

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 673**

21 Número de solicitud: 201800035

51 Int. Cl.:

**A61K 31/341** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**12.02.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**14.08.2019**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**13.11.2019**

Fecha de concesión:

**22.03.2021**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**29.03.2021**

73 Titular/es:

**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**

**SANTE SERNA, Luis**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Solución acuosa de ranitidina**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una solución acuosa de ranitidina, que está exenta de etanol, y la misma para uso en 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 glicerina y/o sorbitol, y un sistema conservante que le confiere una buena estabilidad a pesar de tener un contenido elevado de principio activo.

ES 2 722 673 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

## DESCRIPCIÓN

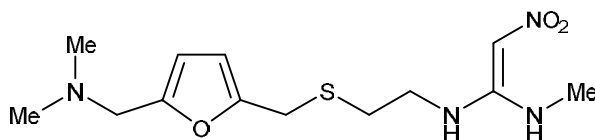
## SOLUCIÓN ACUOSA DE RANITIDINA

## 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.

## Estado de la técnica anterior

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



La ranitidina es un fármaco antagonista de los receptores de histamina H<sub>2</sub> que inhibe la secreción de ácido gástrico.

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 hidrocloreto de ranitidina fue descrito en la solicitud de patente británica GB-A-2084580.

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.

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.

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<sup>®</sup> Syrup, y también otras compañías comercializan especialidades genéricas equivalentes de ranitidina en forma de jarabe.

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

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.

5 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.

10 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.

15 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, 20 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.

25 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.

30 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 35 hidrocloreto de ranitidina.

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.

5 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.

10 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.

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.

15 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.

20 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. También se describen composiciones exentas de glicerina, polietilenglicol o alcoholes.

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.

30 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.

35 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20

### **Objeto de la invención**

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

25 Otro aspecto de la invención es dicha composición para uso en 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.

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

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

- a) entre el 0,5% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base;
- b) entre el 2,5% (p/v) y el 30% (p/v) de un edulcorante que es una mezcla de glicerina y sorbitol;
- 35 c) un sistema tamponante que es tampón fosfato;

- d) uno o más parabenos;
- e) un agente espesante que es hidroxipropilmetilcelulosa; y
- f) agua,

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.

5 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 en todo el rango, incluso con un contenido elevado de principio activo, a pesar de estar sustancialmente exenta de etanol. Dichas características la hacen apropiada para ser  
10 administrada incluso a niños menores de 3 años.

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  
15 organolépticas para su aceptación por el paciente pediátrico.

#### Definiciones

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  
20 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.

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  
25 valores adecuadamente, en base a los pesos moleculares de ambos compuestos.

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.

Los rangos de los componentes o magnitudes físicas expresados entre dos  
30 valores, incluyen los extremos de los mismos.

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.  
35 En cualquier caso, una composición sustancialmente exenta de etanol está caracterizada

porque el contenido de etanol en la misma no supera el 0,5% (p/v) de etanol, preferiblemente el 0,1% (p/v), y más preferiblemente el 0,05% (p/v).

5 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).

#### Hidrocloruro de ranitidina

10 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.

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 0,5% (p/v) y el 6% (p/v), más preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 5% (p/v), y aún más preferiblemente entre el 1,2% (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 1,5% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, esto es, está comprendido entre el 1,43% (p/v) y el 1,58% (p/v).

En otra 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).

#### Sistema edulcorante

30 La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende un sistema edulcorante que es una mezcla de glicerina y sorbitol.

35 El sorbitol puede emplearse en forma sólida o en forma de solución acuosa. Ambos son productos comercialmente disponibles. Una forma preferida de sorbitol es una solución acuosa no cristalizable a una concentración comprendida entre aproximadamente el 69% y aproximadamente el 72% (p/p).

El contenido de edulcorante en dicha solución de ranitidina está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 30% (p/v), preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 20% (p/v), y más preferiblemente entre el 10% (p/v) y el 15% (p/v).

5 Se describe también una solución que contiene únicamente glicerina como edulcorante. Por ejemplo, el contenido de glicerina está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v), preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), más preferiblemente entre el 10% (p/v) y el 15% (p/v), y aún más preferiblemente es el 15% (p/v).

10 Se describe también una solución que contiene únicamente sorbitol como edulcorante. Por ejemplo, el contenido de sorbitol está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v), más preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 10% (p/v) y el 15% (p/v), y aún más preferiblemente es el 15% (p/v).

15 La solución de la invención contiene una mezcla de sorbitol y glicerina como edulcorante. En una realización más preferida el contenido de sorbitol está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v), más preferiblemente entre el 3% (p/v) y el 15% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 4% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 4,5% (p/v) y el 6% (p/v), y aún más preferiblemente es el 5% (p/v), y el contenido de glicerina está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v), preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), aún más preferiblemente entre el 6% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 7% (p/v) y el 8% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 7,5% (p/v) y el 7,8% (p/v).

20

### Sistema conservante

La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende uno o más parabenos como sistema conservante.

25 Los parabenos son ésteres alquílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico, en particular metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno o butilparabeno. Preferiblemente el sistema conservante comprende una mezcla de propilparabeno y butilparabeno, y más preferiblemente el sistema conservante consiste en una mezcla de propilparabeno y butilparabeno. Dichos compuestos están disponibles comercialmente en forma ácida o en forma de sal, por ejemplo, sódica o potásica, de modo que pueden emplearse en cualquiera  
30 de estas presentaciones

La proporción en que se añaden dichos conservantes se ajustará en función del conservante o mezcla de conservantes particular empleada, según es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica.

35 A modo indicativo, el contenido de metilparabeno y etilparabeno se encuentra generalmente comprendido entre el 0,015% y el 0,3%, el contenido de propilparabeno está

generalmente comprendido entre el 0,001% y el 0,6%, y el contenido de butilparabeno se encuentra habitualmente comprendido entre 0,005% y 0,1%, expresados como porcentajes en peso/volumen (p/v).

5 La combinación de uno o más parabenos con el sistema edulcorante proporciona una buena estabilidad de la solución acuosa de ranitidina a pesar de tener una elevada concentración en principio activo y estar sustancialmente exenta de etanol. En particular, la combinación de propilparabeno y butilparabeno proporciona una buena estabilidad física, química y microbiológica a la solución de ranitidina a largo plazo.

#### 10 Sistema tamponante

La solución acuosa de ranitidina de la invención comprende un sistema tamponante que es tampón fosfato.

El tampón fosfato está formado por dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico.

15 Se describen también soluciones con tampón citrato, que está formado por ácido cítrico y citrato sódico.

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.

20 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*, 65<sup>th</sup> Edition, CRC-Press, 1984, página D-148 y ss., o en manuales de tecnología farmacéutica como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 2000, página 240 y ss.

El sistema tamponante de la invención es el tampón fosfato. En una más 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), y 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).

35 Se describen también soluciones con tampón citrato. Por ejemplo, una solución acuosa de ranitidina que comprende entre el 0,2% (p/v) y el 5% (p/v) de citrato sódico,

preferiblemente entre el 0,5% (p/v) y el 4% (p/v), y más preferiblemente entre el 0,6% (p/v) y el 3% (p/v), y entre el 0,001% (p/v) y el 0,1% (p/v) de ácido cítrico, preferiblemente entre el 0,005% (p/v) y el 0,05% (p/v), y más preferiblemente entre el 0,008% (p/v) y el 0,02% (p/v).

5 Espesante

La solución acuosa de la invención contiene un agente espesante para aumentar la viscosidad y facilitar la dosificación de la misma.

El agente espesante es hidroxipropilmetilcelulosa.

10 El contenido de espesante se encuentra comprendido entre el 0,5% (p/v) y el 5% (p/v).

En el caso de emplear hidroxipropilmetilcelulosa, la viscosidad obtenida al emplear entre el 0,5% (p/v) y el 5% (p/v) se encuentra comprendida entre aproximadamente 6 mPa.s y aproximadamente 100 mPa.s.

15 Otros componentes

La solución acuosa de ranitidina puede comprender otros componentes adicionales como, por ejemplo, saborizante, colorante, y mezcla de los mismos.

*Saborizante*

20 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,  
25 entre otros. Se emplean preferiblemente sustancias saborizantes solubles en agua.

Entre los saborizantes apropiados para ser empleados en la solución de ranitidina se encuentran también la sacarina sódica y el cloruro sódico.

30 En una realización preferida, la solución de la invención comprende además un agente saborizante, que comprende una combinación de un aceite esencial de origen vegetal o sintético, sacarina sódica y cloruro sódico.

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). El contenido de aceite esencial está comprendido entre el 0,01% (p/v) y el 0,1% (p/v), preferiblemente es aproximadamente el 0,7% (p/v); el contenido de sacarina está  
35 comprendido entre el 0,01% (p/v) y el 0,4% (p/v), preferiblemente es aproximadamente el

0,1% (p/v); y el contenido de cloruro sódico está comprendido entre el 0,03% (p/v) y el 1% (p/v), preferiblemente es aproximadamente el 0,5% (p/v).

*Colorante*

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

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).

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

- a) entre el 0,5% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base, más preferiblemente entre el 1% (p/v) y el 5% (p/v), y aún más preferiblemente entre el 1,2% (p/v) y el 4,5% (p/v);
- b) entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de sorbitol, más preferiblemente entre el 3% (p/v) y el 15% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 4% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 4,5% (p/v) y el 6% (p/v), y aún más preferiblemente es el 5% (p/v), y entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de glicerina, preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), aún más preferiblemente entre el 6% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 7% (p/v) y el 8% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 7,5% (p/v) y el 7,8% (p/v);
- c) un sistema tamponante seleccionado del grupo formado por tampón fosfato y tampón citrato;
- d) uno o más parabenos, preferiblemente una mezcla de propilparabeno y butilparabeno;
- y
- 25 e) agua,

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol. En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente espesante, preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa, y más preferiblemente entre un 0,5% (p/v) y un 5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización preferida, la solución acuosa comprende un agente espesante y un agente saborizante.

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

- a) entre el 1,2% (p/v) y el 4,5% (p/v); de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base;

- b) entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de sorbitol, más preferiblemente entre el 3% (p/v) y el 15% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 4% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 4,5% (p/v) y el 6% (p/v), y aún más preferiblemente es el 5% (p/v), y entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de glicerina, preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), aún más preferiblemente entre el 6% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 7% (p/v) y el 8% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 7,5% (p/v) y el 7,8% (p/v);
- c) un sistema tamponante seleccionado del grupo formado por tampón fosfato y tampón citrato;
- d) uno o más parabenos, preferiblemente una mezcla de propilparabeno y butilparabeno;
- y
- e) agua,

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol. En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente espesante, preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa, y más preferiblemente entre un 0,5% (p/v) y un 5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización preferida, la solución acuosa comprende un agente espesante y un agente saborizante.

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

- a) entre el 1,2% (p/v) y el 4,5% (p/v); de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base;
- b) entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de sorbitol, más preferiblemente entre el 3% (p/v) y el 15% (p/v), todavía más preferiblemente entre el 4% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 4,5% (p/v) y el 6% (p/v), y aún más preferiblemente es el 5% (p/v), y entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v) de glicerina, preferiblemente entre el 5% (p/v) y el 15% (p/v), aún más preferiblemente entre el 6% (p/v) y el 10% (p/v), aún más preferiblemente entre el 7% (p/v) y el 8% (p/v), y todavía más preferiblemente entre el 7,5% (p/v) y el 7,8% (p/v);
- c) un sistema tamponante seleccionado del grupo formado por tampón fosfato y tampón citrato;
- d) uno o más parabenos, preferiblemente una mezcla de propilparabeno y butilparabeno;
- y
- e) agua,

en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol. En una realización más preferida, la solución acuosa comprende además un agente espesante, preferiblemente,

hidroxipropilmetilcelulosa, y más preferiblemente entre un 0,5% (p/v) y un 5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización preferida, la solución acuosa comprende un agente espesante y un agente saborizante.

## 5 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.

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.

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.

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.

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 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 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.

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.

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.

Para pacientes pediátricos la dosis de ranitidina generalmente es 1 mg/kg cada 12 horas para los neonatos; está comprendida generalmente entre 1,5 y 2 mg/kg cada 8 horas para los recién nacidos a término (RNT); y generalmente es 0,5 mg/kg cada 12 horas para los recién nacidos pretérmino (RNPT).

En el caso de pacientes pediátricos a partir de un mes, para el tratamiento de la úlcera duodenal la dosis inicial diaria está preferiblemente comprendida entre 2 y 4 mg/kg cada 12 horas, y para el tratamiento del reflujo gastroesofágico entre 2 y 5 mg/kg cada 12 horas. Para el tratamiento de la úlcera duodenal la dosis de mantenimiento diaria preferiblemente está comprendida entre 2 y 4 mg/kg.

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.

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 un paciente pediátrico.

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.

A continuación, se proporcionan ejemplos, a modo ilustrativo de la presente invención, pero que no deben entenderse como limitantes de la misma.

## 5 Ejemplos

### Ejemplos 1-11.- Solución acuosa de hidrocloreuro de ranitidina

Se prepararon 250 ml de diferentes soluciones orales de ranitidina utilizando los componentes que se detallan en las Tablas I a III. Las soluciones de la Tabla I (1 a 4) son ejemplos de la invención, mientras que las soluciones de las Tablas II y III (5 a 11) son ejemplos de referencia:

TABLA I

<b>COMPONENTE/EJEMPLO</b>	<b>1</b> % (p/v)	<b>2</b> % (p/v)	<b>3</b> % (p/v)	<b>4</b> % (p/v)
Hidrocloreuro de ranitidina (como ranitidina)	4,464 (4,00)	1,68 (1,50)	4,464 (4,00)	1,68 (1,50)
Glicerina	5,00	5,00	8,00	7,00
Sorbitol	7,00	5,00	5,00	5,00
Propilparabeno	0,015	0,015	0,015	0,015
Butilparabeno	0,0075	0,0075	0,0075	0,0075
Dihidrógeno fosfato potásico	0,095	0,095	0,095	0,095
Hidrógeno fosfato disódico	0,35	0,35	0,35	0,35
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5	5,0	0,5	5,0
Saborizantes	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

c.s. = cantidad suficiente

c.s.p. = cantidad suficiente para

TABLA II

<b>COMPONENTE/EJEMPLO</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

15

ES 2 722 673 B2

	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)
Hidrocloruro de ranitidina (como ranitidina)	4,464 (4,00)	1,68 (1,50)	4,464 (4,00)	1,68 (1,50)
Glicerina	0	15,00	0,00	7,00
Sorbitol	10,00	0	15	0
Propilparabeno	0,015	0,015	0,015	0,015
Butilparabeno	0,0075	0,0075	0,0075	0,0075
Dihidrógeno fosfato potásico	0,095	0,095	0,095	0,095
Hidrógeno fosfato disódico	0,35	0,35	0,35	0,35
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5	5,0	0,5	5,0
Saborizantes	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

c.s. = cantidad suficiente

c.s.p. = cantidad suficiente para

TABLA III

<b>COMPONENTE/EJEMPLO</b>	<b>9</b> % (p/v)	<b>10</b> % (p/v)	<b>11</b> % (p/v)
Hidrocloruro de ranitidina (como ranitidina)	1,68 (1,50)	1,68 (1,50)	1,68 (1,50)
Glicerina	8,00	8,00	8,00
Sorbitol	5,00	5,00	5,00
Propilparabeno	0,015	0,015	0,015
Butilparabeno	0,0075	0,0075	0,0075
Ácido cítrico	0,001	0,001	0,001
Citrato sódico	0,7	1,3	2,9

Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5	0,5	0,5
Saborizantes	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. = cantidad suficiente

c.s.p. = cantidad suficiente para

Para la preparación de la composición se calentaron 100 mL de agua purificada a una temperatura de aproximadamente 70° C y se añadieron, en el siguiente orden, 5 dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno fosfato disódico, y los saborizantes (sacarina sódica y cloruro sódico). Se mantuvo la mezcla bajo agitación hasta la disolución completa de los componentes. Después, se añadieron el propilparabeno y el butilparabeno, y la mezcla se mantuvo bajo agitación hasta obtener una disolución. A continuación, se añadió lentamente y bajo agitación continua, la hidroxipropilmetilcelulosa hasta total dispersión, obteniéndose el 10 producto intermedio 1, que se dejó enfriar a una temperatura inferior a aproximadamente 30° C. En otro vaso, se disolvió el hidrocloreuro de ranitidina en agua purificada. A dicha solución se incorporó el aroma, se homogeneizó y se añadió sobre el producto intermedio 1, obteniéndose una solución a la que se añadió el glicerol y el sorbitol. La solución resultante se mantuvo bajo agitación hasta homogeneización completa.

15 Finalmente, esta solución se llevó a un volumen 250 mL con agua purificada obteniéndose la formulación de ranitidina de la invención.

En todos los ejemplos, la solución obtenida contenía 15 mg/ml o 40 mg/ml de ranitidina, y era transparente de un color amarillento.

La viscosidad de las soluciones obtenidas estaba comprendida entre 20 aproximadamente 6 mPa.s y aproximadamente 100 mPa.s, determinada en un viscosímetro Brookfield con la aguja TL5 y velocidad 50 rpm.

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.

25

#### Ejemplo 12.- Estabilidad de la solución acuosa de hidrocloreuro de ranitidina

Se prepararon tres lotes de 300 L de una solución de ranitidina substancialmente análoga a la de la composición descrita en el Ejemplo 4. Con dicha solución se llenaron en frascos de vidrio ámbar de 150 ml y 300 ml, tapados con un obturador de 30 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 IV:

TABLA IV

Estabilidad	Tiempo	Temperatura	Humedad relativa
Largo plazo (zonas climáticas I y II)	36 m	25° C ± 2° C	60% ± 5%
Largo plazo (zonas climáticas III y IVa), y, Estabilidad intermedia (zonas climáticas I y II)	36 m	30° C ± 2° C	65% ± 5%
Largo Plazo (zona climática IVb)	36 m	30° C ± 2° C	75% ± 5%
Acelerada	6 m	40° C ± 2° C	75% ± 5%

5 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.

Los parámetros que se evaluaron para determinar la estabilidad a largo plazo fueron los siguientes: aspecto, pH, análisis de ranitidina, análisis de parabenos (propilparabeno y butilparabeno), contenido de impurezas, y ensayo microbiológico.  
10

Se observó que tras 3 meses de almacenamiento de la solución de ranitidina en los envases finales (150 mL y 300 mL) en las condiciones estudiadas de la Tabla IV, la formulación 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  
15 contenidos de ranitidina, conservantes e impurezas se mantuvieron dentro de las especificaciones establecidas.

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

20 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 3 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  $65\% \pm 5\%$ . En ambos casos, el producto como granel cumplió con las especificaciones.

5 Al exponer la solución de ranitidina envasada en los envases de vidrio topacio (150 mL y 300 mL) al estudio de fotoestabilidad (1,2 millones de lux y una energía integrada UV de  $200 \text{ vatios/m}^2$ ), todos los parámetros cumplieron con las especificaciones establecidas. Por ello, se puede concluir que, en el envase original no se produce el deterioro de la solución de ranitidina.

10 La estabilidad en uso se llevó a cabo en frascos de vidrio ámbar de 300 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 30 días. Las condiciones de temperatura y humedad fueron las mencionadas en la Tabla IV para la estabilidad a largo plazo. 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 1 mes desde el primer uso.

15

## REIVINDICACIONES

- 1.- Solución acuosa de ranitidina caracterizada porque comprende:
- a) entre el 0,5% (p/v) y el 6% (p/v) de hidrocloreuro de ranitidina, expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base;
  - b) entre el 2,5% (p/v) y el 30% (p/v) de un edulcorante que es una mezcla de glicerina y sorbitol;
  - c) un sistema tamponante que es tampón fosfato;
  - d) uno o más parabenos;
  - e) un agente espesante que es hidroxipropilmetilcelulosa; y
  - f) agua,
- en donde la solución está sustancialmente exenta de etanol.
- 2.- Solución según la reivindicación 1, caracterizada porque el contenido de hidrocloreuro de ranitidina se encuentra comprendido entre el 1% (p/v) y el 5% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- 3.- Solución según la reivindicación 2, caracterizada porque el contenido de hidrocloreuro de ranitidina se encuentra comprendido entre el 1,2% (p/v) y el 4,5% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ranitidina base.
- 4.- Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de sorbitol está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v), y el contenido de glicerina está comprendido entre el 2,5% (p/v) y el 20% (p/v).
- 5.- Solución según la reivindicación 4, caracterizada porque el contenido de sorbitol está comprendido entre el 4,5% (p/v) y el 6% (p/v), y el contenido de glicerina está comprendido entre el 7% (p/v) y el 8% (p/v).
- 6.- Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el sistema conservante comprende una mezcla de propilparabeno y butilparabeno.
- 7.- 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.

8.- Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa está comprendido entre un 0,5% (p/v) y un 5% (p/v).

5

9.- Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además un agente saborizante.

10.- Solución según la reivindicación 9, caracterizada porque el agente saborizante comprende una combinación de un aceite esencial de origen vegetal o sintético, sacarina sódica y cloruro sódico.

11.- Solución según la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de aceite esencial está comprendido entre el 0,01% (p/v) y el 0,1% (p/v), el contenido de sacarina está comprendido entre el 0,01% (p/v) y el 0,4% (p/v), y el contenido de cloruro sódico está comprendido entre el 0,03% (p/v) y el 1% (p/v).

12.- Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 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.

20

13.- Solución según la reivindicación 12 para su uso en un paciente pediátrico.