



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 365 961**

② Número de solicitud: 201030479

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **30.03.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **14.10.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
14.10.2011

⑦ Solicitante/s:
FARMASIERRA MANUFACTURING, S.L.
Carretera de Irún, Km. 26,200
28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid, ES

⑦ Inventor/es: **Trives Lombardero, Carmen;**
Río Álvarez, Luis Alberto del;
Salazar Sánchez, Nuria;
Jáudenes Salazar, Eduardo;
Olleros Izard, Tomás y
Fernández de Gatta García, María Rosario

⑦ Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

⑤ Título: **Formulación farmacéutica a base de ibuprofeno y codeína de estabilidad mejorada.**

⑤ Resumen:

Formulación farmacéutica a base de ibuprofeno y codeína de estabilidad mejorada. La invención consiste en una nueva formulación farmacéutica en forma de comprimidos o similares que comprende un núcleo compuesto por una asociación de ibuprofeno y codeína como ingredientes activos, junto con un excipiente que incluye al menos un diluyente, un agente disgregante, un agente fluidificante y un lubricante que es estearil fumarato sódico. Dicho núcleo se recubre con una composición a base de uno o varios polímeros de diversos éteres de celulosa modificada y polímeros derivados de los ácidos acrílico y metacrílico, un plastificante y, un opacificante o de color y cualquiera de sus mezclas. Estas características hacen a los comprimidos de la invención más eficaces y seguros bajo la forma de preparados más estables, sin implicar este hecho una mayor complejidad tecnológica.

ES 2 365 961 A1

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica a base de ibuprofeno y codeína de estabilidad mejorada.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas a base de ibuprofeno y codeína como ingredientes activos, de estabilidad mejorada y efecto más seguro, a los procedimientos para preparar tales formulaciones, así como su uso en terapia. El campo técnico en el que se encuadra la presente invención es el de la industria farmacéutica y, en particular, el de la fabricación de medicamentos.

Estado de la técnica

La codeína, cuyo nombre químico es 7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metil-morfinan-6-ol, es un fármaco bien conocido por ser un analgésico opiáceo utilizado, normalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente, el fosfato, por lo regular en forma hidratada para el tratamiento o profilaxis de dolor, particularmente el dolor más severo.

El ibuprofeno, cuyo nombre químico es ácido 2(RS)-2-4-(2-metilpropilfenil) propiónico, es bien conocido como fármaco anti-inflamatorio no esteroídico (AINE). Tiene además, acción antipirética y analgésica, y de esta manera ha sido utilizado, ya sea en la forma del mismo ácido o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o profilaxis del dolor y de la inflamación, tal como en la artritis reumatoide, dolor de cabeza, neuralgia, dismenorrea, para reducir la adhesión de plaquetas y para dolor dental, entre otras afecciones. El ibuprofeno es un principio activo que requiere relativamente altas dosificaciones y su compresión a la hora de preparar formulaciones que contengan este principio activo está dificultada por sus malas características de fluidez y por su bajo punto de fusión.

La combinación de ibuprofeno y codeína se ha sugerido que tiene un efecto particularmente benéfico como analgésico, ya que la suma de la analgesia obtenida con la asociación de ambos principios activos es superior a la obtenida de manera independiente por cada uno de ellos. En la patente europea EP0388125 se describe el uso de dicha combinación en el tratamiento del dolor agudo, tal como dolor de cabeza y dental y en la patente europea EP0535841 se describe el uso de dicha combinación en el tratamiento del dolor crónico, como el sufrido en osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, tendinitis, y cáncer.

Uno de los problemas que presentan las formulaciones en forma de comprimidos o similares que comprenden ibuprofeno se produce durante la fase de compresión, debido al bajo punto de fusión que presenta dicho principio activo. El índice Merck (14ª edición MS&D, WhiteHouse Station, NJ, EEUU) precisa que el punto de fusión del ibuprofeno es de 70°C, lo que significa que en los procesos de compresión habituales en la industria farmacéutica, a velocidades de fabricación estándar de 150000 comprimidos/hora y con un esfuerzo de la máquina de unas 5 toneladas por cada comprimido durante un proceso de varias horas, se producen temperaturas cercanas o superiores a los 70°C (temperatura de fusión del ibuprofeno), por lo que trazas del citado fármaco se van fundiendo y pegando sobre la superficie de los punzones a lo largo del proceso de compresión, dando lugar a que el aspecto de los comprimidos vaya deformándose.

Otro problema que presentan estas formulaciones a base de ibuprofeno y codeína se produce durante su fase de almacenamiento, principalmente cuando se encuentran en forma de comprimidos, ya que con el paso del tiempo dichos comprimidos comienzan a decolorarse y a disgregarse. Por lo tanto, los problemas técnicos a solucionar en el campo de la fabricación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, es la producción de, por un lado comprimidos “blancos”, es decir aquellos en los que los ingredientes que los formen tengan una buena estabilidad del color y no se decoloren o amarillean con el paso del tiempo o por la temperatura, y que igualmente, no se disgreguen durante su fase de almacenamiento; y por otro lado, evitar la adherencia del ibuprofeno a los punzones durante la fase de compresión, que da lugar a comprimidos deformes.

El problema de la adherencia a los punzones durante la fase de compresión del ibuprofeno es abordado por Levina M y Rubinstein (Drug Dev. Ind. Pharm., 2002, 28:5, 495-514), aconsejando limitar el contenido en humedad al 3,5% durante la fase de compresión, ya que en el proceso de producción se detecta una resistencia hidrostática debida al exceso de humedad, lo que hace que se reduzcan las áreas de contacto y las fuerzas de adhesión entre las partículas, dificultando la compresión de las mismas y es por este motivo por lo que se recomienda la necesidad de granular. Por otro lado, Roberts *et al.* (J. Pharm. Pharmacol., 2004, 56:3, 299-305) analizan la influencia del lubricante estearato magnésico en la adherencia de una mezcla de ibuprofeno y lactosa a los punzones durante el proceso de compresión directa, poniendo en evidencia que el empleo de estearato magnésico por encima del 1% aumenta el fenómeno de adherencia a los mismos.

Este problema aumenta además, en el caso de comprimidos a base de pequeñas partículas de ibuprofeno cuando se requiere una dosis por comprimido alta (400 mg), frente a las dosis habitualmente empleadas en farmacopea (200 mg). La ventaja de fabricar comprimidos con dosis altas de ibuprofeno es facilitar la pauta de dosificación al ser necesario, por ejemplo, solo un comprimido diario, frente a los dos ó tres necesarios con las actuales dosis existentes en el mercado. Especialmente en pacientes con problemas de memoria, facilitar la pauta de prescripción es una ventaja adicional para su mejor tratamiento.

El problema de la síntesis de comprimidos “blancos” a base de ibuprofeno y codeína es tratado insuficientemente en la patente americana US4839176 donde se describe un método de granulación en húmedo para ibuprofeno y fosfato de codeína en comprimidos. Sin embargo, al haber un contacto de los principios activos con el agua se inicia y acelera el proceso degradativo de los principios activos. La patente europea EP0159852, utiliza un procedimiento alternativo para solucionar el problema, al mezclar los principios activos con un aglutinante y un diluyente pero evitando el contacto físico íntimo entre los principios activos durante el proceso de granulación por vía húmeda. La solución propuesta fue usar un proceso alternativo: mezclar uno de los ingredientes activos con un aglutinante y un agente de relleno; granular por vía húmeda la mezcla así producida en presencia de un disolvente; secar la mezcla granulada; tamizar la mezcla granulada; y homogeneizar la mezcla con uno o más de otros componentes farmacológicamente activos. No obstante, las desventajas asociadas con dicho proceso en varias etapas son evidentes por sí mismas, al aumentar la complejidad del proceso, el tiempo de fabricación, el número de etapas y de equipos necesarios, etc.

Otra solución alternativa al problema de la síntesis de comprimidos “blancos” se describe en la patentes europeas EP0220805 y EP0535841, que proponen una tableta bifásica en el primer caso y multifásica en el segundo, en la que cada principio activo se formula por separado en su fase respectiva, añadiendo preferentemente celulosa microcristalina como lubricante que facilita la compresión directa en la patente EP0220805 y celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio en la patente EP0535841, en cada una de dichas fases correspondientes a cada principio activo. La producción de estas formulaciones bifásicas o multifásicas, respectivamente, además de garantizar la estabilidad de los comprimidos producidos durante su almacenamiento, no perjudica su disponibilidad por parte del paciente que lo ingiere como parte de su tratamiento. Sin embargo, esta solución complica y encarece el proceso de fabricación de estos comprimidos al necesitar de etapas diferenciadas para formar cada fase de la tableta final.

La patente europea EP0274845 describe formulaciones de ibuprofeno y codeína que contienen ácido esteárico y niveles efectivos de los excipientes polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, carboximetil celulosa, croscarmelosa de sodio y especialmente glicolato sódico de almidón o mezcla de los mismos. Estas formulaciones se almacenaron a 50°C y se observaron regularmente para determinar la decoloración y el hinchamiento. Solo las composiciones que contenían carboximetilcelulosa de calcio dieron resultados satisfactorios y el resto de soluciones mostraron propiedades al almacenamiento insatisfactorias (pérdida de color, degradación, hinchamiento) en un periodo de 12 semanas. Esta patente puso de manifiesto los problemas producidos por el ácido esteárico/estearato en las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína como principios activos, que hasta entonces se creía necesario para conseguir una formulación satisfactoria. Por lo tanto, el único modo de evitar hasta esa fecha la presencia del ácido esteárico/estearato en las formulaciones, era emplear una formulación de varias fases. En cambio en la patente europea EP0777477 se describe una formulación monofásica que comprende ibuprofeno y codeína, que no incluye en su composición ácido esteárico/estearato y que además presenta los excipientes arriba mencionados. Como lubricante emplea un aceite vegetal hidrogenado, obteniendo resultados satisfactorios en cuanto a que los comprimidos permanecen “blancos” y estables en el tiempo y temperatura (3 meses a 40°C), pero a tiempos más largos y mayores temperaturas, los resultados dejan de ser satisfactorios.

Sin embargo, ninguna de la soluciones propuestas en el estado de la técnica, encaminadas a optimizar la estabilidad de los comprimidos de ibuprofeno y codeína durante su almacenamiento, soluciona un problema inherente al propio proceso de compresión, como es la tendencia de todas las formulaciones con lubricantes y otros excipientes como los propuestos en el estado de la técnica: aceite vegetal hidrogenado, sales insolubles de carboximetil celulosa o celulosa microcristalina, a presentar problemas de adhesión a los punzones, e incluso en las paredes de las matrices de la máquina de comprimir. Este problema disminuye el rendimiento del proceso de obtención de comprimidos al dañar los punzones de compresión y afectar a otras partes de la máquina de comprimir, de forma no deseada, así como provocar, en algunos casos, exfoliaciones en los comprimidos producidos (capping). Obviamente la resolución de los problemas de almacenamiento y capping anteriormente enunciados no puede ir en menoscabo de otros parámetros que hacen que la formulación sea aplicable de forma eficaz en terapia. Nos estamos refiriendo, por ejemplo, a que los excipientes que se utilicen para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento prolongado de los comprimidos, no deben retrasar, por ejemplo la disponibilidad de los principios activos, evitar posibles afecciones negativas de alguno de los excipientes seleccionado, etc.

La presente invención propone una nueva formulación monofásica a base de ibuprofeno y codeína, como principios activos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de comprimido y similares, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante, facilitando éste último el proceso de compresión de dichas formulaciones al evitar que se peguen los componentes de la formulación a los punzones de las máquinas de compresión. Adicionalmente, la presencia del lubricante estearil fumarato sódico en las formulaciones hace que, por ejemplo frente a formulaciones con el lubricante estearato magnésico, dichas formulaciones presenten una mejor compactación, durante la compresión, una mejor y más rápida disolución de los principios activos desde la forma farmacéutica en el organismo y una mejor estabilidad durante el almacenamiento, de las formulaciones. Además, el método de producción de dicha formulación es tecnológicamente más sencillo que los descritos en el estado de la técnica, al conseguir reducir el número de etapas en su proceso de producción. Las formulaciones de la invención son más estables que las descritas en el estado de la técnica, al evitarse la presencia de sustancias incompatibles en la preparación de las mismas, consiguiendo mantener intactas a lo largo del tiempo las propiedades físicas y farmacológicas de la formulación descrita en la invención, no empleándose como se ha mencionado, ingredientes que se declaran novedosamente incompatibles. Estas formulaciones son además, eficaces y seguras gracias a la consecución de una potencia más íntegra, que otras formu-

laciones a base de ibuprofeno y codeína descritas en el estado de la técnica, sin la presencia de concentraciones tóxicas de los ingredientes utilizados en la síntesis de las mismas. Con el término de potencia más integrada nos referimos a que un fármaco es tanto más potente que otro, cuanto menor sea la dosis administrada del mismo en comparación con el segundo para conseguirla misma acción terapéutica.

5 La presente invención resuelve, desde su origen, los problemas técnicos presentes en el estado de la técnica de las formulaciones que contienen ibuprofeno y codeína en forma de comprimidos o similares, al considerar la compatibilidad o incompatibilidad de los excipientes incluidos en dichas formulaciones, mediante estudios de estabilidad. La determinación de incompatibilidades entre los diferentes ingredientes de las formulaciones, proporciona la base
10 racional para seleccionar excipientes que sean compatibles con cada principio activo y establezcan así al futuro medicamento. Se debe asignar un nivel de riesgo relativo a cada excipiente dentro de su clase funcional y mediante el diseño de experimentos específicos, establecer formulaciones prototipo, por ejemplo, mezclas binarias de ingredientes a diversas relaciones con exposición a condiciones extremas. Así, la predicción racional de la estabilidad del futuro
15 producto desde la estructura química es posible cualitativamente pero cuantitativamente es todavía difícil puesto que existen demasiados factores afectando a la estabilidad del producto farmacéutico durante su ciclo de vida. Desarrollar una formulación estable requiere de una profunda investigación en la fase de preformulación con estudios térmicos o frente a diferentes condiciones de luz, presencia/ausencia de agua y fenómenos de oxidación, como los que se han llevado a cabo en la presente invención para el desarrollo de las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína en forma de comprimidos o similares descritas en la misma.

20 Por todo ello, la presente invención provee una formulación farmacéutica, a base de ibuprofeno y codeína como principios activos, mejorada, en cuanto a compresibilidad y compatibilidad de todos los ingredientes presentes en la misma, y de efecto más seguro, gracias a los estudios de compatibilidad realizados entre los principios activos y los excipientes utilizados en la síntesis de las mismas.

25 Descripción de la invención

Descripción breve de la invención

30 En la presente invención se describe una formulación farmacéutica monofásica a base de ibuprofeno y codeína (o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos), como principios activos, en forma de comprimidos o similares, en asociación con excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dichos excipientes al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante, siendo éste último estearil fumarato sódico, y el cual
35 facilitando la compresión de todos los ingredientes y evita el efecto de pegado en los punzones de las máquinas de compresión. La formulación descrita en la presente invención es tecnológicamente más sencilla de preparar, al disminuir el número de procesos y etapas necesarias para su producción, más estable a la par que eficaz y segura, al no emplear ingredientes que declaramos novedosamente incompatibles, fácilmente comprimible y más favorablemente recubrible que las descritas en el estado de la técnica. En la presente invención también se describen los métodos para preparar dichas composiciones, así como sus usos en terapia.

40 La formulación farmacéutica acorde a la presente invención es útil en el tratamiento del dolor asociado a condiciones médicas crónicas tales como osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artropatías seronegativas, bursitis, capsulitis del hombro, tenosinovitis o cáncer.

45 Las formulaciones de tipo comprimido y similares, a base de ibuprofeno y codeína deben cumplir los siguientes parámetros:

- Dureza adecuada del comprimido.
- 50 - Estabilidad durante el almacenamiento (que no amarillee y que no se disgregue, ni cemente).
- Grado de humedad adecuada para comprimir.
- Velocidad de disolución de cada principio activo acorde con los requisitos de farmacopea en vigor.
- 55 - Tiempo de disgregación del comprimido acorde con los requisitos de farmacopea en vigor.
- No interacción entre los principios activos y el resto de ingredientes de la formulación.

60 Para evitar el problema de pegado y de ausencia de estabilidad, sin perder de vista los parámetros que las formulaciones en forma de comprimidos o similares, a base de ibuprofeno y codeína deben cumplir, la presente invención utiliza la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido o DSC, para evitar incluir en la composición de dichas formulaciones de la invención aquellos ingredientes que mediante dicha técnica se declaran incompatibles. Los análisis que
65 se realizaron con DSC, en la presente invención, declaran la compatibilidad del ibuprofeno con el lubricante estearil fumarato sódico y la incompatibilidad del ibuprofeno con el lubricante estearato de magnesio. En cuanto a la codeína, la presente invención declara incompatible dicho principio activo con los disgregantes croscarmelosa y povidona, al oscurecerse con el tiempo las formulaciones que los contenían. La incorporación de estearil fumarato sódico a la

ES 2 365 961 A1

formulación de ibuprofeno y codeína en comprimidos o similares, no provocó retraso en la disgregación de los comprimidos durante su almacenamiento prolongado, ni afectó negativamente al resto de parámetros de la formulación anteriormente enumerados.

5 Los análisis de compresibilidad y disgregación de las formulaciones de ibuprofeno y codeína de la invención, según el diluyente y el disgregante utilizado, puso de manifiesto que los diluyentes preferentemente utilizados son manitol y almidón pregelatinizado y el disgregante glicolato sódico de almidón.

10 Es un objeto de la presente invención, por consiguiente, proporcionar una preparación estable en forma de comprimidos o similares, de la combinación de ibuprofeno y codeína (preferiblemente fosfato de codeína hemidrato) que resista condiciones de almacenamiento de los comprimidos de modo que no se decoloren, no se agrieten, expandan y que mantengan un nivel de disgregación y de disolución *in vitro* de los principios activos de acuerdo con lo exigido en la Farmacopea Europea, durante el período de validez establecido para el producto. La formulación obtenida mediante el método de la invención no presenta problemas de degradación ni del ibuprofeno ni de la codeína, reteniendo por 15 tanto su actividad terapéutica.

A efectos de la presente invención, se hacen constar los siguientes términos:

20 *Punto de eutexia*: es la máxima temperatura a la que puede producirse la mayor cristalización del solvente y soluto. También se define como la temperatura más baja a la cual puede fundir una mezcla de sólidos A y B, en la presente invención, ibuprofeno y codeína, con una composición fija.

25 *Punto de fusión*: es la temperatura a la cual el estado sólido y el estado líquido de una sustancia, coexisten en equilibrio térmico a la presión de 1 atmósfera.

Mezcla eutéctica: es la mezcla de un solvente y un soluto en la que, a presión constante, la adición de soluto ya no logra disminuir más el punto de fusión. Esto hace que la mezcla alcance el punto de congelación (en caso de líquidos, licuefacción) más baja posible y ambos se solidifiquen a esa temperatura (*temperatura eutéctica*).

30 *Efecto más seguro ó fármaco más seguro*: en la presente invención se define una formulación o fármaco de efecto más seguro como aquella o aquel que no produce efectos adversos que van asociados a los principios activos y/o excipientes que componen la formulación. Estos efectos secundarios pueden ser entre otros, náuseas, intolerancia gástrica, jaquecas, insomnio, etc.

35 *Potencia de un fármaco*: en la presente invención se define como la cantidad o dosis administrada de un fármaco o formulación y la acción que produce. Así una formulación o fármaco es tanto más potente que otro, cuanto menor sea la dosis administrada en comparación con el segundo para conseguir la misma acción.

40 *Formulación monofásica*: aquella formulación que comprende la incorporación de los principios activos de los que se compone en un comprimido único.

Formulación bifásica: aquella formulación que se compone de dos partes diferenciadas.

45 *Eficacia de la formulación*: hace referencia al efecto máximo que ese fármaco es capaz de alcanzar. Un fármaco será más eficaz que otro si consigue un mayor efecto máximo. La eficacia está relacionada también con el mecanismo de la liberación del o de los principios activos, ya sea de manera lenta, o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido blanco, evitar daños al paciente por interacción química, solubilizar sustancias insolubles, mejorar sabores, mejorar aspecto, etc.

50 *Tecnológicamente más sencilla*: se refiere a aquellas formulaciones que requieren un menor número de etapas en el procedimiento de su síntesis, sin implicar mayor complejidad tecnológica.

55 *Comprimido*: es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulado en tamaño y forma para un adecuado uso. Tiene grandes cualidades de almacenamiento y seguridad de dosis para el uso del paciente. Se distinguen varios tipos de comprimidos o similares, tales como: comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, de capas múltiples, grageas, cápsulas, píldoras, tabletas, etc.

60 *Concentración terapéutica eficaz*: es la concentración mínima efectiva, por encima de la cuál un fármaco inicia su efecto terapéutico.

Ingredientes tóxicos: son aquellos ingredientes que componen una formulación o fármaco y que cuando se liberan en el organismo producen efectos secundarios adversos.

65 *Funciones extragranulares*: son las funciones que ejercen diferentes ingredientes que se incorporan a unos gránulos fabricados previamente.

Descripción de las figuras

Figura 1. *Análisis de la estabilidad de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (en forma de fosfato) junto con diferentes lubricantes.* La figura muestra el grado de pérdida del aspecto original de diferentes formulaciones a base ibuprofeno y codeína pero que se diferencian en los lubricantes que se han utilizado en su proceso de síntesis, según se detalla:

Composición de las fórmulas	(1)	(2)	(3)	(4)
Ibuprofeno	59,7%	59,7 %	59,7 %	59,7 %
Fosfato de codeína ½ H ₂ O	4,5 %	4,5 %	4,5 %	4,5 %
Manitol	18,1 %	18,1 %	18,1 %	18,1 %
Almidón pregelatinizado	15,7 %	15,7 %	15,7 %	15,7 %
Estearil fumarato sódico	2,0 %	---	---	---
Estearato magnésico	---	2,0 %	---	1,0 %
Acido esteárico			2,0 %	1,0 %
TOTAL	100 %	100 %	100 %	100 %

El porcentaje de pérdida del aspecto original se ha estudiado a lo largo de 1 mes a una temperatura de 40°C y un 75% de humedad relativa. En la gráfica se muestra el grado de pérdida del aspecto original, en forma de porcentaje (eje Y) de las formulaciones estudiadas.

Figura 2. *Termograma del ibuprofeno y del estearil fumarato sódico.* La gráfica pone de manifiesto la no incompatibilidad térmica de la mezcla a partes iguales de ambos compuestos. Como se aprecia en la gráfica no desaparece ni el pico correspondiente al ibuprofeno (68.96°C), ni los picos correspondientes al estearil fumarato sódico (92,76 y 115.22°C), por lo tanto no presentan incompatibilidad física alguna para la mezcla de ambos. En el eje X se representa la temperatura expresada en °C y en el eje Y el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

Figura 3. *Termograma del ibuprofeno.* La figura muestra el pico de temperatura característico del ibuprofeno aproximadamente a unos 74°C. En el eje X se representa la temperatura expresada en °C y en el eje Y el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

Figura 4. *Termograma del Estearato de magnesio.* La figura muestra los picos de temperatura característicos del estearato de magnesio aproximadamente a unos 54°C, 111°C y 185°C. En el eje X se representa la temperatura expresada en °C y en el eje Y el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

Figura 5. *Termograma del ibuprofeno y el Estearato de magnesio.* Como se puede apreciar en la gráfica existe incompatibilidad térmica entre el ibuprofeno y el estearato de magnesio por desaparición física del pico característico del ibuprofeno a los 74°C. En el eje X se representa la temperatura expresada en °C y en el eje Y el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

Figura 6. *Termograma del Estearil fumarato sódico.* La figura muestra los picos de temperatura característicos del estearil fumarato sódico aproximadamente a unos 121°C y 197°C. En el eje X se representa la temperatura expresada en °C y en el eje Y el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

Figura 7. *Análisis visual de incompatibilidad en mezclas de codeína (como fosfato hemihidrato) con los disgregantes povidona (A) y croscarmelosa sódica (B) sometidas durante 6 meses a 40°C y con un 0% o un 75% de humedad relativa.* En las fotografías se aprecia un oscurecimiento de las mezclas con povidona y con croscarmelosa sódica, lo que implica incompatibilidad con los citados dos excipientes.

Figura 8. *Análisis de compresibilidad de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de diluyente utilizado en la preparación de las mismas.* La gráfica muestra la compresibilidad de tres formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes diluyentes añadidos en un 50% sobre el peso final de la formulación: manitol (◆), lactosa (■) y celulosa microcristalina PH101 (Δ). En el eje X se representa la fuerza de compresión expresada en KiloNewton(KN) y en el eje Y la fuerza de rotura expresada en newton (N).

Figura 9. *Análisis de disgregación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de diluyente utilizado en la preparación de las mismas.* La gráfica muestra la disgregación de tres formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes diluyentes añadidos en un 50% sobre el peso final de la formulación: manitol (◆), lactosa (■) y celulosa microcristalina PH101 (Δ). En el eje X se representa la fuerza de rotura (N) y en el eje Y el tiempo de disgregación RFE (Real Farmacoepa Española) expresado en segundos.

Figura 10. *Análisis de compresibilidad de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de disgregante utilizado en la preparación de las mismas.* La gráfica muestra la compresibilidad de cuatro formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes disgregantes añadidos en un 10% sobre el peso final de la formulación: almidón glicolato (1), crospovidona (2), almidón pregelatinizado (3) y almidón de maíz (4). En el eje Y se representa la fuerza de rotura expresada en newton (N).

Figura 11. *Análisis de disgregación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de disgregante utilizado en la preparación de las mismas.* La gráfica muestra la disgregación de cuatro formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes disgregantes añadidos en un 10% sobre el peso final de la formulación: almidón glicolato (1), crospovidona (2), almidón pregelatinizado (3) y almidón de maíz (4). En el eje Y se representa el tiempo de disgregación expresado en segundos.

Figura 12. *Análisis de la estabilidad de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (en forma de fosfato) según su acabado o recubrimiento.* Se ha analizado la estabilidad de las diferentes formulaciones durante un periodo de 6 meses a una temperatura de 40°C y con un 75% de humedad relativa. La formulación 1 no lleva recubrimiento, la formulación 2 lleva un recubrimiento de coloración azul (Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 1034 blue), la formulación 3 lleva un recubrimiento de color blanco (cualquier tipo de recubrimiento en ausencia de Sepisperse® dry) y la formulación 4 lleva un recubrimiento de color amarillo (Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 3024 yellow). En el eje Y se representa el grado de cambio de color expresado como porcentaje.

Figura 13. *Análisis de compactabilidad de diferentes fórmulas de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de procedimiento de compresión al que son sometidas.* La formulación 1 fue sometida al procedimiento de compresión directa. La formulación 2 fue sometida al procedimiento de granulación por vía seca y la composición 3 fue sometida al procedimiento de granulación por vía húmeda. En el eje Y se representa la fuerza de rotura expresada en newton (N).

Figura 14. *Análisis de la potencia de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) a lo largo del tiempo.* En la gráfica se muestra el análisis de la potencia, expresada como el porcentaje de riqueza en ibuprofeno/codeína fosfato (Eje Y), de 3 formulaciones diferentes de ibuprofeno y codeína almacenadas durante 30 meses a 25°C y con un 60% de humedad relativa. El símbolo ◆ se corresponde con la formulación sintetizada de acuerdo al ejemplo 4. El símbolo ■ se corresponde con la formulación del ejemplo 4 pero sin lubricante (estearil fumarato sódico). El símbolo Δ se corresponde con la formulación del ejemplo 4 pero en el que se ha cambiado el lubricante de dicha formulación por estearato de magnesio. En el eje X se representa el tiempo expresado en meses. En el eje Y se representa en forma de porcentaje el grado de riqueza de la composición (ibuprofeno/codeína fosfato).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos o similares, que comprenden una combinación de ibuprofeno y codeína (o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables), en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos, un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante, caracterizada porque el lubricante es estearil fumarato sódico. La formulación de la invención es tecnológicamente más sencilla, al disminuir el número de etapas y procesos necesarios para su producción sin implicar mayor complejidad tecnológica y con una mejor eficacia, seguridad y estabilidad, al no incluir excipientes que se declaran incompatibles con los principios activos de la formulación (demostrado mediante las técnicas de DSC), que las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína descritas en el estado de la técnica. La presente invención también describen los métodos para preparar dichas formulaciones y el uso de las mismas en terapia.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas de uso habitual en la técnica. Así para ibuprofeno son habituales las sales sódicas o las de lisina. En el caso de codeína, las sales incluyen al clorhidrato, sulfato y, más preferiblemente, fosfato. La combinación preferida emplea la forma ácida de ibuprofeno, y el fosfato de codeína. Se debe tener en cuenta que el fosfato de codeína se encuentra bajo la forma de hemidrato.

Para la administración oral, el medicamento se ha de ingerir en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, grageas, tabletas y polvos granulados o sin granular.

El ibuprofeno y la codeína pueden estar presentes por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable anteriormente citada en cualquier cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo el ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente a una dosis unitaria de 250 a 700 mg (expresado en peso del ácido libre) de ibuprofeno, preferentemente 400 mg, y la codeína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede estar presente a una dosis unitaria de de 20 a 40 mg (expresado en peso de la base libre anhidra) de codeína, preferentemente 30 mg en forma de codeína fosfato hemidrato.

ES 2 365 961 A1

5 Las formulaciones se administran de manera que no se supere la dosis máxima diaria recomendada en humanos para ninguno de los dos principios activos. Todas las cantidades de ingredientes o pesos de los componentes dados en la presente invención, están sometidos a las tolerancias usuales farmacéuticamente aceptables. Dichas tolerancias se aceptan para que sean $\pm 5\%$. Por ejemplo, las cantidades preferidas de ibuprofeno o de codeína varían de 95-105% de las cifras especificadas.

10 Así, el primer objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica en forma de comprimido o similar que comprende ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y codeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante caracterizada porque el lubricante es estearil fumarato sódico.

15 En una realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el diluyente se añade preferentemente a una concentración de entre el 10-50% p/p sobre el peso total de la formulación y se selecciona preferentemente entre lactosa, celulosa monocristalina, sorbitol, manitol almidón pregelatinizado y diversos fosfatos de calcio, o mezcla de los mismos; siendo preferentemente utilizados el manitol y el almidón pregelatinizado. El manitol se utiliza preferentemente a una concentración del 20% p/p sobre el peso total de la formulación y el almidón pregelatinizado se utiliza preferentemente a una concentración del 10% sobre el peso total de la formulación.

20 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el disgregante se añade preferentemente a una concentración de entre el 2-20% p/p sobre el peso total de la formulación y se selecciona preferentemente entre crospovidona, polivinilpovidona insoluble y almidón glicolato sódico, o mezcla de los mismos, utilizándose preferentemente almidón glicolato sódico.

25 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el fluidificante se añade a una concentración preferentemente de entre el 0.1-1% p/p sobre el peso total de la formulación y se selecciona preferentemente entre talco y sílice coloidal anhidra o mezcla de los mismos.

30 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el estearil fumarato sódico se añade preferentemente a una concentración $\geq 2\%$ sobre el peso de la formulación.

En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque está exenta de povidona y croscarmelosa sódica.

35 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque consiste en un núcleo que comprende ibuprofeno y codeína o una de sus sales en combinación con al menos un diluyente, un disgregante, un diluyente y estearil fumarato sódico como lubricante, recubierto por un recubrimiento pelicular.

40 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el recubrimiento pelicular esta formado preferentemente por al menos un polímero formador de la película, un agente plastificante y un agente opacificante o de color, o mezclas de los mismos. El recubrimiento pelicular supone un incremento en el peso de la formulación preferentemente entre el 1-5% p/p sobre el peso total de la formulación, más preferentemente un incremento del 3% p/p.

45 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque los polímeros formadores de película se seleccionan preferentemente entre éteres de celulosa modificada y derivados de ácidos acrílico y metacrílicos, utilizándose preferentemente éteres de celulosa modificada, tales como hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

50 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el agente plastificante se encuentra preferentemente a una relación con el agente formador de película de 1/4 a 1/8, siendo preferentemente esa relación de 1/6 y se selecciona preferentemente entre macrogol 4000, macrogol 6000 o citrato de dietilo.

55 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el agente opacificante o de color se encuentra preferentemente a una relación con el agente formador de película de 1/1 a 1/4, siendo preferentemente dióxido de titanio y a una relación preferentemente de 1/3 y se selecciona entre o diferentes opacificantes comerciales.

60 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque comprende una concentración preferentemente de 250 mg a 750 mg de ibuprofeno, más preferentemente 400 mg y una concentración preferentemente de 20 mg a 40 mg de codeína como fosfato de hemidrato, más preferentemente 30 mg, por unidad de dosificación.

65 En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el se presenta en forma preferentemente de comprimidos o similares, siendo los comprimidos preferentemente comprimidos monofásicos y monofásicos recubiertos.

ES 2 365 961 A1

En otra realización preferida la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque los excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente manitol, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal anhidra y estearil fumarato sódico.

5 Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de la formulación farmacéutica descrita anteriormente en el tratamiento o profilaxis del dolor agudo y crónico o inflamación, preferentemente del dolor de cabeza, neuralgia, dismenorrea, dolor dental, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis del hombro, tendinitis y dolor asociado al cáncer.

10 Otro objeto de la presente invención se refiere al método de tratamiento o profilaxis del dolor agudo y crónico o inflamación que consiste en la administración oral a un paciente de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 20.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere al procedimiento de preparación de la formulación descrita anteriormente caracterizado porque puede seleccionarse entre compresión directa y granulación seca, utilizándose preferentemente el método de granulación seca.

En una realización preferida el procedimiento de compresión directa consiste en:

20 Fase de premezcla:

a) Pulverización y tamización de la codeína.

25 b) Tamización del ibuprofeno junto con los excipientes, a excepción del lubricante, a través de un tamiz de luz de malla apropiado.

Fase de mezcla:

30 a) Mezclar la codeína pulverizada y tamizada en el paso anterior junto con el resto de ingredientes, ibuprofeno y excipientes, a excepción del lubricante, en un mezclador apropiado.

b) Añadir el lubricante.

35

Fase de compresión: comprimir la mezcla obtenida en el paso anterior en una máquina rotatoria.

40 Y además opcionalmente los núcleos de comprimidos de la etapa anterior pueden recubrirse mediante la aplicación en forma preferentemente de aerosol de una suspensión preferentemente acuosa.

En otra realización preferida el procedimiento de granulación en seco consiste en:

45 Fase de compactación: Mezclar el ibuprofeno con un disgregante y someterlos a una presión adecuada para su compactación obteniéndose briquetas.

Fase de regularización: Someter a las briquetas obtenidas en el paso anterior a un procedimiento de regularización en una máquina reguladora hasta obtener ibuprofeno granulado.

50 Fase de premezcla: Añadir la codeína y el resto de excipientes, a excepción del lubricante, al ibuprofeno granulado obtenido en la fase de regularización y proceder a su tamización.

Fase de mezcla: Añadir el lubricante a la mezcla obtenida en la fase de premezcla.

55 Fase de compresión: Comprimir la mezcla obtenida en la fase de mezcla en una máquina de compresión.

Y además opcionalmente los núcleos de comprimidos de la etapa anterior pueden recubrirse mediante la aplicación en forma preferentemente de aerosol de una suspensión preferentemente acuosa.

60

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, y ponen de manifiesto una composición cuantitativa y cualitativa preferida de la invención y los ensayos satisfactorios medidos acerca de los parámetros de estabilidad del comprimido y de perfil de disolución de los principios activos, ibuprofeno y codeína, contenidos en la formulación. Los ejemplos no deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención y otros procedimientos serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

65

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Detección de incompatibilidades entre los ingredientes*

Para la detección de incompatibilidades entre los principios activos y los excipientes que formarán parte de la formulación descrita en la presente invención, se realizan diversas mezclas binarias de los fármacos con diferentes excipientes empleados comúnmente en el estado de la técnica, para observar visualmente el color o analizar mediante ensayos específicos la modificación de sus propiedades térmicas mediante la técnica DSC cuando se mezclan dichos ingredientes, y así conocer qué excipientes son incompatibles con los principios activos de la presente invención. Los excipientes y principios activos que presenten interacción química, serán aquellos en cuya mezcla se origina al menos un color diferente al original o bien se produzca un cambio en los puntos de fusión o de eutexia de las dos especies de partida, en ambos casos por aparición de una especie química nueva de propiedades distintas.

1.- *Ibuprofeno*

En la presente invención se ha puesto de manifiesto sorprendentemente que, cuando en la fase de compresión se añade como lubricante estearil fumarato sódico a la mezcla de ibuprofeno y codeína, se obtienen resultados muy satisfactorios en cuanto a que los comprimidos permanecen blancos y estables en el tiempo a la temperatura ensayada (1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa), en contraste con otras formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, pero que contienen lubricantes de naturaleza grasa (estearato magnésico, ácido esteárico y mezcla de ambos), como se muestra en la Figura 1. Por lo tanto, y al contrario de lo que se sugiere en el estado de la técnica, es posible preparar una formulación monofásica sin usar ácido esteárico/estearato, que sea, directamente compresible y que supere los problemas de estabilidad y almacenamiento previamente asociados con la presencia de ácido esteárico/estearato en las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, así incluyendo como lubricante, estearil fumarato sódico, se solucionan los problemas de compresión y almacenamiento descritos anteriormente.

Para la detección térmica de posibles incompatibilidades entre los ingredientes de la formulación farmacéutica descrita en la presente invención se ha empleado la técnica llamada de Calorimetría Diferencial de Barrido o DSC. Así, por medio del empleo de un Calorímetro Diferencial de Barrido, DSC-7 (Perkin-Elmer, USA) a una velocidad de calentamiento de las muestras de 5°C/min, se mide la cantidad de energía o entalpía que se necesita para mantener la muestra a la misma temperatura que la de referencia y eso a cada una de las temperaturas de ensayo. Si no se producen cambios físicos o químicos en la muestra, no varía sensiblemente la temperatura ni se consume energía para mantener una isoterma. Sin embargo, cuando se producen cambios de fase, la energía isotérmica requerida se registra como una señal eléctrica generada por unos termopares. Se entiende que se produce cambio de fase (o aparición de incompatibilidad) si el valor de temperatura esperado varía por encima del entorno considerado de un 10% con respecto a su original. Dicho error se arrastra del producido típicamente en las medidas analíticas ($\pm 5\%$, habitual en términos de reproducibilidad), la incertidumbre de calibración del equipo ($\pm 1\%$), la precisión de la micromezcla de ingredientes conseguida ($\pm 3\%$), y las velocidades de calentamiento rápidas ($\pm 1\%$ para calefacción $>1^\circ\text{C}/\text{min}$). La DSC es utilizada ampliamente en la industria como instrumento de control de calidad debido a su aplicabilidad en valorar la pureza de las muestras y para estudiar el curado de los polímeros. Mediante dicha técnica se ha observado que la mezcla de ibuprofeno con uno de los lubricantes más utilizados en el estado de la técnica como es el estearato magnésico (Figura 5), hace que el punto de fusión del ibuprofeno disminuya de 74°C (Figura 3) a 54,4°C, debido a la formación de una mezcla eutéctica incompatible. Dicho hecho se comprueba fácilmente a partir del termograma binario de ibuprofeno (Figura 3) en donde se aprecia un pico característico de ibuprofeno a 74,12°C (135,6 J/g) que se corresponde con su punto de fusión (75-78°C) y otro muy poco definido (125-270°C aproximadamente) de productos de su descomposición; y de estearato magnésico (Figura 4) con un pico a 69,6°C (45,4 J/g) atribuible a ácido esteárico, otro a 116,9°C (96,50 J/g) como estearato magnésico, y otro a 185,9°C (46,72 J/g) de palmitato de magnesio ya que bajo la denominación comercial de estearato magnésico se suele encontrar una mezcla compuesta principalmente por estearato y palmitato de magnesio. En la mezcla simple física a partes iguales de ibuprofeno y estearato magnésico (Figura 5), se aprecia un primer pico con un máximo a 54,4°C por formación de un eutéctico de ibuprofeno con ácido esteárico como una sustancia nueva con mayor facilidad de pegarse en procesos productivos a los punzones de las máquinas de comprimir. El resto de los picos, aunque adelantados, se corresponden con la fusión de estearato magnésico (97,6°C/18,4 J/g), palmitato magnésico (173,3°C/107,1 J/g) y productos de la descomposición térmica de ibuprofeno.

Sin embargo, se comprueba a partir del termograma de estearil fumarato sódico (Figura 6), definido en su termograma por la aparición de un pico a 121,99°C/253,5 J/g y otro de uno de sus subproductos a 197,35°C/18,9 J/g que en el estudio de una mezcla a partes iguales con ibuprofeno (Figura 2), no se presenta incompatibilidad física alguna para ibuprofeno dándose a entender que se evita en los procesos productivos que la mezcla se pegue a los punzones en la máquinas de comprimir. Esto resulta en que los picos correspondientes a la fusión de ibuprofeno (68,96°C/67,26 J/g) y estearil fumarato sódico (92,76°C/42,0 J/g y 115,22°C/19,19 J/g) se encuentran tan solo ligeramente adelantados (pero admisible quimiométricamente) y que se mantiene la entalpía de fusión en ibuprofeno proporcional a la realizada con la materia prima por separado. La desaparición del último pico de estearil fumarato sódico (esperable a 197,8°C) no es de trascendencia que afecte en la anticipada fusión de ibuprofeno.

ES 2 365 961 A1

Durante las pruebas de adherencia a los punzones de las máquinas de compactar realizadas con las diferentes formulaciones sintetizadas de ibuprofeno y codeína (fosfato) de acuerdo a la presente invención se han obtenido los mejores resultados empleando únicamente como lubricante un 2% p/p de estearil fumarato sódico en la formulación. Los resultados evidencian el menor grado de adhesión a los punzones que presentaron las formulaciones que incluían como lubricante estearil fumarato sódico al 2% p/p de la formulación, mientras que las formulaciones que presentaban estearato de magnesio en un porcentaje del 2% p/p mostraron un grado de adhesión a los punzones de las máquinas de compactar de aproximadamente un 70%.

2.- Codeína e ibuprofeno

En lo que respecta a las incompatibilidades de la codeína (como fosfato hemidrato de codeína), ha sido de valor el examen visual o análisis de fases de la misma en condiciones forzadas reconocidas internacionalmente 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (con su control en ausencia de humedad relativa) (Figura 7). En presencia de agentes disgregantes como povidona (químicamente, polímero lineal de 1-etinilpirrolidin-2-ona) y croscarmelosa sódica (químicamente, sal sódica de una celulosa parcialmente entrelazada en enlaces *O*-carboximetilo) (Figura 7), se aprecia un oscurecimiento en las mezclas de ibuprofeno y codeína, lo que implica una incompatibilidad de los citados dos excipientes con los principios activos ibuprofeno y codeína. Ambos excipientes son ampliamente utilizados en formulaciones de productos farmacéuticos en general y en formulaciones que tienen como principios activos, ibuprofeno y codeína, en particular, pero como se muestra en la presente invención, dichos disgregantes son incompatibles con las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, al producir un oscurecimiento de las mismas.

Por lo tanto, y de acuerdo con los datos previos presentados en la presente invención, se obtiene una formulación en forma de comprimidos o similares a base de ibuprofeno y codeína (o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos) como principios activos en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un lubricante, un disgregante y un diluyente caracterizado porque el lubricante es preferentemente estearil fumarato sólido y se añade a una concentración preferentemente $\geq 2\%$, y el disgregante no puede ser ni povidona ni croscarmelosa sódica.

3.- Diluyentes de compresión: excipientes utilizados para favorecer la compresión de principios activos que por sí solos carecen de la capacidad de formar compactados tras la aplicación de una fuerza externa

Los diluyentes son los responsables mayoritarios del fenómeno de la compresión. En la presente invención se utiliza un diluyente que es directamente compresible, es decir, que el mismo presenta buenas características de compresión, además de favorecer la compresión del resto de componentes presentes en la mezcla.

Se realizaron pruebas de compresibilidad en formulaciones ya terminadas de ibuprofeno y codeína junto con diferentes diluyentes al 50% (manitol, lactosa y celulosa microcristalina PH101 o mezclas de los mismos). Las pruebas de compresibilidad se realizaron en función de la presión de la máquina ejercida sobre el granel (expresado como KN) y la dureza de los comprimidos obtenidos (expresado en N). En la Figura 8 se observa que los mejores resultados obtenidos en cuanto a compresibilidad (o comprimidos más resistentes o duros) se obtuvieron en las formulaciones a que incluían como diluyente manitol frente a las formulaciones que presentaban lactosa o celulosa microcristalina (Figura 8). Estos resultados de compresibilidad de las formulaciones que incluyen manitol como diluyente no llegan a poner en compromiso la facilidad que tienen los comprimidos a desintegrarse rápidamente, siendo incluso estas formulaciones las que menor tiempo de disgregación utilizan para ejercer su acción o eficacia farmacológica esperada, presentando por lo tanto una mayor eficacia que el resto de formulaciones que comprenden otros diluyentes (Figura 9).

Así en la presente invención se utilizan diluyentes preferentemente a concentraciones de entre el 10-50% p/p sobre el total de la fórmula y que se seleccionan entre lactosa (químicamente, monohidrato de *O*-b-D-galactopiranosil-(1-4)-a-D-glucopiranososa), almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina (celulosa parcialmente despolimerizada), sorbitol, manitol y diversos fosfatos de calcio (del tipo de Emcompres[®] de JRS Pharma, Alemania), o mezclas de los mismos. Se prefiere manitol de la marca Pearlitol[®] 200 SD de Roquette SA (Francia) de mejoradas propiedades para comprimidos a una dosis preferentemente del 20% p/p sobre el peso total de la fórmula y/o almidón pregelatinizado de marca comercial Starch 1500[®] de Colorcon Co (EEUU) preferentemente a una concentración del 10%.

4.- Disgregantes

Los disgregantes contribuyen a la disgregación rápida de los comprimidos o formulaciones en el fluido gastrointestinal. La formulación descrita en la presente invención comprende también un disgregante que se selecciona entre almidón de maíz, crospovidona o polivinilpovidona insoluble, almidón pregelatinizado y una sal de glicolato de almidón tal como glicolato sódico de almidón o mezcla de los mismos y que se incluyen en una proporción del 2-20% p/p sobre el peso total de la fórmula.

Al igual que en el caso del análisis de los diluyentes, se realizaron pruebas de compresibilidad y disgregación en formulaciones ya terminadas de ibuprofeno y codeína que contenían diferentes agentes disgregantes (Figura 10) a un porcentaje del 10% p/p tales como: almidón glicolato sódico (formulación 1), crospovidona (formulación 2),

ES 2 365 961 A1

almidón pregelatinizado (formulación 3) y almidón de maíz (formulación 4). Los mejores resultados en cuanto a compresibilidad de fórmulas de ibuprofeno y codeína según el tipo de disgregante se obtuvieron en las formulaciones que comprendían almidón pregelatinizado (Figura 10). Del mismo modo, en los ensayos de disgregación con dichas formulaciones se puso de evidencia que los comprimidos obtenidos con la mezcla de ibuprofeno y codeína con almidón pregelatinizado presentaban tiempos muy cortos de disgregación (Figura 11).

Así en la presente invención se utilizan disgregantes preferentemente a concentraciones de 2-20% p/p sobre el total de la fórmula y que se seleccionan de crospovidona o polivinilpolidona insoluble, por sus enlaces intercrossados, de la marca Kollidon[®] CL (BASF, Alemania), almidón pregelatinizado y una sal de glicolato de almidón tal como glicolato sódico de almidón (Explotab[®] de JRS Pharma, Alemania) y mezclas de los mismos. Más ventajosamente se utiliza, almidón pregelatinizado (Starch 1500[®] de Colorcon Co, EEUU) preferentemente a una concentración del 10% p/p sobre el total de la fórmula para así conseguir un efecto terapéutico de instauración más rápida sin poner en compromiso la excelente compresibilidad (Figura 10). Dicha mejor disponibilidad de ambos principios activos se demuestra en diversas formulaciones de ibuprofeno y codeína (fosfato) con la más favorable disgregación (Figura 11).

5.- Agentes fluidificantes

Se pueden añadir otros ingredientes a la formulación tal como los usados convencionalmente en la técnica, por ejemplo un potenciador de la fluidez o fluidificante. Como agentes característicos que mejoran el flujo de los polvos y facilitan la velocidad del proceso de compresión se emplea preferentemente talco o bien sílice coloidal anhidra también llamada dióxido de silicio coloidal (Aerosil[®] 200 de Degussa, Alemania), en concentraciones preferentemente del 0,1-10% p/p sobre el total de la formulación, preferiblemente en una concentración del 0.5% p/p sobre el total de la formulación.

6.- Agentes estabilizantes

Es de destacar la supresión, por innecesaria, en la formulación descrita en la presente invención, de agentes estabilizantes químicos tales como los antioxidantes a base de sulfitos o bisulfitos de sodio puesto que es conocido que pueden provocar reacciones sensibilizantes en personas susceptibles y otra gran panoplia de coadyuvantes como tensioactivos o humectantes y agentes enmascaradores del sabor.

35 Ejemplo 2

Revestimiento de los comprimidos de las formulaciones de ibuprofeno y codeína

Como se puede apreciar de lo anterior, aunque se pueden adoptar diversas formas de la formulación, se prefieren las formas de dosis sólida y la forma más preferida es la de un comprimido monofásico. Dichos comprimidos o similares están formados preferiblemente de un núcleo de comprimido según la invención y un revestimiento a su alrededor, aplicado preferentemente en forma de suspensión, con la finalidad de facilitar la deglución y poder evitar, si así se desea, la típica irritación gástrica que poseen los dos principios activos objeto de la invención. La película debe tener un espesor tal que la cantidad adicionada de la suspensión sobre los comprimidos, una vez volatilizado el solvente, suponga un incremento del peso preferentemente entre un 1-5% p/p sobre el peso unitario, típicamente un 4%. Dicho revestimiento, preferiblemente comprende una película a base de uno o varios polímeros formadores de dicha película que supone en peso sobre el total del peso del recubrimiento preferentemente del 40-80%, más preferentemente un 50%; un plastificante que se encuentra en una relación con el agente pelicular preferentemente de 1:4 a 1:8, más preferentemente de 1:6; y, un agente opacificante o de color, así como cualesquiera de sus mezclas en una relación con el agente pelicular preferentemente de 1:1 a 1:4, más preferentemente 1:3. Se prefiere que el color sea aplicado a los comprimidos durante el proceso de revestimiento, en lugar de incorporar un agente colorante directamente a los gránulos del núcleo antes de la compresión.

El polímero o polímeros, formadores de la película, son preferentemente seleccionados entre diversos éteres de celulosas modificadas, tal como hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (Shinetsu, Japón) y que evitan el contacto directo de la sal de codeína con las papilas gustativas que provocaría un rechazo en el paciente en la deglución. Se suele reforzar con la adición de un agente que evite que el polímero se resquebraje por las tensiones que se ejercen sobre la superficie del núcleo como es el denominado Macrogol 4000 ó Macrogol 6000 y un opacificante como dióxido de titanio o bien Opaspray[®] blanco M-1-7111B de Colorcon Co. (EEUU). Otro polímero que se puede utilizar es el Sepifilm[®] de la empresa Safic-Alcan (Francia) a base de Hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, ácido esteárico y dióxido de titanio en forma de suspensiones ya preparadas en agua entre el 10-15%, en particular los tipos LP 770, LP 761 o bien, si se quiere dar color, en una mezcla de Sepifilm[®] LP 761 con Sepisperse[®] dry 1036 blue en proporciones 0,7-1:1-1,3 y otros tipos similares, como Sepisperse[®] dry 3024 yellow. Un recubrimiento que también se puede utilizares a base de polímeros derivados de los ácidos acrílico y metacrílico que sean gastrorresistentes pues dada la excelente absorción en todo el tracto gastrointestinal del medicamento inventado, se puede utilizar uno de aquellos para evitar el contacto directo del preparado con el estómago anulándose solo aquí su inmediata disolución y así no producir episodios diversos de gastritis y úlceras frecuente para este tipo de paciente muy medicados. Dichos polímeros luego se disuelven plenamente en el intestino sin menoscabo de su absorción.

ES 2 365 961 A1

El recubrimiento preferido de la invención es el comercializado por la casa Rohm & Haas (Alemania) con el nombre de Eudragit® L reforzado con un agente plastificante como el citrato de dietilo y aplicándose en forma de una suspensión al 30% de todos los sólidos anteriores en agua purificada.

5 Sorprendentemente se ha comprobado mediante experimentos adicionales de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento (temperatura de 40°C y humedad relativa del 75%) que, a partir de una formulación idéntica de núcleos sin recubrir y tras llegar a ser recubierta con los recubrimientos descritos en la presente invención (recubrimiento amarillo o más exitosamente de otro azul (ver ejemplo 4)) puede mejorarse su aspecto debidamente, enmascarándose la aparición de un empardecimiento desagradable para el paciente (Figura 12).

10 Si se desea, los comprimidos pueden ser después impresos utilizando una tinta normal de grado alimenticio. Alternativamente, también pueden ser grabados.

15 Ejemplo 3

Métodos de preparación de las formulaciones de ibuprofeno y codeína de la presente invención

20 Las formulaciones pueden ser preparadas mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos monofásicos pueden ser preparados mediante el método de compresión directa, en donde todos los ingredientes del núcleo del comprimido son tamizados conjuntamente, mezclados y después comprimidos. La elección de la fórmula de partida requiere un estudio previo de la compresión de los diluyentes habitualmente empleados, ya mencionados con anterioridad. Este método de compresión directa evita la necesidad de un pretratamiento de los ingredientes en polvo. En cambio la técnica de la granulación en húmedo, sí requiere un pretratamiento previo de los

25 ingredientes en polvo y posteriormente un secado de los mismos o la técnica de la granulación seca.

En el caso de que los ingredientes en polvos de la formulación presenten una mala aptitud a los procesos de compresión a altas velocidades, se suele realizar un tratamiento adicional de reagrupamiento de dichos ingredientes, como es la mencionada técnica de la granulación. Surge así, la granulación húmeda en donde los principios activos, en la presente invención, ibuprofeno y codeína, junto con los ingredientes mayoritarios, principalmente los diluyentes, se mojan con una solución aglutinante. Se ha apreciado que si se emplea como vehículo de tal disolución el agua, de principio, ésta tiende a inestabilizar la fórmula, hecho que no se remediaría, tampoco, sustituyéndola por un solvente hidrofílico, como es el alcohol y sus derivados, puesto que seguiría necesitando el agente "ligante" que tiene comprobada capacidad de inestabilizar la codeína bajo cualquiera de sus sales.

35 La otra alternativa viene siendo la granulación llamada "seca". En este caso, la reagrupación previa de los ingredientes (en polvo) se consigue por compactación, sin necesidad de solventes o ligantes, pudiéndose decir que en realidad se lleva a cabo una doble compresión. En la presente invención, dicha técnica une a su adecuada estabilización de los fármacos, una compresión fuera de toda duda tal y como se muestra en la Figura 13, al elaborarse los comprimidos objeto de nuestra invención por compactación previa del ibuprofeno con almidón pregelatinizado a la manera de una típica granulación por vía seca. La posterior adición de los restantes ingredientes de la fórmula tomando en cuenta las apreciaciones anteriores de nuestra invención da lugar a comprimidos con mejor compresibilidad que por otra vía de granulación o la simple compresión directa.

45 Preferiblemente la cantidad de humedad presente en los ingredientes y durante el procesado se mantiene en el mínimo, más preferiblemente, el contenido de humedad es menor que aproximadamente el 3,5% p/p sobre el total de la formulación, ya que como se ha mencionado anteriormente porcentajes superiores de humedad favorecen que el proceso de compresión no se produzca satisfactoriamente.

50 Una vez preparados los comprimidos de acuerdo con la invención, son acondicionados en un recipiente adecuado tal como un frasco de vidrio o de resina plástica del tipo del polietileno de alta densidad, o preferiblemente, el así llamado paquete de "blíster" a base de una doble hoja de aluminio de 20-40 μm de espesor cada una sellada con calor o de una hoja de cloruro de vinilo de 200-300 μm de espesor selladas con calor con una hoja de aluminio de 20-40 μm de espesor. En particular para proporcionar el denominado "envase para el paciente" se vuelve a envasar de nuevo el envase en un cartón que contiene el prospecto de instrucciones para el paciente con información referida al uso y dosificación de la formulación.

55 Como se comprenderá por los expertos en la técnica, la presente invención proporciona también el uso de una formulación descrita en la invención en terapia, en particular en el tratamiento del dolor crónico que puede estar presente en patologías tales como: osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, autopatías seronegativas, bursitis, capsulitis del hombro, tenosinovitis o dolor asociado a cáncer.

60 La presente invención proporciona por ello el uso de una formulación conforme a la misma en la preparación de un medicamento para usar en un procedimiento para tratar dicho estado, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica conforme a la invención.

65

ES 2 365 961 A1

Ejemplo 4

Formulación I del núcleo

5 La fórmula seguida para la preparación de esta formulación es la descrita en la Tabla I, donde el ibuprofeno tiene un tamaño de partícula medio de 150 μm .

TABLA I

10

Núcleo del comprimido	Fórmula unitaria (mg)	%
ibuprofeno	400	59,7
Fosfato de codeína hemidrato	30	4,5
Manitol	118,7	17,7
Almidón pregelatinizado	72	10,7
Sílice coloidal anhidra	2,4	0,4
Almidón glicolato sódico	33,5	5,0
Estearil fumarato Na	13,4	2,0
TOTAL	670	100

15

20

25

30

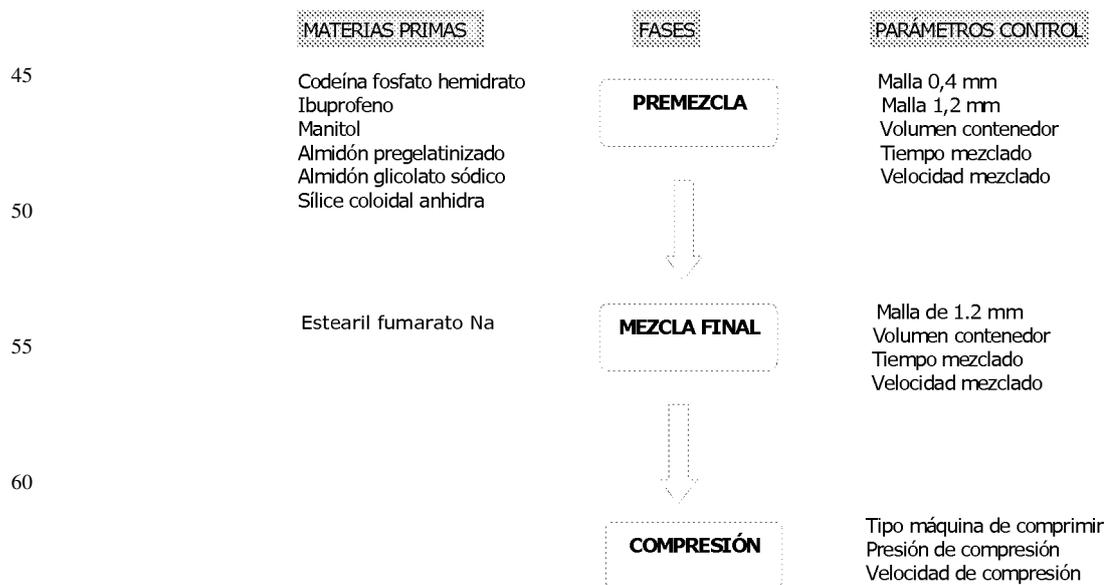
El procedimiento llevado a cabo para la preparación de los núcleos de los comprimidos con los ingredientes de la Tabla I y de acuerdo a la presente invención, se realizó mediante el procedimiento de compresión directa, tal y como se describe en el Esquema I.

35

Esquema I

Procedimiento de preparación de la Formulación I descrita en el Ejemplo 4

40



65

ES 2 365 961 A1

En primer lugar, en la fase de premezcla, se realiza una tamización previa de las materias primas a través de un tamiz de 1,2 mm de luz de malla con excepción de la codeína fosfato hemihidrato que requiere de una pulverización en un molino Stokes Tornado (Inglaterra) y de una tamización previa a un tamaño menor. Seguidamente se lleva a cabo la mezcla de todas las materias primas en un mezclador del tipo de V excepto el lubricante, estearil fumarato sódico, que se incorpora al final durante un período de tiempo inferior para asegurar sus funciones extragranulares. Una vez obtenida la mezcla, ésta se comprime en una máquina Rotatoria Kilian RT (Alemania) con punzones oblongos biconvexos de 16,3 x 7,2 mm.

10 Ejemplo 5

Formulación II del núcleo

En este ejemplo se describe un procedimiento de fabricación de unas briquetas o compactados en una máquina de comprimir excéntrica Bonals BMT (España), empleando para ello una matriz redonda y plana de 20 mm de diámetro. La fórmula seguida es la descrita en la Tabla II, donde el ibuprofeno procede de Albermarle Corporation (EEUU) con un tamaño de partícula medio de 115(90-140 μm).

20 TABLA II

Núcleo del comprimido	Fórmula unitaria (mg)	%	Fórmula lote (g)
Ibuprofeno	400	59,7	47760,0
Fosfato de codeína hemidrato	30	4,5	3600,0
Manitol	122,7	18,3	14640,0
Almidón pregelatinizado	67	10,0	8000,0
Sílice coloidal anhidra	3,4	0,5	400,0
Almidón glicolato sódico	33,5	5,0	4000,0
Estearil fumarato sódico	13,4	2,0	1600,0
TOTAL	670	100	80000,0

40

Para la elaboración de los comprimidos ejemplificados aquí se utiliza el procedimiento de granulación por vía seca mediante compactación de ibuprofeno en polvo y almidón pregelatinizado y posterior regularización de las briquetas obtenidas en una granuladora oscilante Frewitt (Suiza) de 2 mm de luz de malla. Una vez obtenido el ibuprofeno granulado se continúa el proceso según se muestra en el Esquema II, se añaden el resto de ingredientes y se lleva a cabo la mezcla de todas las materias primas en un mezclador del tipo de V excepto el lubricante, estearil fumarato sódico, que se incorpora al final durante un período de tiempo inferior para asegurar sus funciones extragranulares. Una vez obtenida la mezcla, ésta se comprime en una máquina rotatoria Kilian E-150, de 26 estaciones (Alemania) con punzones redondos biconvexos de 12 mm de diámetro.

Las fases y parámetros de control se muestran en el Esquema II para un lote de tamaño industrial de 80 kg.

55

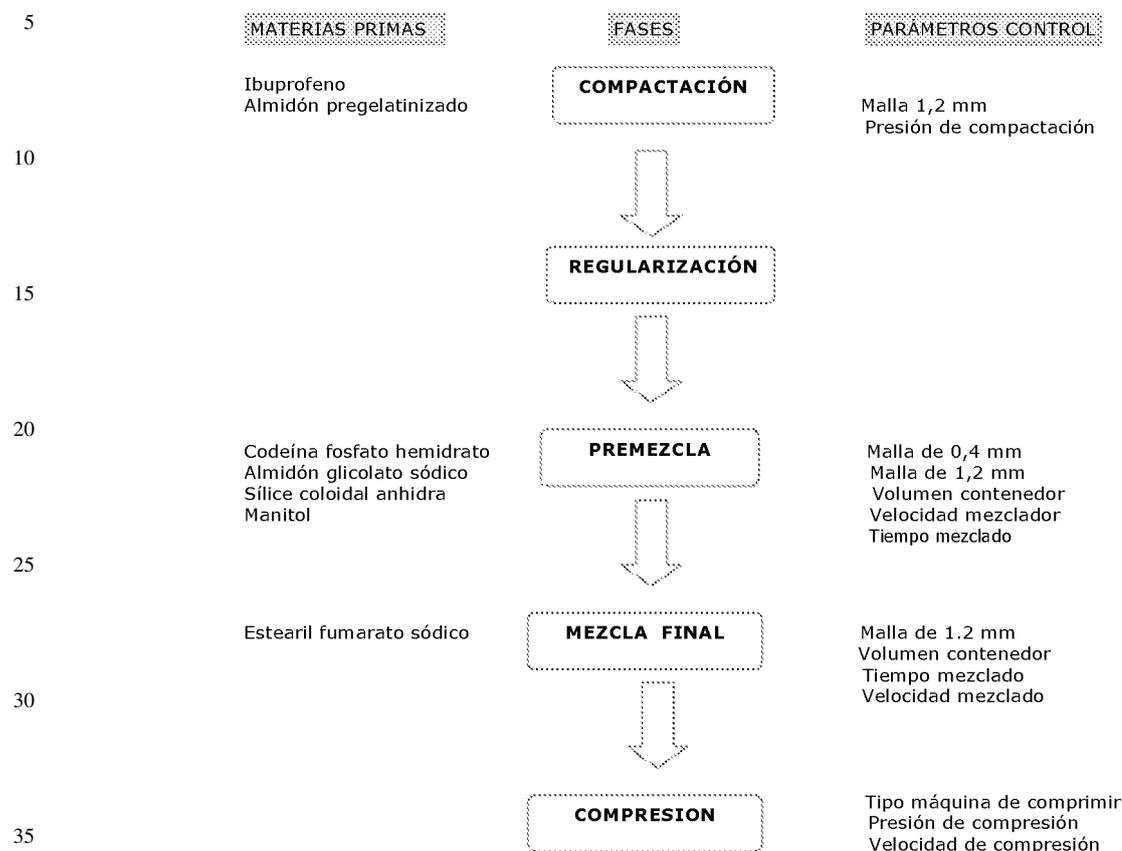
60

65

ES 2 365 961 A1

Esquema II

Procedimiento de preparación de la Formulación descrita en el Ejemplo 5



Ejemplo 6

Formulación III núcleo/recubrimiento

En el presente ejemplo se describe la elaboración de los núcleos a base de ibuprofeno y codeína, de los comprimidos según los mismos ingredientes y mismo proceso de producción que el descrito en el Ejemplo 5, Esquema II.

Una vez sintetizado el núcleo de los comprimidos se procedió al revestimiento del mismo en un bombo de recubrimiento de acero inoxidable GS modelo 2155-HT, que consta de una pala de extracción de aire, una pistola de atomización con cuatro boquillas de 1,2 mm y cuatro cápsulas del nº 3 (IMA, Italia). La suspensión para el revestimiento se realiza a base de Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 1036 blue según la fórmula de la Tabla III y de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema III, dando lugar a un recubrimiento de color azul. Dicha suspensión se encuentra al 13% en agua purificada y es aplicada en forma de aerosol. Los comprimidos así recubiertos presentan un peso unitario de 696,8 mg al haberse incrementado su peso original un 4% (26,8 mg).

55 TABLA III

Recubrimiento comprimido	% p/p suspensión	Dosis (mg) comprimido
Sepifilm® LP 761	7	15,4
Sepisperse® dry 1036 blue	5	11,4
Agua purificada	88	0,00
Total	100,00	26,8

ES 2 365 961 A1

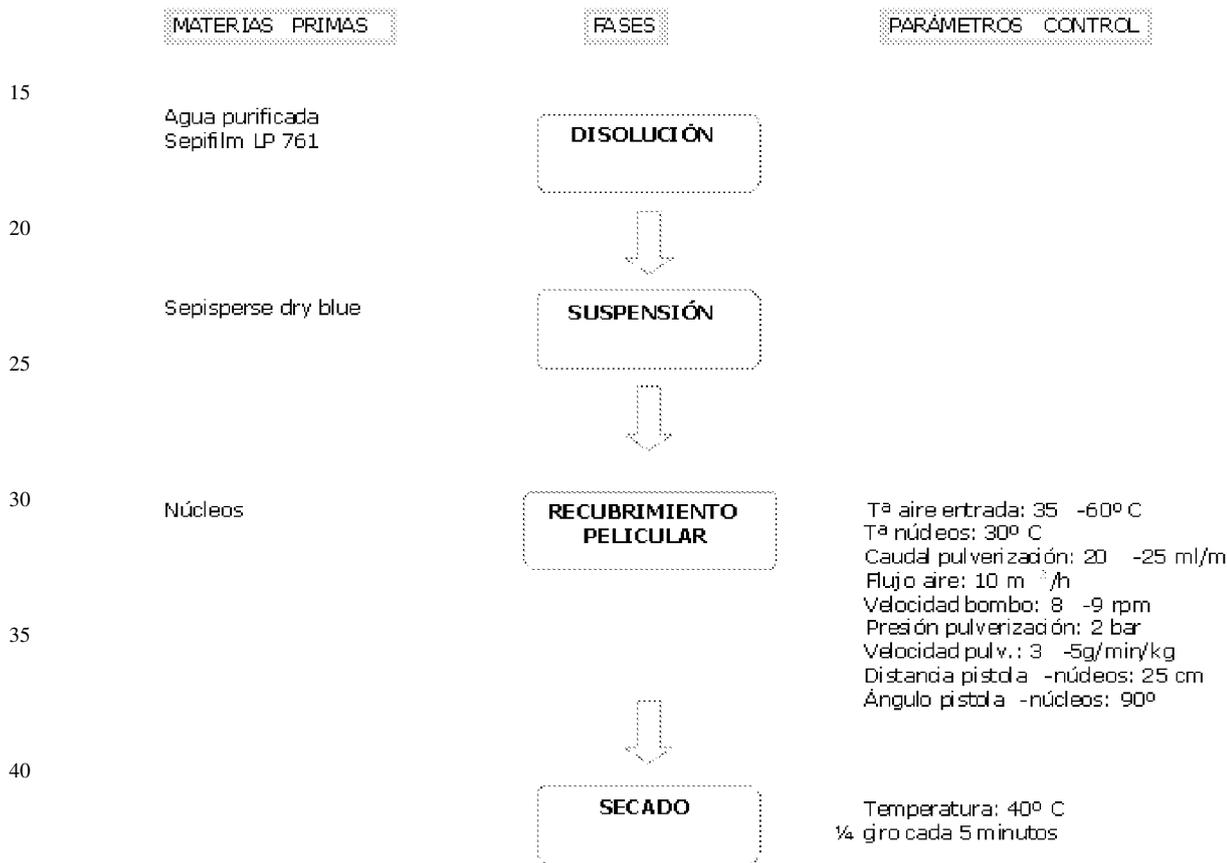
Si se desea se puede cambiar el color del recubrimiento del comprimido, modificando únicamente el ingrediente Sepisperse® dry 1024 blue, por Sepisperse® dry 3024 yellow, consiguiendo un recubrimiento de color amarillo, o bien otro que resulte blanco, siempre retirando de la fórmula pigmento de color Sepisperse® dry antes mencionado.

5

Esquema III

Preparación de la solución de revestimiento y posterior procedimiento de aplicación de la misma a los núcleos de las formulaciones del Ejemplo 7

10



45

En los comprimidos sintetizados mediante el procedimiento descrito en este ejemplo se analizó la potencia (riqueza de ibuprofeno/codeína fosfato) de diferentes fórmulas de ibuprofeno y codeína fosfato recubiertas y almacenadas a 25°C y con un porcentaje de humedad relativa del 60%. Como puede observarse en la Figura 14 se pone en evidencia la mayor potencia de las formulaciones sintetizadas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 frente a las mismas composiciones que las descritas en este mismo ejemplo pero en las que se ha eliminado de la fórmula el estearil fumarato sódico o bien ha sido sustituido por estearato magnésico.

55

Ejemplo 7

Formulación IV núcleo/recubrimiento

60

En el presente ejemplo se describe la elaboración de los núcleos a base de ibuprofeno y codeína, de los comprimidos según el mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 5 así como idéntica resulta su fórmula cuantitativa (Tabla III). Después, los núcleos se revisten en el mismo equipo del Ejemplo 6. La suspensión se encuentra al 30% en agua purificada aplicada en aerosol a base de Eudragit® L 30 D-55 y otros ingredientes según la fórmula de la Tabla IV y el proceso del Esquema IV. Los comprimidos así recubiertos, de color blanco, presentan un peso unitario de > 670 mg al haberse incrementado su peso original un 2% (11,8 mg) con una cubierta gastro-resistente que evita la gastrolesividad del ibuprofeno.

65

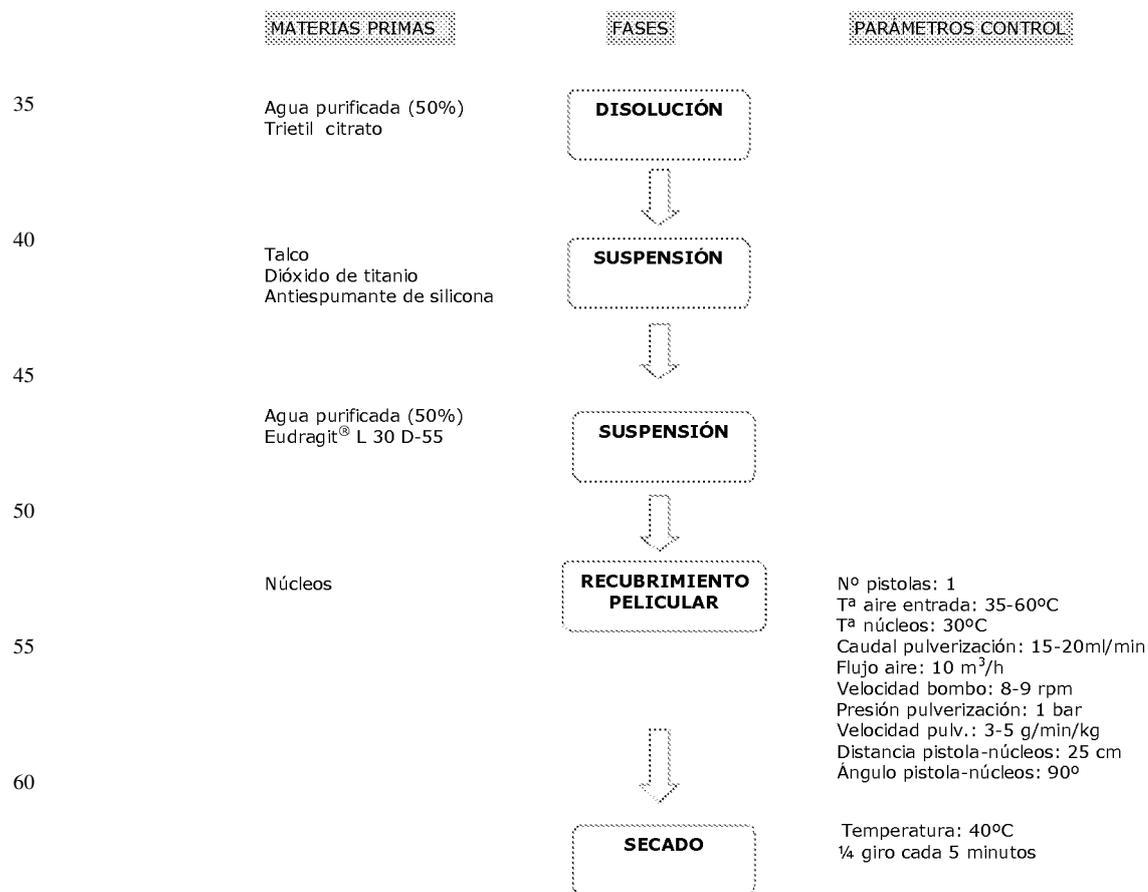
ES 2 365 961 A1

TABLA IV

	Recubrimiento comprimido	% p/p suspensión	Fórmula lote (kg)	Dosis (mg) comprimido
5	Eudragit® L 30 D-55	16,7%	6,66	6,55
10	Talco	6,3%	2,51	2,47
	Dióxido de titanio	4,0%	1,60	1,56
	Trietil citrato	2,82	1,12	1,11
15	Antiespumante de silicona	0,28%	0,11	0,11
	Agua purificada	70,0	28,00	0,00
20	Total	100,00	40,00	11,8

Esquema IV

Preparación de la solución de revestimiento y posterior procedimiento de aplicación de la misma a los núcleos de las formulaciones del Ejemplo 7



Bibliografia

1. EP0388125 *Medicament*.
- 5 2. EP0535841 *Use of combination of ibuprofen and codeine for the treatment of pain*.
3. **Levina M et al.** *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2002, 28:5, 495-514.
4. **Roberts et al.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, 56:3, 299-305.
- 10 5. US4839176. *Therapeutic agents*.
6. EP0159852 *Directly compressible pharmaceutical compositions*.
- 15 7. EP0220805 *Multiphase tablet and process for the preparation thereof*.
8. US4844907 *Pharmaceutical composition comprising analgesic and anti-inflammatory agent*.
9. EP0274845 *Stable solid pharmaceutical composition containing ibuprofen and codeine*.
- 20 10. EP0777477 *Improved pharmaceutical formulations containing ibuprofen and codeine*.
11. **Shah et al.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1986, 12, 1329-1346).
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

5 1. Formulaci3n farmac3utica en forma de comprimido o similar que comprende ibuprofeno o una de sus sales farmac3uticamente aceptables y code3ina o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, en combinaci3n con un excipiente farmac3uticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante **caracterizada** porque el lubricante es estearil fumarato s3dico.

10 2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque el diluyente se a3ade preferentemente a una concentraci3n de entre el 10-50% p/p sobre el peso total de la formulaci3n y se selecciona preferentemente entre lactosa, celulosa microcristalina, sorbitol, manitol almid3n pregelatinizado y diversos fosfatos de calcio, o mezcla de los mismos.

15 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 2 **caracterizada** porque los diluyentes preferentemente utilizados son manitol y/o almid3n pregelatinizado.

20 4. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 3 **caracterizada** porque el manitol se utiliza preferentemente a una concentraci3n del 20% p/p sobre el peso total de la formulaci3n y el almid3n pregelatinizado se utiliza preferentemente a una concentraci3n del 10% sobre el peso total de la formulaci3n.

25 5. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque el disgregante se a3ade preferentemente a una concentraci3n de entre el 2-20% p/p sobre el peso total de la formulaci3n y se selecciona preferentemente entre crospovidona, polivinilpovidona insoluble y almid3n glicolato s3dico, o mezcla de los mismos.

30 6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 5 **caracterizado** porque el agente disgregante utilizado es preferentemente almid3n glicolato s3dico.

35 7. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque la formulaci3n comprende, adem3s un fluidificante a una concentraci3n preferentemente de entre el 0.1-1% p/p sobre el peso total de la formulaci3n, seleccionado preferentemente entre talco y s3lice coloidal anhidra o mezcla de los mismos.

40 8. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque el estearil fumarato s3dico se a3ade preferentemente a una concentraci3n $\geq 2\%$ sobre el peso de la formulaci3n.

45 9. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque est3 exenta de povidona y croscarmelosa s3dica.

50 10. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consiste en un n3cleo cubierto con un recubrimiento pelicular en el que dicho n3cleo comprende ibuprofeno o una de sus sales farmac3uticamente aceptables y code3ina o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, en combinaci3n con un excipiente farmac3uticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante siendo 3ste 3ltimo estearil fumarato s3dico.

55 11. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 10 **caracterizada** porque el recubrimiento pelicular esta formado preferentemente por al menos un pol3mero formador de la pel3cula, un agente plastificante y un agente opacificante o de color, o mezclas de los mismos.

60 12. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizada** porque el recubrimiento pelicular supone un incremento en el peso de la formulaci3n preferentemente entre el 1-5% p/p sobre el peso total de la formulaci3n, m3s preferentemente un incremento del 3% p/p.

65 13. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizado** porque los pol3meros formadores de pel3cula se seleccionan preferentemente entre 3teres de celulosa modificada y derivados de 3cidos acr3ilico y metacr3licos.

14. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 13 **caracterizada** porque los 3teres de celulosa modificada son preferentemente hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

15. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizado** porque el agente plastificante se encuentra preferentemente a una relaci3n con el agente formador de pel3cula de 1/4 a 1/8, siendo preferentemente esa relaci3n de 1/6 y se selecciona preferentemente entre macrogol 4000, macrogol 6000 o citrato de dietilo.

65 16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizado** porque el agente opacificante o de color se encuentra preferentemente a una relaci3n con el agente formador de pel3cula de 1/1 a 1/4, siendo preferentemente di3xido de titanio y a una relaci3n preferentemente de 1/3 y se selecciona entre los diferentes opacificantes comerciales.

ES 2 365 961 A1

17. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una concentración preferentemente de 250 mg a 750 mg de ibuprofeno, más preferentemente 400 mg y una concentración preferentemente de 20 mg a 40 mg de codeína como fosfato de hemidrato, más preferentemente 30 mg, por unidad de dosificación.

5

18. Formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada** por presentarse en forma preferentemente de comprimidos o similares.

19. Formulación farmacéutica según la reivindicación 18 **caracterizada** porque los comprimidos son preferentemente comprimidos monofásicos y monofásicos recubiertos.

10

20. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada** porque los excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente manitol, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal anhidra y estearil fumarato sódico.

15

21. Uso de la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 20 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del dolor agudo y crónico o inflamación, preferentemente del dolor de cabeza, neuralgia, dismenorrea, dolor dental, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis del hombro, tendinitis y dolor asociado al cáncer.

20

22. Procedimiento de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 20 **caracterizado** porque puede seleccionarse entre compresión directa y granulación en seco, utilizándose preferentemente el método de granulación seca.

25

23. Procedimiento según la reivindicación 22 **caracterizado** porque el procedimiento de compresión directa consiste en una fase de premezcla, que comprende:

a) Pulverización y tamización de la codeína.

30

b) Tamización del ibuprofeno junto con los excipientes, a excepción del lubricante, a través de un tamiz de luz de malla apropiado

y una fase de mezcla, que comprende:

35

c) Mezclar la codeína pulverizada y tamizada en el paso anterior junto con el resto de ingredientes, ibuprofeno y excipientes, a excepción del lubricante, en un mezclador apropiado.

d) Añadir el lubricante, para posteriormente comprimir la mezcla obtenida en el paso anterior

40

y además, opcionalmente los núcleos de los comprimidos de la etapa anterior pueden recubrirse con una película.

24. Procedimiento según la reivindicación 22 **caracterizado** porque el procedimiento de granulación en seco consiste en:

45

a) una fase de compactación que comprende mezclar el ibuprofeno con un disgregante y someterlos a una presión adecuada para su compactación obteniéndose briquetas, y además,

50

b) una fase de regularización que comprende el someter a las briquetas obtenidas en el paso anterior a un procedimiento de regularización en una máquina reguladora hasta obtener ibuprofeno granulado,

c) una fase de premezcla que comprende añadir la codeína y el resto de excipientes, a excepción del lubricante, al ibuprofeno granulado obtenido en la fase de regularización y proceder a su tamización,

55

d) una fase de mezcla que comprende la adición del lubricante a la mezcla obtenida en la fase de premezcla y

e) una fase de compresión que comprende la compresión de la mezcla obtenida en la fase de mezcla en una máquina de compresión

60

y además, opcionalmente los núcleos de comprimidos de la etapa anterior pueden recubrirse mediante la aplicación en forma preferentemente de aerosol de una suspensión preferentemente en agua purificada.

65

Figura 1

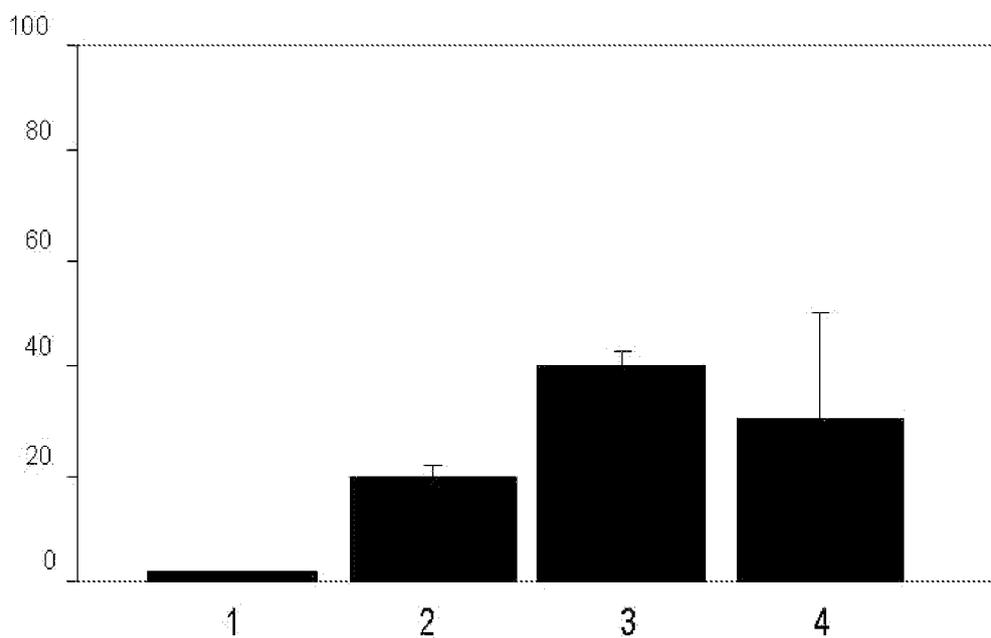


Figura 2

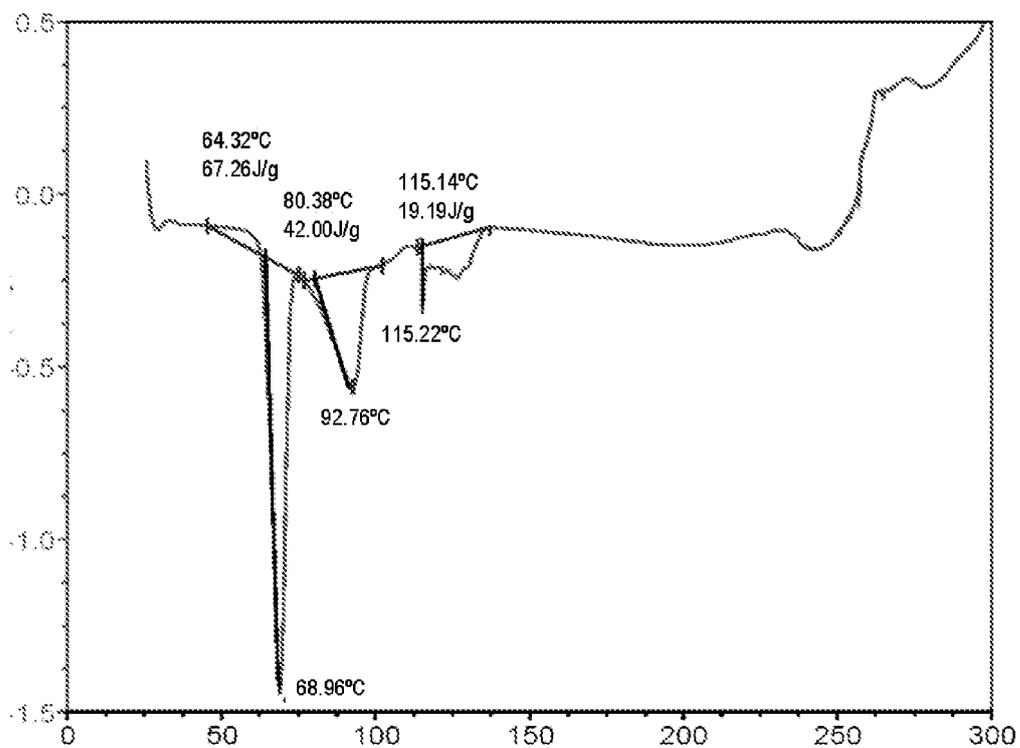


Figura 3

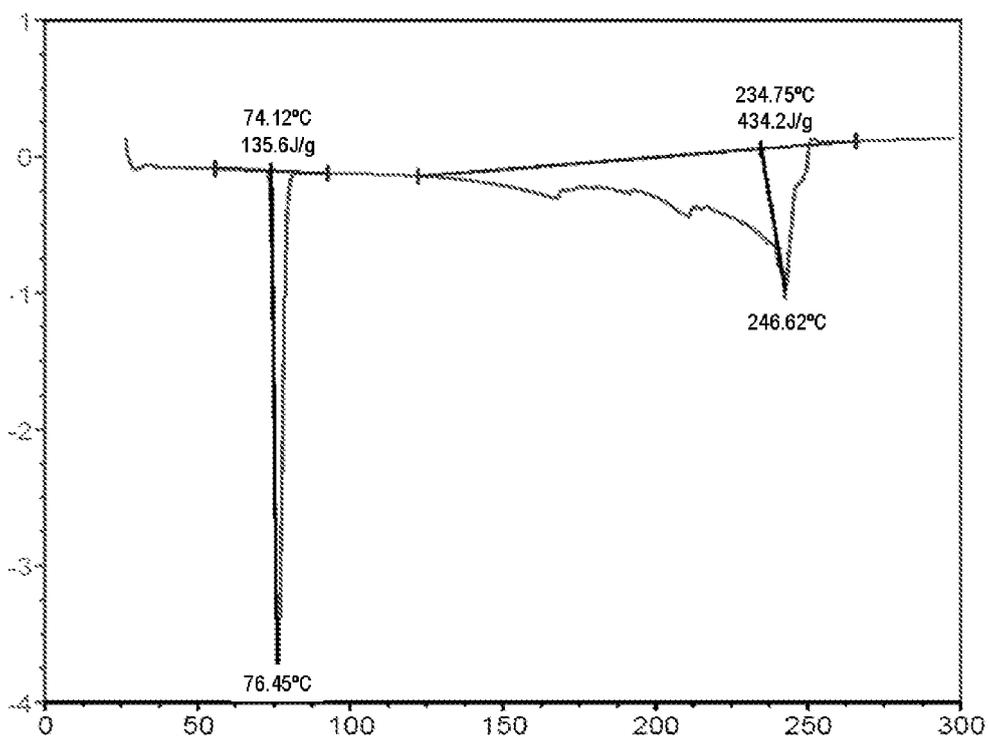


Figura 4

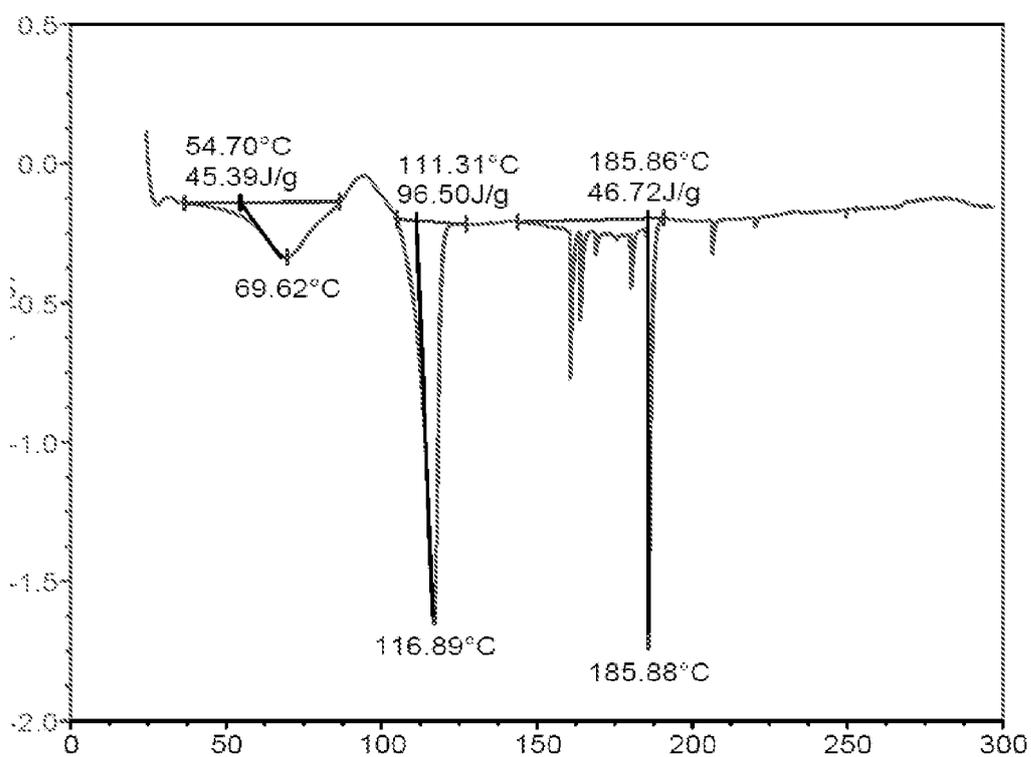


Figura 5

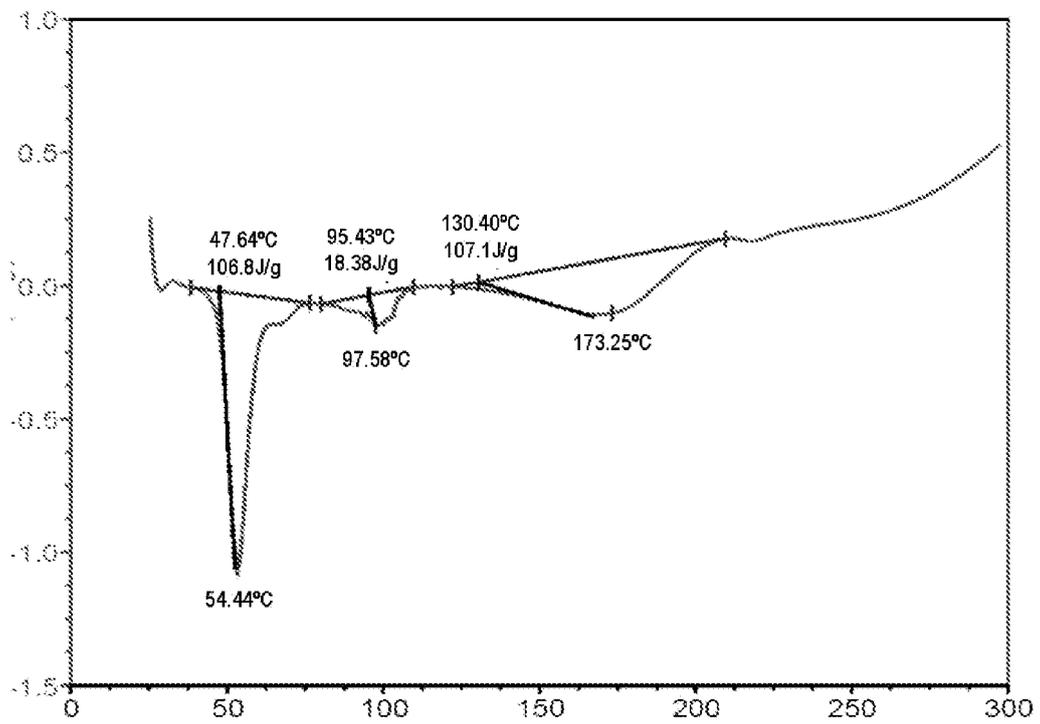


Figura 6

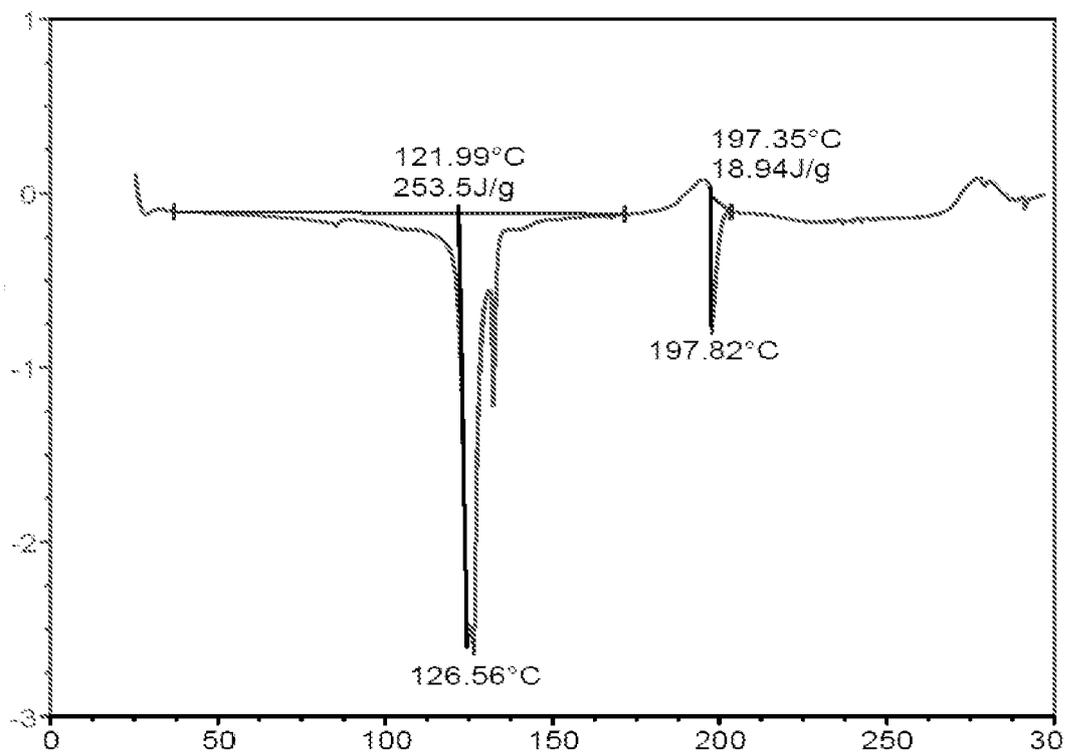
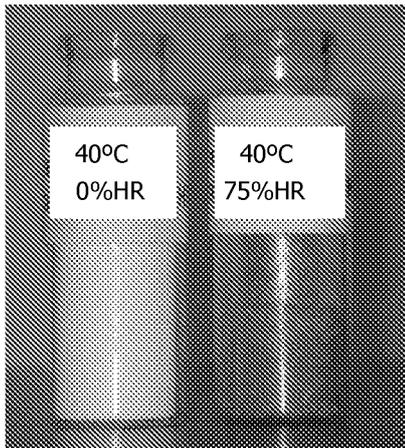


Figura 7

A



B

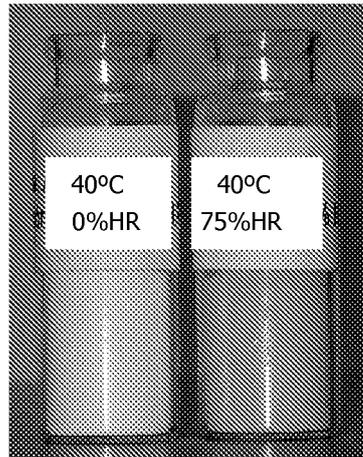


Figura 8

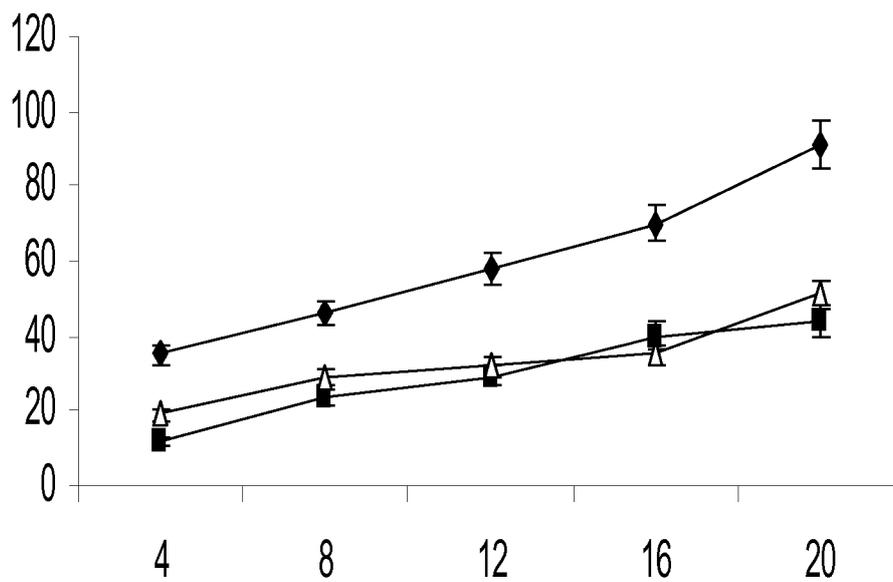


Figura 9

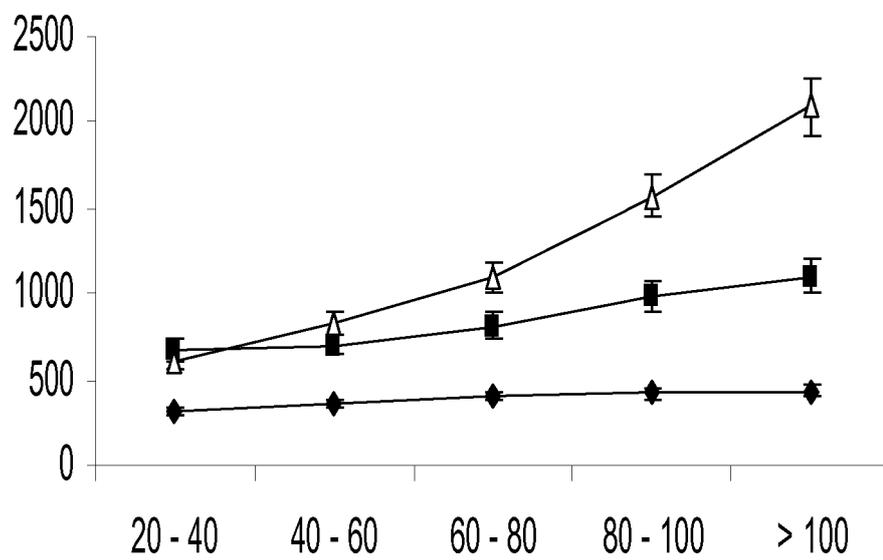


Figura 10

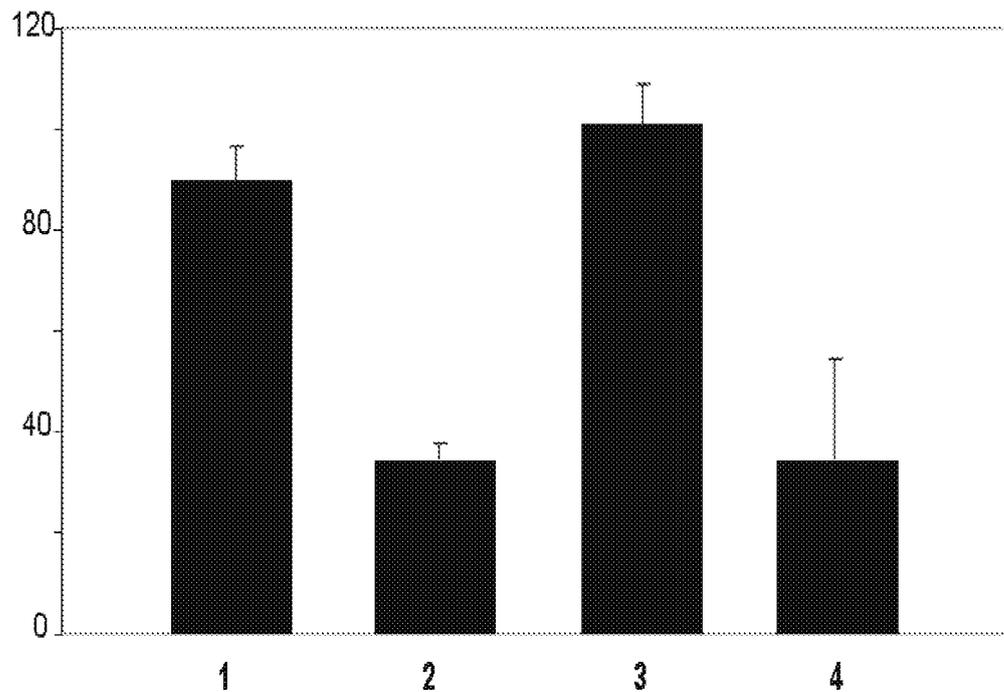


Figura 11

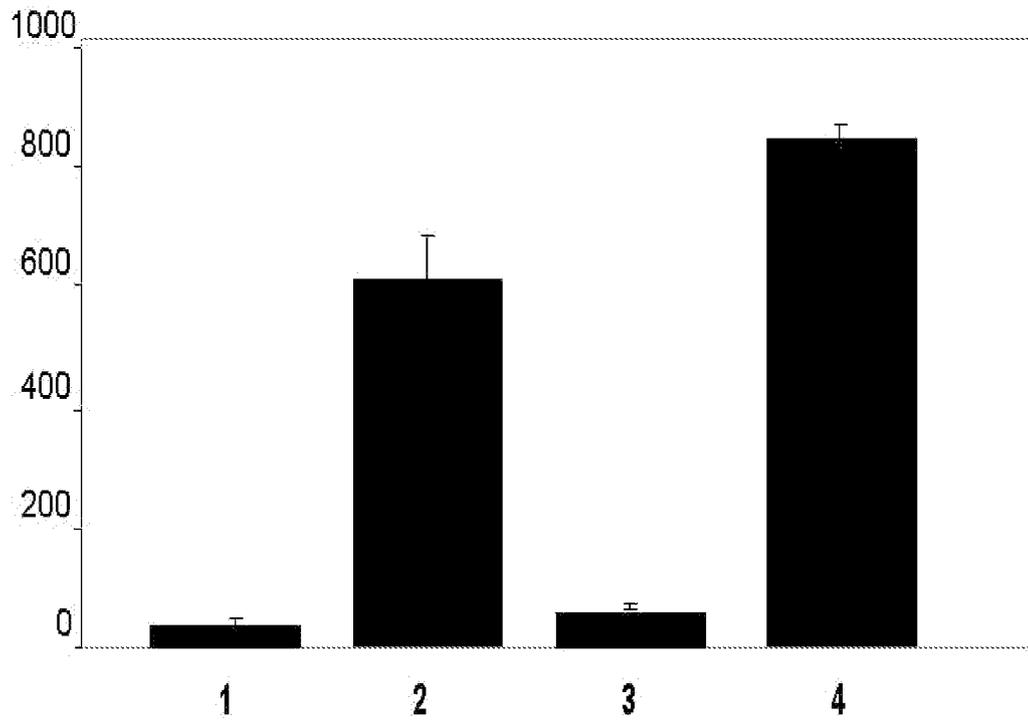


Figura 12

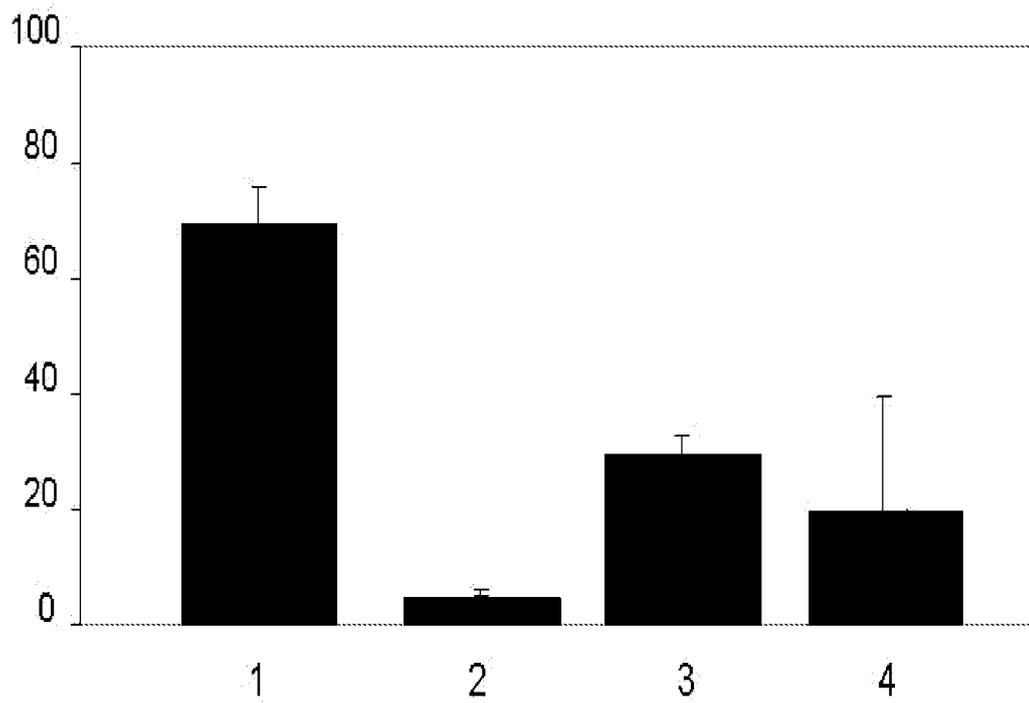


Figura 13

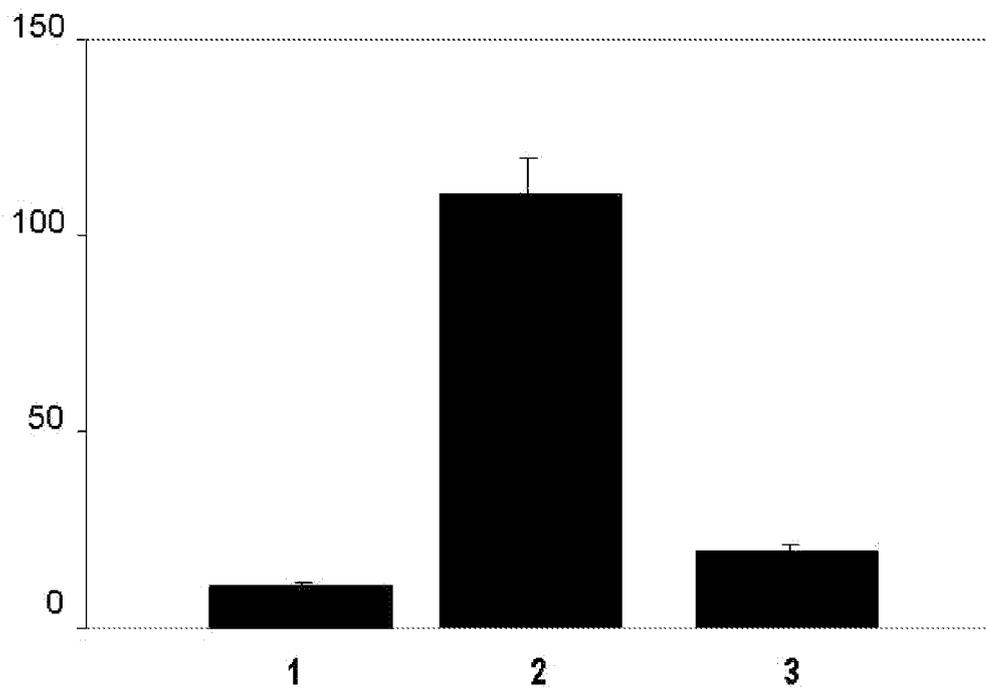
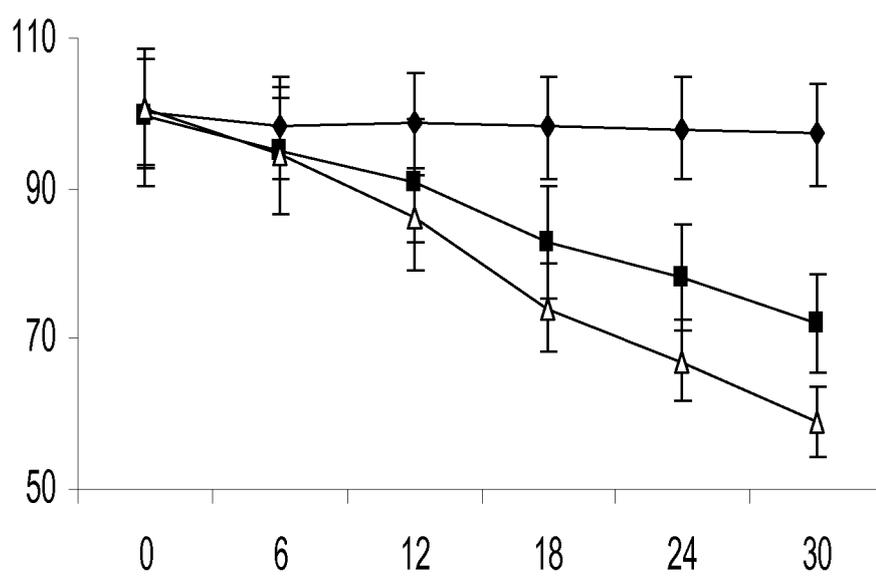


Figura 14





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201030479

②² Fecha de presentación de la solicitud: 30.03.2010

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 220805 B1 (EUROCELTIQUE SA) 20.09.1989, página 2, línea 28 – página 3, línea 48; página 4, líneas 1-49; ejemplos.	1-24
A	WO 9605834 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 29.02.1996, página 5, línea 13 – página 9, línea 7; página 10, líneas 4-18; ejemplos.	1-24
A	DE 102008048729 A1 (ADD TECHNOLOGIES LTD ADVANCED DRUG DELIVERY) 25.03.2010, párrafo [0096]; ejemplo 1.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
06.07.2011

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61P29/00 (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, REGISTRY, CAS, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.07.2011

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	EP 220805 B1	20.09.1989
D02	WO 9605834 A1	29.02.1996

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 formulación farmacéutica en forma de comprimido o similar que comprende ibuprofeno y codeína, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un excipiente que comprende al menos un diluyente, un disgregante, un fluidificante y un lubricante, caracterizada porque el lubricante es estearil fumarato sódico. La elección de este lubricante proporciona a la formulación farmacéutica una mejora en cuanto a compresibilidad y compatibilidad de todos los ingredientes presentes en la misma, así como un efecto más seguro.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica en forma de comprimido multifase que comprende una fase con un analgésico narcótico y una fase con un antiinflamatorio no esteroideo, estando ambas fases exentas de ácido esteárico/estearato y conteniendo ambas un lubricante derivado de celulosa (página 2, líneas 28-37; página 4, líneas 1-8). La composición contiene además excipientes del tipo ligantes, fluidificantes, disgregantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes (página 4, líneas 9-21). En los ejemplos se preparan comprimidos bicapa que son recubiertos posteriormente y que contienen ibuprofeno y fosfato de codeína como principios activos.

En el documento D02 se describe una composición farmacéutica monofásica que comprende ibuprofeno y codeína, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente que comprende un lubricante, un disgregante y un diluyente. El lubricante no incluye ácido esteárico ni iones estearato y se selecciona entre aceites vegetales hidrogenados (página 5, líneas 13-20).

Ninguno de estos documentos divulga una formulación farmacéutica en forma de comprimido o similar, que comprenda ibuprofeno y codeína, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el lubricante incluido en su composición sea estearil fumarato sódico. Igualmente, no existen indicios en estos documentos que puedan llevar al experto en la materia a seleccionar como lubricante el estearil fumarato sódico con objeto de obtener las mejoras en compresibilidad y estabilidad de la formulación descritas en la solicitud.

Por ello, se considera que las reivindicaciones 1-24 de la solicitud son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).