

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 023**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2014** **E 14380031 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018** **EP 2862565**

54 Título: **Composición farmacéutica de ibuprofeno y tramadol para uso oftálmico**

30 Prioridad:

11.10.2013 ES 201300963

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

05.10.2018

73 Titular/es:

FARMALIDER, S.A. (100.0%)
Aragoneses 15
28108 Alcobendas (Madrid), ES

72 Inventor/es:

MARTÍNEZ-ALZAMORA, FERNANDO;
RIZO MARTÍNEZ, JOSÉ MIGUEL;
GÓMEZ CALVO, ANTONIA;
SANZ MENÉNDEZ, NURIA y
MUÑOZ RUIZ, ÁNGEL

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ OCA, Jesús

ES 2 685 023 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

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO Y TRAMADOL PARA USO OFTÁLMICO

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su administración por vía oftálmica que contiene como principios activos una combinación de ibuprofeno y tramadol.

Estado de la técnica anterior

- 10 Existen numerosos estados patológicos que afectan específicamente a la zona ocular y que cursan con dolor o inflamación.

Así, pueden mencionarse diversas afecciones inflamatorias oculares que pueden afectar cualquier parte del ojo o de los tejidos circundantes tales como la escleritis, episcleritis, blefaritis, retinitis, queratitis, conjuntivitis o uveítis, entre otras; o bien puede presentarse también dolor o inflamación como consecuencia de lesiones traumáticas en la zona ocular, y también como consecuencia de cirugía oftálmica.

- 20 En particular, resultan habituales los estados post-operatorios tras cirugía oftálmica, por ejemplo, tras cirugía de cataratas o cirugía refractiva, en los que el paciente presenta síntomas de inflamación y dolor ocular.

La administración tópica de fármacos es la vía preferida para el tratamiento de la inflamación y el dolor ocular, ya que proporciona una mayor concentración del fármaco localmente en la zona afectada, a la vez que se evitan los efectos sistémicos indeseados asociados con la administración oral.

Entre los diversos fármacos aptos para ser utilizados por vía oftálmica para el tratamiento del dolor y la inflamación podemos destacar los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), que actúan mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), en sus isoformas COX-1 y COX-2, y la consiguiente inhibición de la formación prostaglandinas, que son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria, en particular también de la inflamación intraocular.

Los AINEs se vienen usando de forma generalizada en oftalmología, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo de revisión de Kim *et al.* *Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in ophthalmology*. Survey Ophthalmol., 2010, 55 (2), p. 108-133, en el que se destaca el uso de AINEs en forma tópica, es decir, para reducir la miosis y la inflamación en cirugía ocular, para el tratamiento de la escleritis, para prevención y tratamiento del edema macular asociado con la cirugía de cataratas, para paliar el dolor postoperatorio y fotofobia asociados con la cirugía refractiva y para reducir la picazón asociada con la conjuntivitis alérgica.

Así, se han comercializado diversos colirios basados en AINEs como principios activos, principalmente con bromfenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco y nepafenaco. Es destacable observar que, pese a que el ibuprofeno es un destacado miembro de la familia de los AINEs, y que se emplea de forma habitual por vía oral como analgésico y antipirético, en cambio existen escasas referencias a su uso tópico oftálmico.

Por otra parte, a pesar de la eficacia terapéutica demostrada por los colirios basados en AINEs, su uso no está exento del riesgo de ciertos efectos indeseados.

En particular, en referencia al ibuprofeno, en el artículo Baydoun *et al.* *Comparison of different ibuprofen- amino acid compounds with respect to emulsifying and cytotoxic properties*. Int. J. Pharm., 2004, 274 (1-2), p. 157-65, se describe cómo una solución de ibuprofeno en forma de

sal con lisina o con arginina afectó adversamente la integridad de la córnea, según un estudio *in vitro* realizado con cornea porcina.

5 En general, las reacciones adversas más frecuentes a los colirios basados en AINEs son generalmente leves, tipo ardor ocular, hiperemia conjuntival o reacciones de hipersensibilidad.

10 En algunos casos, sin embargo, cuando los pacientes son tratados con dosis altas o durante períodos de tiempo prolongados, el uso de AINEs tópicos puede provocar complicaciones más serias, principalmente queratitis, adelgazamiento corneal, erosiones corneales, ulceraciones corneales y perforaciones corneales, como se describe, por ejemplo, en el artículo Guidera *et al. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Ophthalmology* 2001, 108 (5), p. 936-44.

15 A la vista de ello, resulta evidente que sería deseable disponer de estrategias terapéuticas alternativas al uso de los AINEs tópicos para el tratamiento del dolor y la inflamación ocular, que comportasen un menor riesgo para el paciente.

20 Otros fármacos descritos en el estado de la técnica para su uso tópico en el tratamiento del dolor oftálmico son, por ejemplo, los anestésicos locales, tales como tetracaína, procaína, benoxinato o proparacaína, sin embargo también estos productos están sujetos a ciertos riesgos, de manera que su uso repetido o prolongado se asocia a efectos dañinos para el epitelio corneal y en ocasiones pueden presentar efectos tóxicos más serios, como infiltración corneal, ulceración o incluso perforación corneal, como se describe en el artículo McGee *et al. Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. Review*. *Expert Opin. Drug Safety*, 2007, 6 (6), p. 637-640.

30 Alternativamente, también se ha descrito el uso de sustancias opiáceas para uso tópico ocular para el tratamiento local del dolor. Así por ejemplo, en el artículo Faktorovich *et al. Effect of topical 0.5% morphine on postoperative pain after photorefractive keratectomy*. *J. Refract. Surg.*, 2010, 26 (12), p. 934-41 se describe el uso de una composición oftálmica de morfina al 0,5% como analgésico en pacientes que habían sido sometidos a queratectomía fotorrefractiva (QFR).

35 En la solicitud internacional de patente WO-A-2011/136969 (publicada el 11-10-2012) preparaciones oftálmicas que comprenden opiáceos con tramadol, se revela que son utilizados junto con otros varios tratamientos oftálmicos para reducir el malestar provocado por ellos, o en combinación con polímeros lubricantes oftálmicos para el tratamiento del ojo seco, o para el tratamiento de otras condiciones oculares como la blefaritis, inflamación del ojo o inflamaciones y malestar postoperatorios.

40 Sin embargo, en un estudio posterior se observó que una solución oftálmica acuosa de morfina al 1% no demostró efectos analgésicos en el tratamiento del dolor de córnea en perros y gatos, según se describe en el artículo Thomson *et al. Preliminary investigations into the analgesic effects of topical ocular 1% morphine solution in dogs and cats*. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2013 Jul 6, doi: 10.1111/vaa. 12069.

50 Por otra parte, es de destacar que otros fármacos pertenecientes a familia de los opioides resultaron ineficaces por vía oftálmica. Así, el fentanilo, no mostró actividad como analgésico cuando se aplicó por vía ocular en pacientes con erosión de la córnea como consecuencia de una intervención quirúrgica, tal como se describe en el artículo Zóliner *et al. Topical fentanyl in a randomized, double blind study in patients with corneal damage*. *Clin. J. Pain*, 2008, 24 (8), p. 690-696.

5 Tampoco, el opioide semisintético nalbufina aplicado en forma de solución tópica al 1% demostró eficacia analgésica en un ensayo experimental realizado en conejos que presentaban ulceración de la córnea, tal como se describe en el artículo Ladino Silva *et al.* *Topical 1% nalbuphine on corneal sensitivity and epithelization after experimental lamellar keratectomy in rabbits*. *Ciência Rural*, 2012, 42 (4), p. 679-684.

10 En conclusión, pese a la sentida necesidad de encontrar una alternativa eficaz y segura para el tratamiento local del dolor y la inflamación ocular, actualmente el estado de la técnica no proporciona una solución adecuada a dicha problemática.

15 Así pues, persiste la necesidad de disponer de una composición para uso tópico oftálmico para el tratamiento de la inflamación y el dolor ocular, que sea estable y terapéuticamente eficaz, y que sea también segura y comporte un menor riesgo de efectos secundarios respecto a los medicamentos actualmente disponibles, en particular, a los AINEs.

Objeto de la invención

20 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oftálmica que comprende ibuprofeno y tramadol.

25 Forma también parte del objeto de la invención el uso de la composición farmacéutica oftálmica para el tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular.

Descripción detallada de la invención

30 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende:

35 a) ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,01 % (p/v) y 0,5% (p/v), preferiblemente comprendida entre 0,05 % (p/v) y 0,2 % (p/v), más preferiblemente comprendida entre 0,075 % (p/v) y 0,14 % (p/v), y aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/v); en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, donde la ratio molar entre ibuprofeno: arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1 ;1,2; y

40 b) tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 0,05 % (p/v) y 2 % (p/v), preferiblemente comprendida entre 0,075 % (p/v) y 1,5 % (p/v), y, aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente de 0,1 % (p/v) a 1,0 % (p/v).

45 Así, los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica para uso oftálmico que consiste en la combinación de ibuprofeno y tramadol como principios activos que, sorprendentemente, resulta altamente eficaz para el tratamiento del dolor y la inflamación ocular, y que tiene además la ventaja de no provocar los efectos adversos ya descritos, frecuentemente asociados a las formulaciones oculares de los AINEs.

Ibuprofeno

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

El ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos (comúnmente denominados AINEs) que presenta actividad analgésica, anti-pirética y anti-inflamatoria.

5 El ibuprofeno fue originalmente descrito en los años 60 en una familia de patentes de la empresa Boots Puré Drug Co Ltd (por ejemplo en la patente británica GB-A-971700, o en su equivalente norteamericana US3385886), y es actualmente un fármaco de uso frecuente, de manera que desde hace años se comercializan numerosas especialidades farmacéuticas basadas en ibuprofeno, principalmente para su administración oral, y ocasionalmente también para su administración por vía inyectable y por vía tópica transcutánea.

10 Es sabido 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).

15 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) de ibuprofeno en cualquier proporción, preferiblemente 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 (RS)-ibuprofeno.

20 El ibuprofeno se encuentra disponible comercialmente y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la solicitud de patente británica antes citada, GB-A-971700. La resolución del ibuprofeno en sus enantiómeros se describe, por ejemplo, en el artículo Brushan *et al.* *Resolution of enantiomers of ibuprofen by liquid chromatography: a review.* Biomed. Chromatogr., 1998, 12 (6), p309.

25 Se revela que el ibuprofeno puede estar en su forma ácida libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Entre las sales de ibuprofeno farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, la sal con arginina (o ibuprofeno arginato), la sal con lisina (o ibuprofeno lisinato), la sal con histidina, la sal sódica y la sal potásica.

30 Cuando el ibuprofeno está en forma de ibuprofeno arginato, la composición oftálmica según la invención puede prepararse a partir de ibuprofeno y arginina por separado y, en el medio acuoso de dicha composición, se forma sustancialmente el ibuprofeno arginato. Ello permite que el ibuprofeno y la arginina no estén en una relación molar estequiométrica fija 1:1 como ocurriría en el caso de usar la sal previamente preparada.

35 Así, dentro del marco de la presente invención, se usa el término ibuprofeno arginato, o bien ibuprofeno en forma de sal con arginina, para indicar que la composición de la invención contiene ibuprofeno juntamente con arginina, en cualquier relación molar.

40 Análogamente, las sales con lisina e histidina también se entienden en forma amplia, de manera que se usan dichos términos para indicar que la composición contiene ibuprofeno juntamente con lisina o histidina, respectivamente, en cualquier relación molar.

45 En la invención, el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, que se denomina habitualmente ibuprofeno arginato.

50 La relación molar entre ibuprofeno:arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2, más preferiblemente comprendida entre 1:1 y 1:1,2, y aún más preferiblemente comprendida entre 1:1,05 y 1:1,1.

En una realización alternativa de la invención, el ibuprofeno arginato se incorpora en forma la sal formada previamente (por tanto, con una relación molar 1:1).

Dicha sal puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente española ES435416.

5 La arginina, por su parte, 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.

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

Preferiblemente la concentración de ibuprofeno en la composición farmacéutica oftálmica de la invención está comprendida entre 0,01 % y 0,5 %, más preferiblemente comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, aún más preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 0,14 %, y aún más preferiblemente, el ibuprofeno está en una concentración de aproximadamente 0,1 %.

15 A lo largo de la presente descripción, las concentraciones de los componentes de la composición expresadas como tanto por ciento (%) se refieren siempre, a no ser que se diga lo contrario, al tanto por ciento expresado en peso/volumen, que puede simbolizarse como "% (p/v)", y que indican el peso de cada componente en gramos por cada 100 ml de composición.

20 Dentro del contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" antepuesto a un determinado valor, indica que se incluye un ligero margen de variación para el valor indicado, que se considera que es de más o menos un 5% de dicho valor.

25 A lo largo de la presente descripción, las concentraciones de ibuprofeno en la composición oftálmica de la invención, se refieren siempre a la concentración de ibuprofeno en su forma ácida, independientemente de que se use una sal de mismo, por ejemplo la sal con arginina, para la preparación de la composición.

30 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.

35 El tramadol es un fármaco perteneciente al grupo de los opioides, si bien su mecanismo de acción 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 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 *et al.* *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (1), p275-85.

45 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, con el término tramadol se incluye, en forma amplia, cualquiera de sus solvatos, polimorfos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y formas racémicas.

50 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 o ácido ftálico, entre otros. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

5 En una realización preferida de la invención, el tramadol está en forma de su sal hidrocloreto, o hidrocloreto de tramadol. Más preferiblemente, se encuentra en forma de hidrocloreto de tramadol, en forma racémica.

10 La concentración de tramadol en la composición farmacéutica oftálmica de la invención está comprendida preferiblemente entre 0,05 % y 2 %, más preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 1,5 %, y aún más preferiblemente en una concentración de aproximadamente de 0,1 % (p/v) a 1,0 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.

15 A lo largo de la presente descripción, las concentraciones de tramadol en la composición oftálmica de la invención, se refieren siempre a la concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol, independientemente de que se use el tramadol en forma de base libre o bien en forma de otra sal. Así por ejemplo, una concentración de tramadol del 1% expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol corresponde a una concentración de 0,878 % de tramadol como base libre, o una concentración de 1,079 % de acetato de tramadol, como el experto en la materia ya sabe calcular, en función de los pesos moleculares de dichas sustancias, según las cantidades equivalentes que contienen la misma cantidad de tramadol.

20 En una realización preferida de la invención, la concentración de tramadol está comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, más preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 0,14 % y aún más preferiblemente es de aproximadamente 0,1 %, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.

25 En otra realización preferida de la invención, la concentración de tramadol está comprendida entre 0,25 % y 1 %, más preferiblemente comprendida entre 0,40 % y 0,65 %, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 0,5 %, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.

30 En otra realización preferida de la invención, la concentración de tramadol está comprendida entre 0,5 % y 2 %, más preferiblemente comprendida entre 0,75 % y 1,35 %, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 1 %, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol.

Composiciones

40 En una realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

45 a) ibuprofeno en una concentración comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 0,14 %, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 %, , en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, en la que la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

50 b) tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración, expresada como concentración equivalente de hidrocloreto de tramadol, comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, preferiblemente comprendida entre 0,075 % 0,14 % y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 %.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

5 a) ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 0,14 %, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 %; en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

10 b) tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración, expresada como concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol, comprendida entre 0,25 % y 1 %, preferiblemente comprendida entre 0,40 % y 0,65 %, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 %.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

15 a) ibuprofeno en una concentración comprendida entre 0,05 % y 0,2 %, preferiblemente comprendida entre 0,075 % y 0,14 %, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 %; en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

20 b) tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración, expresada como concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol, comprendida entre 0,5 % y 2 %, preferiblemente comprendida entre 0,75 % y 1,35 %, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 1%.

25 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

30 a) ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/v); %, en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

35 b) tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol.

En otra realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

40 a) ibuprofeno en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/v); %, en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

45 b) tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de aproximadamente 0,5 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol.

En otra realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende:

50 a) ibuprofeno, en una concentración de aproximadamente 0,1 % (p/v); %, en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y

b) tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de aproximadamente 1,0 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocóloruro de tramadol.

5 En las composiciones de la invención, el tramadol está preferiblemente en forma de hidrocóloruro de tramadol, más preferiblemente como hidrocóloruro de tramadol en forma racémica.

10 Así mismo, el ibuprofeno está preferiblemente en forma de sal con arginina, según se definió anteriormente.

15 La composición farmacéutica oftálmica según la presente invención, se define como una composición destinada a su aplicación local en el ojo o zonas adyacentes, por ejemplo en los párpados.

Típicamente, la composición oftálmica según la presente invención es una composición acuosa.

20 Las características generales de dichas composiciones oftálmicas son bien conocidas para el experto en la materia. Así por ejemplo, en el capítulo "*Ophthalmic Preparations*", que corresponde al capítulo 43 del reconocido manual de tecnología farmacéutica "*Remington The Science and Practice of Pharmacy*", 20a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472], se describen en detalle las características, formulación, modo de uso y forma de preparación de dichas composiciones.

25 La composición oftálmica según la presente invención se administra de forma tópica sobre la superficie ojo, por ejemplo, en forma de gotas o por pulverización. Alternativamente, también puede administrarse por inyección subconjuntival o inyección retrobulbar, según se describe en el capítulo "*Ophthalmic Preparations*" antes citado.

30 Preferiblemente, la composición de la invención se administra de forma tópica sobre la superficie ocular, incluyendo tanto la administración directa sobre dicha superficie como su depósito en los bordes de los párpados, como ya es conocido por el experto en la materia y según se describe en el capítulo antes citado. Por ejemplo, la composición puede aplicarse mediante un gotero, instilándose en el saco conjuntival inferior, al que se accede tirando suavemente el párpado inferior hacia abajo formando un saco donde se deposita la gota.

35 Preferiblemente, la composición oftálmica según la presente invención es una formulación acuosa que puede estar en forma de solución o de suspensión. En la solución oftálmica todos los ingredientes se hallan completamente disueltos en el medio acuoso, mientras que la suspensión oftálmica es una dispersión en el vehículo acuoso de partículas finamente divididas del fármaco, relativamente insolubles.

40 Preferiblemente la composición oftálmica según la presente invención está en forma de solución.

45 La composición oftálmica de la invención puede contener opcionalmente otros ingredientes adicionales.

50 Como ya es conocido para el experto en la materia, las composiciones oftálmicas preferiblemente se ajustan a unos determinados valores de pH y de osmolalidad, en general próximos a los valores fisiológicos, de cara a minimizar las molestias y malestar en la zona ocular derivadas de su aplicación.

La composición según la presente invención tiene un pH preferiblemente comprendido entre 7,0 y 8,0, más preferiblemente comprendido entre 7,3 y 7,7, y más preferiblemente de aproximadamente 7,5.

5 Así, la composición contiene opcionalmente un agente para regular el pH que es oftálmicamente aceptable. Dichos agentes reguladores del pH son bien conocidos por el experto en la materia e incluyen, sin limitación, ácidos como el ácido clorhídrico, ácido acético o ácido cítrico; y bases como hidróxido sódico, fosfato sódico o citrato sódico. También puede
10 emplearse un sistema tamponante que sea aceptable para su aplicación oftálmica, para regular el pH en los valores requeridos, como son también bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, tampón acetato, tampón citrato, tampón fosfato, tampón borato o tampón bicarbonato, o sus mezclas.

15 También la osmolalidad de la composición debe ser adecuada a las características de tonicidad del ojo, para evitar malestar en la aplicación de la misma, de manera que preferiblemente es isotónica respecto al ojo, o bien ligeramente hipertónica o hipotónica.

20 La composición según la presente invención tiene preferiblemente una osmolalidad comprendida entre 280 mOsm/Kg y 350 mOsm/Kg, más preferiblemente comprendida entre 290 mOsm/Kg y 340 mOsm/Kg, aún más preferiblemente comprendida entre 300 mOsm/Kg y 320 mOsm/Kg, y aún más preferiblemente de aproximadamente 310 mOsm/Kg.

25 Así, la composición comprende opcionalmente un agente para regular la osmolalidad, o agente isotonizante, que se elige, por ejemplo, entre cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, manitol, glicerol, sorbitol, glucosa y sacarosa, y sus mezclas. Preferiblemente, el agente isotonizante es cloruro sódico.

30 En una realización preferida de la invención, la composición contiene cloruro sódico como agente isotonizante en una proporción comprendida entre 0,5 % y 1,5 %, más preferiblemente comprendida entre 0,75 % y 1,25 %.

35 Opcionalmente, la composición de la invención contiene un ingrediente conservante oftalmológicamente aceptable, especialmente cuando la composición se dispone en envases multidosis habituales, para evitar la contaminación de la composición una vez abierto el envase. En general, la presencia de un conservante no es necesaria cuando se emplean envases monodosis o envases multidosis que mantienen estéril su contenido.

40 Entre los conservantes adecuados para ser usados en la composición oftálmica según la presente invención están, por ejemplo, los compuestos de amonio cuaternario como el cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio; los compuestos organomercuriales como el nitrato de fenilmercurio, el acetato de fenilmercurio, el borato de fenilmercurio o timerosal; parabenos, como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes o fenoles sustituidos, como clorobutanol, alcohol fenético, o alcohol bencílico; u otros como clorhexidina, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato sódico, o propionato sódico; o sus
45 mezclas. Un conservante preferido es el cloruro de benzalconio.

Opcionalmente, la composición de la invención contiene un agente viscosizante, que tiene la función de aumentar la viscosidad de la composición, con lo que se consigue aumentar el tiempo de retención de los principios activos en el ojo, lo que a su vez puede favorecer su absorción. El agente viscosizante, por otra parte, también tiene posiblemente el efecto de disminuir la sedimentación de partículas en suspensión, para las composiciones que están en
50 forma de suspensión.

5 Entre los agentes viscosizantes adecuados para ser usados en las composiciones de la invención están, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carbómeros, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polioxietileno, un policarbófilo, ácido hialurónico o su sal sódica, o sus mezclas.

10 Opcionalmente, la composición de la invención comprende un agente quelante, por ejemplo, citrato sódico o sales de edetato, tales como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato trisódico, o edetato dipotásico, o sus mezclas.

Opcionalmente, la composición de la invención comprende un antioxidante. Entre los antioxidantes aptos para ser usados en la composición según la presente invención están, por ejemplo, bisulfito sódico, ácido ascórbico o acetilcisteína, o sus mezclas.

15 Así mismo, de forma opcional, la composición de la invención comprende un tensioactivo cuya función es, por ejemplo, la de incrementar la solubilidad de los principios activos, así como favorecer el contacto de los mismos con la superficie del ojo al disminuir la tensión superficial del líquido y favorecer su penetración.

20 Entre los tensioactivos aptos para ser usados en la composición de la invención están, por ejemplo, ásteres grasos de sorbitan polioxietilenado (polisorbatos), alquifenoles etoxilados, copolímeros en bloque de etilenglicol-propilenglicol, lecitinas, o fosfolípidos.

25 Se hace referencia aquí al reconocido manual sobre excipientes de uso farmacéutico, el "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*" de Rowe RC, Sheskey PJ y Quinn ME, sexta edición, 2009, donde pueden encontrarse las definiciones y características para los diferentes ingredientes mencionados.

30 Indicaciones terapéuticas

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oftálmica que comprende ibuprofeno en la forma de sal con arginina, y tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular.

35 En el marco de la presente invención, el término tratamiento incluye el tratamiento con finalidad terapéutica, es decir, encaminado a la eliminación, reducción, mejora o alivio de los síntomas cuando éstos ya se han manifestado, y también incluye el tratamiento con finalidad preventiva o profiláctica, es decir, encaminado a prevenir o retrasar la aparición de la inflamación y/o dolor ocular, o bien a disminuir su incidencia.

40 El tratamiento según el uso de la presente invención está indicado para ser aplicado a cualquier animal mamífero que precise dicho tratamiento, preferiblemente los seres humanos.

45 Así mismo, el dolor y/o inflamación ocular según el objeto de la presente invención se entiende en forma amplia, incluyendo tanto las afecciones del ojo propiamente dicho, incluyendo todas sus partes, entre ellas iris, cristalino, córnea, conjuntiva, esclerótica, coroides, retina, papila óptica, o humor vitreo; así como en las zonas circundantes, por ejemplo los párpados.

50 Por otra parte, la etiología de dicho dolor o inflamación puede ser diversa, por ejemplo, como respuesta a traumatismos o a cirugía ocular, o debida a procesos infecciosos, alergias, reacciones inmunológicas, o bien por otras causas, estando todas ellas incluidas en el ámbito de la presente invención.

Así, el uso que forma parte de la presente invención se refiere al tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular asociados a diversas enfermedades o estados patológicos, por ejemplo, de forma no limitante a los siguientes:

- 5 - estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular;
- estados inflamatorios de origen y localización diversa, como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana, blefaritis, uveítis, iridociclitis, uveítis intermedia, coriorretinitis, escleritis, episcleritis, retinitis, o queratitis, entre otros;
- 10 - síndrome de ojo seco;
- lesión ocular por traumatismo, quemadura, radiación, introducción de cuerpo extraño, o por contacto con agentes químicos;
- 15 - o uso de lentes de contacto.

En el marco de la presente invención, la cirugía ocular incluye cualquier técnica quirúrgica practicada sobre en el ojo, incluyendo por ejemplo, cirugía de cataratas, trasplante de córnea, 20 oculoplastia, o cualquier técnica de cirugía refractiva. Por su parte, la cirugía refractiva incluye técnicas como la queratotomía radial (QR), queratotomía astigmática (QA), querectomía fotorrefractiva (QFR), o queratomileusis *in situ* asistida con láser (QISACL), todas ellas incluidas en el ámbito de la presente invención. También se incluye dentro de los efectos inflamatorios y de dolor provocados por la cirugía ocular, de forma particular, el edema macular 25 tras cirugía de cataratas y la fotofobia tras cirugía ocular, especialmente la fotofobia tras cirugía refractiva.

En una realización particularmente preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular asociados a estados post-quirúrgicos tras 30 cirugía ocular.

En una realización aún más preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular asociados a estados post-quirúrgicos tras 35 cirugía de cataratas, queratotomía radial (QR), querectomía fotorrefractiva (QFR), o queratomileusis *in situ* asistida con láser (QISACL), incluyendo el edema macular tras cirugía de cataratas y la fotofobia tras queratotomía radial (QR), y fotofobia tras querectomía fotorrefractiva (PKR).

Los autores de la invención han constatado que las composiciones oftálmicas desarrolladas 40 resultan sorprendentemente efectivas en el tratamiento del dolor y de la inflamación ocular, y están sustancialmente libres de efectos adversos.

Así por ejemplo, se ensayó el efecto analgésico ocular de la composición de la invención en un 45 modelo experimental en ratones, basado en la inhibición del dolor ocular inducido por capsicina, según se describe en el artículo González *et al. Reduction of capsicin-induced ocular pain and neurogenic inflammation by calcium antagonists*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993, 34 (12), p3329-35. Las composiciones de la invención, con la combinación de ibuprofeno y tramadol, mostraron una elevada eficacia en dicho modelo, sin observarse efectos adversos apreciables.

50 Preparación de la composición de la invención

La composición acuosa para uso oftálmico según la presente invención se prepara por procedimientos habituales, que son bien conocidos para el experto en la materia, según se

describen, por ejemplo, en el capítulo "*Ophthalmic Formulations*" del manual "*Remington The Science and Practice of Pharmacy*", antes citado.

5 Así, uno de los requisitos que deben cumplir las composiciones oftálmicas es que deben ser estériles. Para la esterilización de las composiciones oftálmicas de la invención pueden emplearse diferentes técnicas, todas ellas bien conocidas por el experto en la materia, como por ejemplo, con vapor a alta presión a 121° C (en un autoclave), por filtración esterilizante, esterilización con óxido de etileno, o por radiación.

10 Preferiblemente, la composición oftálmica de la invención se esteriliza por filtración esterilizante y/o con vapor a alta presión a 121° C.

15 La composición acuosa de la invención puede prepararse con agua purificada, según las características especificadas en la Real Farmacopea Española, segunda edición, o con agua para inyección.

20 Así, la composición para uso oftálmico según la presente invención puede prepararse, por ejemplo, según un procedimiento que comprende la disolución o dispersión en agua purificada/para inyección de los ingredientes activos ibuprofeno, o una sal del mismo, y tramadol, o una sal del mismo, juntamente con otros posibles ingredientes opcionales, tales como un agente isotonzante, un agente conservante, un agente viscosizante, entre otros, tal como se ha descrito anteriormente, o una combinación de los mismos.

25 El pH de la composición se ajusta a un valor comprendido entre 7,0 y 8,0, añadiéndose si es necesario una solución acuosa de un ácido y/o una base.

30 Finalmente, si es necesario, se añade agua purificada/para inyección adicional hasta el volumen final requerido, y se comprueba así mismo que el valor de la osmolalidad está comprendida entre los valores recomendados, es decir, entre 280 mOsm/Kg y 350 mOsm/Kg. La solución obtenida se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración esterilizante.

35 Finalmente, la solución resultante se puede dosificar en envases multidosis o monodosis, adecuados para la administración oftálmica, como son bien conocidos por el experto en tecnología farmacéutica. Opcionalmente, dichos envases que contienen la composición de la invención, se esterilizan en un autoclave, por ejemplo, por tratamiento a 121° C durante aproximadamente 20 minutos.

40 La composición de la presente invención puede prepararse según procedimientos que no requieren el uso de atmósfera inerte, de manera que, opcionalmente, puede utilizarse nitrógeno u otro gas inerte exclusivamente para empujar la solución durante el proceso de filtración esterilizante.

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

Ejemplos

Ejemplo 1: Colirio al 0,1% de ibuprofeno y 0,1% de hidrocloreuro de tramadol

50 Se preparó una solución acuosa utilizando las proporciones que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad % /(p/v)
Ibuprofeno	0,100
Tramadol HCl	0,100
L-Arginina	0,089
NaCl	0,990
Agua purificada	c.s.p. 100ml

En un reactor se dispuso una parte del agua purificada, en una cantidad de aproximadamente el 75 % del 10 total. A continuación, bajo continua agitación, se añadieron consecutivamente L-arginina, hidrocloreto de tramadol, ibuprofeno y cloruro sódico hasta la total disolución.

5 A continuación se determinó el pH, que presentó un valor de 7,57, y se añadió el resto de agua purificada enrasando hasta el volumen final. La solución así obtenida se esterilizó por filtración mediante un filtro de 0,22 micras.

10 La solución presentaba una osmolalidad de 313 mOsm.

Ejemplo 2: Colirio al 0,1% de ibuprofeno y 0,5% de hidrocloreto de tramadol

15 Se preparó una solución acuosa utilizando las proporciones que se detallan en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad % /(p/v)
Ibuprofeno	0,100
Tramadol HCl	0,500
L-Arginina	0,089
NaCl	0,920
NaOH 0,01 M	1,732
Agua purificada	c.s.p. 100ml

20 Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, de manera que se disolvieron ibuprofeno, tramadol HCl, L-arginina y NaCl en agua purificada. Se determinó el pH y se ajustó hasta un valor de 7,54 con una solución de NaOH 0,01 M, y se añadió agua purificada enrasando hasta el volumen final. La osmolalidad final de la solución obtenida fue de 312 mOsm.

25 Ejemplo 3: Colirio al 0,1% de ibuprofeno y 1% de hidrocloreto de tramadol

Se preparó una solución acuosa utilizando las proporciones que se detallan en la siguiente tabla:

30

Ingrediente	Cantidad % /(p/v)
Ibuprofeno	0,100
Tramadol HCl	1,000
L-Arginina	0,089
NaCl	0,790
NaOH 0,01 M	6,114
Agua purificada	c.s.p. 100ml

Para la preparación de esta composición, se siguió un procedimiento análogo al seguido en los ejemplos 10 anteriores. En este caso también se ajustó el valor del pH con una solución de NaOH 0,01 M hasta un valor de 7,55. La osmolalidad final de la solución obtenida fue de 306 mOsm.

5

10

15

20

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende:
 - 5 a) ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración comprendida entre 0,01 % (p/v) y 0,5 % (p/v); en la que el ibuprofeno está en forma de sal con arginina, dónde la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1,2:1 y 1:1,2; y
 - 10 b) tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración, expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol, comprendida entre 0,05 % (p/v) y 2 % (p/v).
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por** que la concentración de
15 ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 0,05 % (p/v) y 0,2 % (p/v).
3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada por** que la concentración de tramadol,
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 0,05 % (p/v) y 0,2 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.
4. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada por** que la concentración de tramadol,
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 0,25 % (p/v) y 1 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.
5. Composición según la reivindicación 2. **caracterizada por** que la concentración de tramadol,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 0,5 % (p/v) y 2 % (p/v), expresada como concentración equivalente de hidrocloreuro de tramadol.
- 30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por** que la relación molar entre ibuprofeno : arginina está comprendida entre 1:1,05 y 1:1,1
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por** que el
35 tramadol está en forma de hidrocloreuro de tramadol.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por** que
40 comprende adicionalmente un agente isotonzante que se elige entre cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, manitol, glicerol, sorbitol, glucosa y sacarosa, y sus mezclas.
9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada por** que el agente isotonzante es
cloruro sódico.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada por** que tiene
45 un pH comprendido entre 7,0 y 8,0 y una osmolalidad comprendida entre 280 mOsm/Kg y 350 mOsm/Kg.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por** que
50 comprende un agente viscosizante que se elige entre carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carbómeros, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polioxi-etileno, y un policarbófilo, ácido hialurónico o su sal sódica, y sus mezclas.

12. Composición farmacéutica acuosa oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usarse en el tratamiento de la inflamación y/o el dolor ocular.
- 5 13. Composición farmacéutica oftálmica acuosa para su uso según la reivindicación 12, **caracterizada por** que la inflamación y/o el dolor ocular están asociados a:
- estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular; o
 - 10 - conjuntivitis alérgica, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana, blefaritis, uveítis, iridociclitis, uveítis 10 intermedia, coriorretinitis, escleritis, episcleritis, retinitis, o queratitis; o
 - síndrome de ojo seco;
 - 15 - lesión ocular por traumatismo, quemadura, radiación, introducción de cuerpo extraño, o por contacto con agentes químicos; o
 - uso de lentes de contacto.
- 20 14. - Composición farmacéutica oftálmica acuosa para su uso según la reivindicación 13, **caracterizada por** que la inflamación y/o el dolor ocular están asociados a estados post-quirúrgicos tras cirugía ocular.