcorante.

45 9. Solución según la reivindicación 8, caracterizada porque el contenido de sorbitol está comprendido entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v).

10. Solución según la reivindicación 9, caracterizada porque el contenido de sorbitol está comprendido entre el 17% (p/v) y el 20% (p/v).

50 11. Solución según la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de sorbitol es el 18,67% (p/v).

12. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene una mezcla de sorbitol y sacarosa como edulcorante.

13. Solución según la reivindicación 12, caracterizada porque el contenido de sorbitol está comprendido entre el 12% (p/v) y el 30% (p/v), y el contenido de sacarosa está comprendido entre el 1% (p/v) y el 40% (p/v).

5 14. Solución según la reivindicación 13, caracterizada porque el contenido de sorbitol es el 18,67% (p/v), y el contenido de sacarosa está comprendido preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v).

10 15. Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende entre el 0,05% (p/v) y el 0,15% (p/v) de dihidrógeno fosfato potásico, y entre el 0,1% (p/v) y el 0,6% (p/v) de hidrógeno fosfato disódico.

15 16. Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de bromuro de domifeno está comprendido entre el 0,02% (p/v) y el 0,5% (p/v).

17. Solución según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

20 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

b) El 25,6% (p/v) de sacarosa.

25 c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

d) Bromuro de domifeno.

e) Un saborizante.

30 f) Agua.

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

18. Solución según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

35 a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.

40 b) El 18,67% (p/v) de sorbitol.

c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

45 d) Bromuro de domifeno.

e) Un saborizante.

f) Agua.

50 en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

19. Solución según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- 5
- a) Entre el 3,8% (p/v) y el 4,2% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- b) El 18,67% (p/v) de sorbitol, y entre el 1% (p/v) y el 25,6% (p/v) de sacarosa.
- 10
- c) Un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.
- d) Bromuro de domifeno.
- e) Un saborizante.
- f) Agua.
- 15
- en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.
- 20
20. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, la prevención y/o el tratamiento de hemorragias gastrointestinales y el tratamiento de esofagitis péptica.
- 25
21. Uso según la reivindicación 20, caracterizado porque el tratamiento se efectúa a un paciente pediátrico.
- 30
22. Uso según la reivindicación 21, caracterizado porque el paciente pediátrico tiene una edad inferior a 3 años.
- 35
23. - Uso según la reivindicación 21, caracterizado porque el paciente pediátrico tiene 5 entre 3 años y 18 años.
24. - Uso según la reivindicación 22, caracterizado la dosis diaria de ranitidina es de 2 mg/kg para los recién nacidos a término y para los recién nacidos pretérmino; de entre 12 y 27 mg/kg repartidos en 2 o 3 dosis para los neonatos con una edad comprendida entre 0 y 1 mes; de entre 6 y 27 mg/kg repartidos en 2 o 3 dosis para los niños con una edad comprendida entre 1 y 6 meses, y de entre 8 y 16 mg/kg repartidos en 2 dosis para los niños con una edad comprendida entre 6 meses e inferior a 3 años.



- ②① N.º solicitud: 201700313
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.03.2017
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
A	WO 2009008895 A1 (CYPRESS PHARMACEUTICAL INC et al.) 15/01/2009, Tabla 1, ejemplos A, G, J, L.	1-24
A	US 2006100271 A1 (WHITEHEAD KEITH) 11/05/2006, ejemplos.	1-24
A	US 2007190085 A1 (PALEPU NAGESH R) 16/08/2007, Tabla 2; ejemplo 10.	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
25.09.2017

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/341 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

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

A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.09.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-24	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-24	SI
	Reivindicaciones	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	WO 2009008895 A1 (CYPRESS PHARMACEUTICAL INC et al.)	15.01.2009
D02	US 2006100271 A1 (WHITEHEAD KEITH)	11.05.2006
D03	US 2007190085 A1 (PALEPU NAGESH R)	16.08.2007

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 solución acuosa de ranitidina caracterizada por que comprende: a) 2-6% (p/v) de hidrocloreto de ranitidina (expresado como ranitidina base); b) 10-60% (p/v) de un edulcorante seleccionado entre sacarosa, sorbitol y mezcla de los mismos; c) un sistema tamponante formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico; d) bromuro de domifeno; y e) agua, en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol. Se refiere también al uso de la composición en el tratamiento o prevención de úlcera duodenal y gástrica, de hemorragias intestinales y esofagitis péptica, especialmente en pacientes pediátricos.

El documento D01 divulga una formulación líquida acuosa de ranitidina, esencialmente libre de etanol, para su administración por vía oral. En la Tabla 1 (ejemplos A, G, J, L) se recogen varios ejemplos de formulaciones que comprenden hidrocloreto de ranitidina (1,5% p/v ranitidina base), sorbitol (7,3% p/v; 10,4% p/v sorbitol 70%), sacarosa (13,3%; 14%; 15% p/v), dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico como sistema tampón, y conservantes derivados de parabenos, entre otros ingredientes. La formulación presenta buena estabilidad y sabor agradable.

El documento D02 divulga una composición farmacéutica estable de ranitidina, para uso oral, en forma de solución acuosa exenta de etanol. En los ejemplos se preparan composiciones que comprenden, entre otros ingredientes: hidrocloreto de ranitidina (1,5%p/v ranitidina base); hidrógeno fosfato disódico, conservantes de tipo parabenos, y sorbitol o sacarosa como edulcorantes.

El documento D03 divulga formulaciones farmacéuticas líquidas estables de ranitidina, exentas de etanol, en forma de soluciones acuosas para administración oral. En el ejemplo 10 se prepara una composición que comprende: ranitidina, dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico como sistema tampón, conservantes de tipo parabenos y sacarina sódica como edulcorante.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen una composición de ranitidina en forma de solución acuosa que contenga hidrocloreto de ranitidina en una proporción entre 2-6% p/v (ranitidina base) y el resto de los componentes detallados en la reivindicación 1.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-24 de la solicitud es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Los problemas de estabilidad y sabor desagradable de las soluciones acuosas de ranitidina han sido solucionados de diversas maneras en el estado de la técnica. Según se desprende de los ejemplos descritos en la presente solicitud, con una composición con las características de la reivindicación 1 parece obtenerse una ventaja técnica en lo referente a estabilidad y características organolépticas, a pesar de tener un contenido elevado de principio activo y estar sustancialmente exenta de etanol.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-24 de la solicitud cumple el requisito de actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).