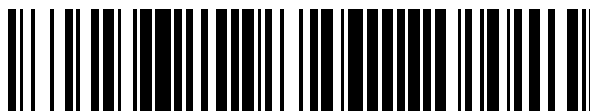


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 137**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02727757 .3**

96 Fecha de presentación: **27.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1392240**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **FORMULACIÓN QUE COMPRENDE GRANULOS DE MASA FUNDIDA DE AINE Y ÁCIDOS ORGÁNICOS.**

30 Prioridad:
07.06.2001 GB 0113843

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK)
LIMITED
103-105 BATH ROAD
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:
**PRICE, Ian Ashley;
SHERRY, Robert Arthur;
HIGTON, Frederick Raymond;
WRIGHT, Nicola Wendy y
BARRETT, David Michael**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 137 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación que comprende gránulos de masa fundida de AINE y ácidos orgánicos

La presente invención se refiere a formulaciones adaptadas para disgregarse en la boca, a procedimientos para prepararlas y a los usos de las mismas.

5 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una clase de medicamentos usados ampliamente. Son un grupo de compuestos bien definidos e incluyen ácidos fenilpropiónicos tales como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y flurbiprofeno. Se usan principalmente para el tratamiento de uno o más de dolor, inflamación y fiebre, por ejemplo, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, dolor postoperatorio, dolor postparto y lesiones en tejidos blandos. Un ejemplo es el ibuprofeno, que está disponible bajo prescripción en el Reino Unido (por ejemplo, Brufen (RTM)), generalmente en dosis de hasta 3200 mg por día. El ibuprofeno también está disponible como fármaco de venta sin receta en el Reino Unido (por ejemplo, Nurofen (RTM)) principalmente para el tratamiento de síntomas de dolor y fiebre incluyendo dolor de cabeza, migraña, dolor reumático, dolor muscular, lumbalgia, neuralgia, dismenorrea, dolor dental y resfriados y gripe, generalmente en dosis de hasta 1200 mg por día.

10 Se desea proporcionar una formulación de AINE adaptada para disgregarse rápidamente en la boca. Sin embargo, una desventaja muy conocida del ibuprofeno y de otros AINE es el mal sabor y la sensación tras quemadura en la garganta. Por tanto, acarrea un gasto, por ejemplo para incluir excipientes que enmascaren el sabor o para el procesado de la formulación de forma que, aplicando un recubrimiento, se reduzca el sabor del fármaco. Debido a estas consideraciones, es difícil proporcionar un procedimiento económico para preparar una formulación de comprimido que contenga ibuprofeno u otro AINE adaptada para disgregarse en la boca.

20 La patente de los Estados Unidos N.º 5780046 da a conocer formulaciones orales organolépticamente aceptables que contienen S(+)-ibuprofeno. La divulgación se basa en el descubrimiento de que S(+)-ibuprofeno no contiene el sabor desagradable, amargo que se sabe que posee el ibuprofeno racémico, permitiendo así la formulación de una amplia variedad de formas de dosificación que contienen el enantiómero de ibuprofeno, pero sin el mal sabor. Se prefiere que las formulaciones que contienen el eutómero del ibuprofeno también contengan un componente ácido de cantidad suficiente para mantener el pH de la formulación inferior a 7.

Sin embargo, se desea proporcionar formulaciones dispersables por vía oral aceptables con propiedades de disolución valiosas de cualquiera de los AINE de bajo punto de fusión sin que se reduzca al uso de las formas particulares o de los derivados de un fármaco.

30 Se ha observado que si se calienta cualquier AINE de bajo punto de fusión hasta que se funde, se enfría, se forma en gránulos de masa fundida solidificada y después se combina con un ácido orgánico, se pueden formular comprimidos por vía oral ventajosos.

En consecuencia, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para disgregarse en la boca que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un ácido orgánico, caracterizada porque la formulación comprende

35 (a) una composición granular que comprende una pluralidad de gránulos de masa fundida solidificada de dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo; y
(b) y un 5 - 30% p/p de un ácido orgánico.

El documento US 5780046 no sugiere la formación de gránulos de masa fundida solidificada de S (+)-ibuprofeno.

40 Se pretende que el término "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" incluya el AINE como una mezcla racémica o como un enantiómero específico. También se pretende que incluya sales farmacéuticamente aceptables del AINE. Las sales preferidas son las sales de sodio, sales de potasio y las sales de lisina.

45 Se ha observado que las formulaciones de la presente invención tienen un nivel reducido del regusto amargo que es una característica muy conocida del ibuprofeno y de otros AINE. Esto representa una mejora significativa ya que elimina el requisito de proporcionar un recubrimiento sobre cualquier núcleo del comprimido o composición granular para enmascarar el sabor del AINE. Una formulación de acuerdo con la invención también reduce la cantidad de excipientes que enmascaran el sabor lo que sería necesario en ausencia de un recubrimiento. También se ha observado que las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención tienen valiosas propiedades de disgregación en la boca. Además, los resultados de la disolución muestran un nivel inesperadamente alto de los AINE disueltos en medio acuoso después de periodos de tiempo relativamente cortos. Otra ventaja de la presente invención es la pequeña cantidad de excipientes para la formación de comprimidos adicionales necesarios para preparar una forma de dosificación, por ejemplo, para comprimir la mezcla, lo que conduce por lo tanto a desventajas en el procesado y en el coste de las formulaciones y que permite que se produzcan formas de dosificación más pequeñas.

La composición granular comprende varios gránulos de masa fundida solidificada de un AINE de bajo punto de fusión.

Los gránulos de masa fundida se forman calentando el AINE hasta que se funde. La masa fundida líquida se enfría a una temperatura por debajo del punto de fusión del AINE y se forma en gránulos. Por tanto, como se usa en el presente documento, "gránulos de masa fundida solidificada" significa gránulos en forma de una masa fundida solidificada de AINE formada calentando el AINE hasta que se funde, combinándola opcionalmente con excipientes y después, formándose dicho AINE en gránulos de masa fundida solidificada.

En general, se espera que la formulación comprenda un 1-90% p/p de composición granular, preferentemente un 1-50% p/p, más preferentemente un 1-30% p/p y lo más preferentemente un 2-20% p/p de composición granular.

Se ha observado que la forma cristalina del AINE cambia al fundir y después al enfriar el AINE. Por ejemplo, los cristales se vuelven más pequeños y el área de superficie del AINE en el gránulo de masa fundida se incrementa en comparación con los cristales convencionales del AINE. Además, al enfriar, los cambios en la estructura cristalina conducen a un gránulo más poroso.

Los gránulos de masa fundida se forman calentando el AINE hasta que se funde. Esto incluye calentar hasta que se funde totalmente o parcialmente. La estructura cristalina de los gránulos de masa fundida formados solidificando el AINE totalmente fundido difiere de la estructura cristalina en la que el AINE sólo está parcialmente fundido. En el caso de un fundido parcial, la estructura cristalina del AINE fundido está interrumpida por el AINE no fundido, proporcionando así que el AINE comprenda más de una estructura cristalina. Preferentemente, El AINE está totalmente fundido de modo que al enfriar, se forma una única fase continua del AINE, es decir, la estructura cristalina del AINE no está interrumpida por otra estructura de AINE cristalina. En composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención, el AINE está presente en un único estado cristalino. Asimismo, los gránulos de masa fundida comprenden preferentemente dicho AINE como una fase continua. En consecuencia, la fase continua del AINE comprende una única fase cristalina del AINE.

La invención permite la formulación de cualquier AINE de punto de fusión relativamente bajo en una formulación de sabor aceptable y de fácil disgregación en la boca. Una clase de compuestos favorecidos son los ácidos 2-arilpropiónicos que generalmente son sustancialmente insolubles y tienen malas propiedades de sabor. En general se prevé que el punto de fusión de tales compuestos será lo suficiente bajo como para permitir la fusión de los mismos usando un equipo estándar. También es importante que no exista un efecto perjudicial sobre cualquier ingrediente opcional incorporado en el AINE fundido, por ejemplo, un disgregante. Por tanto, cabe esperar que los puntos de fusión típicos de los AINE estén dentro del intervalo 20-300°C. Los AINE preferidos tienen puntos de fusión más bajos de modo que el procedimiento de fusión no usa cantidades significativas de energía, lo que tiene, por tanto, un efecto sobre los costes de producción. Los puntos de fusión preferidos están en el intervalo de 40-200°C (tales como naproxeno racémico, punto de fusión 156°C), más preferentemente de 40-150°C, además preferentemente de 40-120°C (tales como flurbiprofeno racémico, punto de fusión 114°C), lo más preferentemente de 50-100°C (tales como ibuprofeno racémico, punto de fusión 75-77°C; S(+)-ibuprofeno, punto de fusión 52-54°C y ketoprofeno racémico, punto de fusión 96°C). Los AINE de bajo punto de fusión preferidos son naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno y enantiómeros de los mismos. La invención está especialmente adaptada para un ibuprofeno y sus enantiómeros, incluyendo mezclas de los mismos, especialmente de ibuprofeno racémico y S(+)-ibuprofeno que tienen bajos puntos de fusión y un regusto muy malo en la boca y en la garganta. La mayoría de los resultados ventajosos se obtienen con ibuprofeno racémico que tiene una alta dosificación combinada con malas propiedades de solubilidad.

La proporción de AINE en los gránulos de masa fundida dependerá de la dosis deseada para un efecto terapéutico dado. Los fármacos de dosis baja, tales como flurbiprofeno y ketoprofeno pueden formar tan solo un 1% en peso si se requiere una forma de dosificación relativamente grande. Sin embargo, se obtienen ventajas particulares de la presente invención permitiendo una reducción en el número y/o en la cantidad de excipientes. En consecuencia, los AINE pueden formar hasta el 95% de los gránulos de masa fundida. En consecuencia, en general se prevé que los gránulos de masa fundida puedan comprender un 1-100% p/p de AINE, más normalmente un 10-100% p/p, preferentemente un 40-100%, más preferentemente un 50-100% p/p y lo más preferentemente un 60-100% p/p. Una característica preferida de la invención es que los AINE de alta dosis, bajo punto de fusión, tales como ibuprofeno, se pueden formular con excipientes mínimos en formas de dosificación más pequeñas. En consecuencia, en el aspecto más preferido, los gránulos de masa fundida comprenden un 60-97% p/p del AINE, preferentemente un 70-95% y además preferentemente un 75-95% p/p.

Para adaptar el ácido, normalmente el AINE formará menos del 80% p/p de la formulación, por ejemplo un 1-80% p/p, adecuadamente un 5-60% p/p, preferentemente un 5-50% p/p, más preferentemente un 5-40% p/p, aún más preferentemente un 5-30% p/p, lo más preferentemente un 5-20% p/p y especialmente un 15-25% p/p de la formulación.

Ejemplos preferidos del ácido orgánico incluyen ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, ascórbico y adípico. La formulación comprende un 5-30% p/p de ácido orgánico, preferentemente un 5-25% p/p, más preferentemente un 10-22% p/p. La proporción de AINE con respecto a ácido depende de la proporción del AINE en la forma de dosificación. Por tanto, dependiendo de la dosificación del fármaco, se puede esperar que esté en el intervalo de 20:1 a 1:20, convenientemente de 10:1 a 1:10. Para fármacos de dosis relativamente altas tales como ibuprofeno y

naproxeno, la proporción de AINE con respecto a ácido puede estar en el intervalo de 2:1 a 1:5, más preferentemente de 1:1 a 1:3, lo más preferentemente de 1:1 a 9:2. Para fármacos de dosis relativamente bajas tales como flurbiprofeno y ketoprofeno, la proporción de AINE con respecto a ácido puede ser adecuadamente de 1:1 a 1:20, preferentemente de 1:4 a 1:10. La composición granular puede comprender el ácido orgánico o el ácido orgánico puede ser un ingrediente extra-granular en la formulación.

La formulación comprende preferentemente una composición extra-granular que comprende los ingredientes incorporados en la formulación que no están contenidos en el gránulo de masa fundida solidificada. Se prefiere que el ácido esté presente en la composición extra-granular. Preferentemente, la composición extra-granular comprende un 5-35% p/p de ácido orgánico, más preferentemente un 8-25% p/p y lo más preferentemente un 10-20% de ácido orgánico. Los ingredientes de la composición extra-granular se pueden mezclar con los gránulos de masa fundida simultáneamente o en fases secuenciales en el procedimiento para preparar la formulación. Una ventaja particular de la presente invención es que todos los ingredientes de la composición extra-granular se pueden combinar con los gránulos de masa fundida en una única fase en el procedimiento de fabricación. Asimismo, se prefiere que en esta etapa, los ingredientes en la composición extra-granular se combinen secuencialmente con los gránulos de masa fundida. La formulación comprende una mezcla uniforme de gránulos de masa fundida y composición extra-granular. La composición extra-granular se distribuye adecuadamente de manera uniforme en toda la formulación.

Opcionalmente, se puede incorporar un lubricante en la composición extra-granular para mezclar con los gránulos de masa fundida. Se pueden usar lubricantes convencionales para AINE, por ejemplo, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, polietilenglicol, aceite vegetal hidrogenado, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio o estearato de calcio. Estos pueden estar presentes en una cantidad de desde un 0,05-5% en peso, preferentemente un 0,1 -2% en peso de la formulación. Adicionalmente se pueden incluir anti-adherentes tales como talco, en una cantidad de hasta el 4% en peso de la forma de dosificación, por ejemplo un 0,5-2% en peso de la forma de dosificación, preferentemente como parte del componente extra-granular.

La formulación también puede comprender un disgregante. La adición de un disgregante mejora además la tasa a la que se rompe el comprimido cuando se añade a un medio líquido. Ejemplos de disgregantes incluyen uno o más de almidón, almidón modificado (tales como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata), glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, silicato de aluminio y magnesio, bentonita y croscarmelosa de sodio. Los disgregantes preferidos son aquellos que se hinchan con la acción del agua, provocando así que los ingredientes en el comprimido se abran paso y salgan al medio de disgregación acuoso. Ejemplos preferidos de disgregantes son croscarmelosa de sodio y/o glicolato sódico de almidón, especialmente croscarmelosa de sodio. El disgregante está presente en una cantidad de disgregación efectiva, por ejemplo de hasta un 50% p/p de la formulación (por ejemplo, 1-50% p/p), más preferentemente un 1-25% p/o, además preferentemente un 2-20% p/p y lo más preferentemente un 2-15% p/p de la formulación.

El disgregante es un ingrediente opcional de los gránulos de masa fundida y/o de la composición extra-granular. El disgregante formará adecuadamente un 0,1-25% p/p de los gránulos de masa fundida, preferentemente un 3-15% p/p y lo más preferentemente un 4-10% p/p de los gránulos de masa fundida. El disgregante puede estar presente en la composición extra-granular en una cantidad de un 0,1 a un 25% p/p, preferentemente un 1-15%, más preferentemente un 2-10% p/p.

La proporción de AINE con respecto a disgregante dependerá de la proporción del AINE en la forma de dosificación. Por tanto, dependiendo de la dosificación del fármaco, se espera que pueda estar en el intervalo de 20:1 a 1:20, convenientemente de 10:1 a 1:10. Para fármacos de dosis relativamente altas, tales como ibuprofeno y naproxeno, la proporción de AINE con respecto a disgregante puede estar en el intervalo de 20:1 a 2:1, preferentemente de 10:1 a 5:1 partes en peso. Para fármacos de dosis relativamente bajas, tales como flurbiprofeno y ketoprofeno, la proporción de AINE con respecto a disgregante es adecuadamente de 1:10 a 10:1, de 1:1 a 1:5 partes en peso.

Aunque no es necesario para la producción de composiciones de acuerdo con la presente invención, si se desea, la formulación puede comprender además un diluyente. El diluyente puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los materiales diluyentes solubles en agua adecuados incluyen los alcoholes de azúcares (tales como xilitol, sorbitol, manitol, eritritol), azúcares (tales como sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa), ciclodextrina, maltodextrina y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, citrato de sodio y citrato de potasio). Lactosa, citrato de sodio y citrato de potasio son diluyentes solubles en agua particularmente preferidos. Materiales diluyentes insolubles en agua adecuados incluyen derivados de celulosa (tales como celulosa microcristalina), almidón y derivados del mismo (tales como almidón pre-gelatinizado), fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio. Celulosa microcristalina y fosfato de dicalcio son diluyentes insolubles en agua preferidos. Los diluyentes más preferidos incluyen celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, xilitol, sorbitol, manitol, sacarosa, lactosa y fructosa. Se prefiere el uso de diluyentes solubles en agua.

En una formulación adaptada para dispersarse en la boca, el nivel de diluyente puede ser bastante alto, por ejemplo de hasta un 90% (tal como de un 0-90% p/p, preferentemente de un 0-70% p/p) en peso de la formulación para lograr las propiedades de disgregación deseadas. Preferentemente, el diluyente forma un 1-75% p/p, preferentemente un 10-75% p/p, más preferentemente un 20-75% p/p y lo más preferentemente un 30-75% p/p de la formulación.

El diluyente puede estar contenido en el gránulo de masa fundida o puede ser parte de la composición extra-granular o puede estar incorporado si se desea en ambos componentes. Si se desea, el diluyente se puede añadir preferentemente en una cantidad de hasta un 90% p/p de la composición extra-granular (es decir, un 0,1-90% p/p). En consecuencia, si se emplea, el diluyente puede estar incluido adecuadamente en la composición extra-granular en el intervalo de un 1-90% p/p, preferentemente un 10-90% p/p, más preferentemente un 20-80% p/p y lo más preferentemente un 30-80% p/p. Como se debate anteriormente en el presente documento, el diluyente puede estar presente en los gránulos de masa fundida, por ejemplo, en una cantidad de un 0-30% p/p (tal como un 0,1-30%) en peso de los gránulos de masa fundida. Si está presente, el diluyente forma convenientemente un 1-20%, más preferentemente un 1-10% p/p de los gránulos de masa fundida. Se prefiere incluir el diluyente en la composición extra-granular.

La formulación también puede incluir una base, preferentemente una sal de metal alcalino, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, presente en un grado de hasta un 50% en peso (por ejemplo, en el intervalo de un 1-50% en peso), preferentemente de hasta un 40% en peso (por ejemplo, en el intervalo de un 1-40% en peso) de la composición (más preferentemente de un 2-35% p/p y lo más preferentemente de un 5-20% p/p). Se puede hacer reaccionar la base con el ácido orgánico en una reacción efervescente liberando dióxido de carbono. Preferentemente, la sal de metal alcalino es sodio o potasio. Además preferentemente, la sal es al menos una de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio. Lo más preferentemente, la base comprende bicarbonato de sodio. La proporción de AINE (especialmente del medicamento ibuprofeno) con respecto a una sal de metal alcalino puede estar en el intervalo de 100:1 a 1:1 partes en peso, preferentemente de 5:1 a 1:1 partes en peso. Preferentemente, la sal de metal alcalino se incorpora en cualquier cantidad hasta una cantidad equimolar con respecto al AINE (por ejemplo, ibuprofeno). Convenientemente, se incorpora una cantidad sub-molar de sal de metal alcalino. Por tanto, el compuesto de metal alcalino puede formar hasta un 100% p/p del AINE, preferentemente un 50% p/p, más preferentemente de hasta un 10% p/p, de los gránulos del AINE. Preferentemente, la sal de metal alcalino está en una proporción con respecto a dicho ácido de 5:1 a 1:5 partes en peso, más preferentemente de 3:1 a 1:3, lo más preferentemente de 2:1 a 1:1 partes en peso. Preferentemente, la composición extra-granular comprende la base.

La formulación también puede incluir un tensioactivo, en la cantidad apropiada para las propiedades del tensioactivo, preferentemente de un 0,05-10% en peso de la formulación. El tensioactivo puede estar incluido en los gránulos de masa fundida y/o en la composición extra-granular. Tensioactivos preferidos son laurilsulfato de sodio, poloxámero, aceite de ricino hidrogenado y derivados de los mismos, tensioactivos de polioxietileno (incluyendo aceites de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos, incluyendo estearatos) y ésteres de sorbitán. Se puede usar un tensioactivo en un grado de un 0,05-5% p/p, preferentemente de un 0,1-3% p/p, más preferentemente de un 0,2-2% p/p de los gránulos de masa fundida o bien de la composición extra-granular o de ambos.

La formulación también puede comprender coadyuvantes de flujo tales como dióxido de silicio y talco. Lo más preferentemente, el dióxido de silicio es dióxido de silicio coloidal (que tiene especialmente un tamaño de partícula promedio de menos de 50 nm, tal como 5-40 nm), lo más preferentemente dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio se puede incorporar en la composición en un grado de un 0,05-5,0% p/p, preferentemente un 0,1-3% en peso, más preferentemente un 0,2-1% p/p de la composición. Los gránulos de masa fundida y/o la composición extra-granular puede comprender el coadyuvante de flujo.

Otros excipientes para la formación de comprimidos convencionales, tales como agentes gelificantes y/o aglutinantes conocidos por el experto en la técnica, se pueden incorporar en la formulación, por ejemplo, una composición para comprimidos prensada, si se desea (aunque se apreciará que una ventaja principal de la presente invención es que el número de excipientes necesario para lograr una formulación que se disgregue rápidamente es mínimo). Ejemplos incluyen agentes gelificantes, tales como gelatina, carragenano, tragacanto, goma guar; y aglutinantes tales como PVP, almidón de maíz pregelificado, HPMC, dextrina, glucosa líquida. Los agentes gelificantes se usan adecuadamente en una cantidad de un 0,1-10% de la formulación, preferentemente un 1-5% de la formulación. Los aglutinantes se usan adecuadamente en una cantidad de un 0,1-20% de la formulación, preferentemente un 1-10% de la formulación. También se puede desear añadir cantidades apropiadas de aromatizantes y/o edulcorantes para potenciar el sabor. Estos ingredientes pueden formar un 0-10% p/p de la formulación, preferentemente un 0-5% p/p. Convenientemente, la composición extra-granular comprende los aromatizantes y/o edulcorantes en una cantidad de un 0-10% p/p, más preferentemente un 0-5% p/p. Aunque no sea necesario para llevar a cabo la presente invención, si se desea la formulación puede comprender excipientes adicionales usados convenientemente en formulaciones adaptadas para disgregarse en la boca. Si se desea, el material extra-granular también puede comprender un material masticador u otros excipientes que modifican la liberación que están adaptados para liberar el ibuprofeno de una forma deseada de acuerdo con su uso deseado.

Los gránulos de masa fundida de AINE (preferentemente ibuprofeno) que contienen opcionalmente un disgregante se combinan preferentemente con una composición extra-granular que comprende un ácido, una sal de metal alcalino, un diluyente y opcionalmente un tensioactivo y u otros excipientes para la formación de comprimidos. En consecuencia, en una realización preferida, los gránulos de masa fundida pueden comprender más de un 90% p/p del AINE (es decir, 90-100% p/p). Los gránulos de masa fundida preferidos comprenden un AINE (preferentemente ibuprofeno), un disgregante y opcionalmente un tensioactivo y/o un diluyente. En otra realización preferida, los gránulos de masa fundida comprenden más de un 90% p/p (es decir, 90-100% p/p) de la combinación de AINE y disgregante. Además

preferentemente, los gránulos de masa fundida consisten esencialmente de (es decir, 98-100% p/p) de la combinación de AINE y un disgregante. Otros gránulos de masa fundida preferidos consisten esencialmente en un AINE (preferentemente ibuprofeno), un disgregante y un diluyente.

En una formulación preferida de acuerdo con la presente invención, los gránulos de masa fundida comprenden:

- 5 (a) 85-95% p/p de fármaco antiinflamatorio no esteroideo y
(b) 5-15% p/p de disgregante.

En una formulación especialmente preferida de acuerdo con la presente invención, los gránulos de masa fundida consisten esencialmente en:

- (a) 85-95% p/p de fármaco antiinflamatorio no esteroideo y
10 (b) 5-15% p/p de disgregante.

Una formulación ventajosa (especialmente una formulación de comprimidos) de acuerdo con la presente invención comprende una composición extra-granular que comprende un ácido, una base, un diluyente que incluye un azúcar y/o alcohol de azúcar (o mezclas de los mismos), y un lubricante y/o un tensioactivo y/o aromatizantes y/o edulcorantes. Una composición particularmente preferida comprende un 10-90% p/p de diluyente, un 5-30% p/p de ácido, un 5-30% p/p de base y un 0-5% p/p de lubricante. Esta combinación forma adecuadamente una mezcla íntima con dichos gránulos de masa fundida antes de la carga en una dosis unitaria (por ejemplo, un sobrecito o una cápsula) o del prensado en un comprimido.

- La composición extra-granular comprende preferentemente al menos uno de dióxido de silicio, ácido esteárico o una sal de los mismos, un tensioactivo y un diluyente. Más preferentemente, la composición extra-granular consiste esencialmente en un ácido, bicarbonato de sodio, un lubricante y un diluyente que incluye al menos uno de un azúcar y alcohol de azúcar.
20

Una formulación preferida de acuerdo con la invención comprende:

(I) una composición granular que comprende:

- (a) 85-95% p/p de fármaco antiinflamatorio no esteroideo y
25 (b) 5-15% p/p de disgregante
y

(II) una composición extra-granular que comprende:

- (c) 10-90% p/p de diluyente;
(d) 5-30% p/p de ácido;
30 (e) 5-30% p/p de base y
(f) 0-5% p/p de tensioactivo.

- Lo más preferentemente, la formulación comprende una combinación de gránulos de masa fundida de ibuprofeno con una composición extra-granular que comprende un ácido seleccionado de ácido cítrico, ácido málico y/o ácido tartárico; un lubricante que comprende ácido esteárico o una sal del mismo; una sal de metal alcalino; y un diluyente que comprende al menos uno de un azúcar y un alcohol de azúcar. Esta combinación puede tomar la forma de una mezcla uniforme u homogénea que se puede mezclar con otros ingredientes si se desea y formarse en una dosis unitaria. Se dispone la dosis unitaria para que se disperse en la boca. La realización preferida es una forma de dosificación en forma de un comprimido prensado. El comprimido se puede tragar o retener en la boca (por ejemplo, se puede masticar o dejar que se disgregue en la boca).
35

- La forma de dosificación se puede chupar o se puede masticar. El efecto terapéutico se logra más rápidamente si la forma de dosificación se tritura y se traga sustancialmente de forma inmediata. Una forma de dosificación típica se puede masticar y tragar en dos minutos, preferentemente en menos de un minuto.
40

La presente invención proporciona preferentemente un comprimido masticable adaptado para disgregarse en la boca y que comprende:

- 45 (a) una composición granular que comprende una pluralidad de gránulos de masa fundida solidificada de un fármaco no esteroideo de bajo punto de fusión; y

(b) una composición extra-granular que comprende un ácido orgánico.

En otras palabras, se proporciona un comprimido masticable que comprende una formulación de acuerdo con la presente invención.

Una formulación preferida de acuerdo con la presente invención comprende:

5 (a) 5-30%, preferentemente 5-25% p/p de ibuprofeno;

(b) 5-30% p/p de componente ácido;

(c) 0,1-5% p/p de croscarmelosa de sodio;

(d) 5-20% p/p de bicarbonato de sodio;

(e) 50-70% p/p de diluyente.

10 Las formulaciones de la invención tales como composiciones prensadas para comprimidos pueden incluir, si se desea, otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles y/o agentes de potenciación. Por tanto, por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir cualquier otro ingrediente usado comúnmente en una composición útil para tratar dolor, inflamación y/o fiebre, por ejemplo cafeína u otro derivado de xantina, otro analgésico, por ejemplo codeína, un miorrelajante: un antihistamínico (por ejemplo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, bromodifenhidramina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, ciproheptadina, dexbromofeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, ebastina, ketotifeno, lodoxamida, loratidina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, fenindamina, feniltoloxamina, pirilamina, setastina, tazifilina, temelastina, terfenidina, tripeleennamina o triprolidina (preferentemente se emplean antihistamínicos no sedantes)); un descongestionante (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilpropanolamina y fenilefrina); un antitusígeno (por ejemplo, caramifeno, codeína o dextrometorfano); y/o un expectorante (por ejemplo, guaifenesina, citrato de potasio, guaiacolsulfonato de potasio, sulfato de potasio e hidrato de terpinina).

15 Tales ingredientes activos y/o agentes potenciadores adicionales se pueden incorporar en los gránulos de masa fundida o en la composición extragranular en cantidades de dosificación apropiadas para el efecto terapéutico deseado. Se pueden hacer referencia a MIMS y a Physicians Desk Reference para las directrices en cuanto a una dosificación adecuada. En general, se espera que tales otros ingredientes activos formarán un 0-50% p/p de la formulación, por ejemplo un 5-25% p/p.

20 El ibuprofeno y sus derivados son principalmente agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, pero también se han propuesto para otros usos terapéuticos, incluyendo el tratamiento de pérdida ósea periodontal, prurito y enfermedad de Alzheimer. Las formas de dosificación de la presente invención están indicadas, por lo tanto, para su uso en el tratamiento de todos los usos terapéuticos para los que el ibuprofeno es eficaz, incluyendo artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis anquilosante, artropatías seronegativas, trastornos periarticulares y lesiones en tejido blando. También se pueden usar en el tratamiento de dolor postoperatorio, dolor postparto, dolor dental, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor reumático, dolor muscular, lumbalgia, neuralgia y/o dolor musculoesquelético o el dolor o malestar asociado con lo siguiente: infecciones respiratorias, resfriados o gripe, gota o náuseas del embarazo. Los usos especialmente preferidos incluyen tos, resfriados, gripe, migraña, dolor de cabeza, dolor reumático, dolor muscular y neuralgia.

25 En consecuencia, en otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación y/o fiebre. Además, la invención también proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor y/o la inflamación y/o la fiebre que comprende la administración de una composición de acuerdo con la presente invención a un mamífero que lo necesite. Las formulaciones de la invención se pueden usar en la fabricación de medicamentos para su uso en estos procedimientos.

30 Para cada AINE, los expertos en la técnica conocen dosificaciones unitarias para un tratamiento eficaz. Por ejemplo, pueden comprender el AINE hasta un grado de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg y 800 mg. Si se emplean derivados, se escogen normalmente las dosificaciones unitarias precisas para dar las dosis de AINE equivalentes dadas anteriormente. Para los tratamientos descritos en el presente documento, la dosis diaria máxima de ibuprofeno generalmente es de 3200 mg. Una única dosis diaria unitaria puede ser de 100 mg. Las dosis unitarias preferidas están en el intervalo de 100-400 mg, más preferentemente 100-300 mg y especialmente 200 mg de ibuprofeno. La dosis diaria máxima de flurbiprofeno generalmente es de 300 mg. Una única dosis unitaria puede ser de 12,5 mg. Las dosis unitarias preferidas están en el intervalo de 12,5-150 mg, más preferentemente 25-100 mg y especialmente 50 mg de flurbiprofeno. La dosis diaria máxima de naproxeno generalmente es de 1.500 mg. Una única dosis diaria unitaria puede ser de 125 mg. Las dosis unitarias preferidas están en el intervalo de 220-750 mg, más preferentemente 220-500 mg y especialmente 220-250 mg de naproxeno. La dosis diaria máxima de ketoprofeno generalmente es de 200 mg. Una única dosis unitaria puede ser de 25 mg. Las dosis unitarias preferidas están en el intervalo de 25-100 mg, más preferentemente 25-75 mg y especialmente 50 mg de ketoprofeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación de acuerdo con la invención caracterizado por las siguientes etapas:

- (a) fundir dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo opcionalmente con uno o más excipientes;
- (b) formar dicha mezcla en gránulos de masa fundida solidificada;
- 5 (c) combinar dichos gránulos de masa fundida solidificada con un ácido orgánico para formar una mezcla uniforme; y opcionalmente
- (d) formarse en una dosis unitaria.

En la etapa (a) de un procedimiento de acuerdo con la presente invención, el fármaco se funde. A temperatura ambiente, los AINE usados de acuerdo con la presente invención son sólidos. Por tanto, es necesario calentar el AINE hasta que esté en el estado fundido. Bajo condiciones presurizadas, se puede fundir el fármaco a una temperatura por debajo de su punto de fusión normal. Se puede llevar a cabo la fusión de acuerdo con procedimientos conocidos, incluyendo por ejemplo, calentar en un recipiente hasta una temperatura superior al punto de fusión del AINE o por extrusión en una extrusora calentada. La temperatura máxima se determina por la estabilidad del fármaco fundido y los ingredientes combinados con él. El fármaco se puede calentar hasta cualquier temperatura conveniente. En general, cuanto mayor sea la temperatura, más rápidamente se fundirá el fármaco, aunque esto debe ser compensado por la entrada de energía necesaria para calentar el fármaco. Para la mayor eficiencia, en general se prevé que el AINE se calentará hasta no más de 50°C, preferentemente 1-25°C y más preferentemente 5-20°C, por encima de su punto de fusión para mantener los costes de energía a un mínimo. Un intervalo de calentamiento preferido es de 30-180°C, más preferentemente 35-140°C y más preferentemente 40-120°C.

Si se extrude el AINE, en general, el trabajo sobre el AINE por la configuración de tornillo en la extrusora también contribuirá a fundir el AINE, reduciendo de este modo el requisito de temperatura aplicada en el exterior. En consecuencia, el barril de la extrusora se puede calentar hasta una temperatura inferior al punto de fusión del AINE. Por ejemplo, el punto de fusión normal del ibuprofeno racémico es de 75-77°C, sin embargo bajo condiciones de fuerza/presión (tales como las que se pueden dar en una extrusora o un dispositivo de procesamiento similar), el calor aplicado en el exterior necesario para fundir el ibuprofeno se puede reducir significativamente a través del calor mecánico generado por la acción de mezclado intenso dentro de la extrusora. En general se prevé que la extrusora se calentará hasta una temperatura no menor de 25°C por debajo del punto de fusión del AINE, preferentemente en el intervalo de desde 20°C por debajo del punto de fusión del fármaco hasta 50°C por encima del punto de fusión del fármaco, más preferentemente de desde 15°C por debajo del punto de fusión del fármaco hasta 25°C por encima de su punto de fusión y lo más preferentemente hasta una temperatura en el intervalo de 10°C en cada lado del punto de fusión del fármaco. Algunas extrusoras permiten que se calienten diferentes zonas a temperaturas diferentes en la extrusora. Estas temperaturas se pueden elegir como se desee para asegurar que se funda el AINE, preferentemente que se funda totalmente, en la fase (a). Preferentemente, el fármaco se calienta hasta una temperatura en el intervalo de 80-130°C, más preferentemente 100-120°C. Cuando el AINE es ibuprofeno, se puede calentar convenientemente en el intervalo de 50-130°C, más preferentemente 60-100°C. Cuando se calienta por medios de calentamiento convencionales tales como un baño de agua o de vapor, se calienta preferentemente en el intervalo de 75-90°C, más preferentemente 75-85°C. El ibuprofeno también se puede calentar y someterse a condiciones de fuerza, tales como por extrusión con calor del ibuprofeno, por ejemplo en una extrusora de doble tornillo. La temperatura del ibuprofeno en el barril de la extrusora está preferentemente en el intervalo de 66-96°C, preferentemente 70-82°C. Cualquier excipiente opcional se puede dispersar en toda la masa fundida por mezclado convencional y/o por técnicas de agitación para formar una mezcla fundida.

Preferentemente, se puede combinar un disgregante con el fármaco en la etapa (a). Alternativa o adicionalmente, se puede combinar un tensioactivo con el fármaco en la etapa (a). El disgregante y/o el tensioactivo se puede añadir antes o después de que se funda el fármaco.

Convenientemente, el calentamiento del AINE y el mezclado de excipientes opcionales (por ejemplo, removiendo, agitando, amasando o extruyendo el AINE) se produce en el mismo momento. El procedimiento mencionado anteriormente se puede llevar a cabo de varias maneras. La forma en la que se combinan los excipientes opcionales con el fármaco dependerá de las condiciones, incluyendo el fármaco usado y la dosificación del mismo, la temperatura a la que se calienta el fármaco, la cantidad de cualquier otro excipiente usado, la cantidad de ingredientes que se procesan, y estará dentro del conocimiento del experto en la técnica. En un procedimiento, el AINE se calienta en un recipiente adecuado hasta que se funde. Después, los componentes opcionales se pueden añadir a la masa fundida y combinarse bien con ella para formar una mezcla homogénea. Estos excipientes adicionales opcionales también se pueden mezclar en el AINE fundido simultáneamente o en etapas secuenciales.

En otro procedimiento, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se puede combinar en el estado sólido con los excipientes opcionales, por ejemplo un disgregante, y después calentarlo junto hasta que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se funda. También se puede desear combinar el AINE con al menos un excipiente adicional en el estado sólido, después calentar hasta que dicho AINE se funda y después añadir cualquier otro excipiente deseado.

En otro procedimiento, el AINE y cualquier ingrediente opcional que se va a incorporar en el gránulo de masa fundida se alimentan en un sistema de tipo extrusora (que se hayan combinado preferentemente en primer lugar mezclándolos entre sí). Los materiales se calientan y se mezclan amasando por el/los tornillo(s) dentro de la extrusora hasta que se funde el AINE y se produce una mezcla uniforme de los componentes. Preferentemente, el fármaco se extrude por fusión. Además preferentemente, el AINE se extrude en una extrusora de doble tornillo.

En un procedimiento preferido, el disgregante se combina con el AINE fundido, antes del fundido o bien después del procedimiento de fundido. El disgregante es más comúnmente insoluble en la masa fundida de ibuprofeno y se produce una dispersión del agente disgregante sólido dentro de la masa fundida líquida. La dispersión se mezcla de modo que el agente disgregante se combina uniforme u homogéneamente con el AINE fundido. Así se produce una mezcla uniforme.

En la etapa (b), la mezcla fundida se forma en gránulos de masa fundida solidificada. Se deja que la masa fundida solidifique de cualquier forma conveniente. En algunos casos, los gránulos de masa fundida se pueden formar mientras el fármaco está en estado fundido (es decir, totalmente fundido o parcialmente fundido) y después se deja que se enfríen para formar los gránulos de masa fundida solidificada. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un procedimiento de extrusión de masa fundida, por ejemplo se puede cortar el extrudido en pellas mientras pasa fuera de la extrusora y enfriar las pellas de forma apropiada, tal como una cinta de refrigeración. En un procedimiento adicional, después del calentamiento o de la extrusión por calor, se puede enfriar el AINE fundido alimentándolo en un secador con torre de pulverización o en un granulador de pulverización en el que se pulveriza la masa fundida en la trayectoria de una corriente de aire frío para producir microgotitas y se recoge la masa sólida seca.

En general, es de esperar que la mezcla fundida se enfríe hasta una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco antes de que forme en gránulos. Esto incluye tanto enfriamiento rápido como enfriamiento lento. Preferentemente, el fármaco fundido se enfría rápidamente. Por ejemplo, se puede dejar que el AINE fundido se enfríe a temperatura ambiente o en un recipiente enfriado (por ejemplo, enfriado con agua). El AINE fundido también se puede verter sobre bandejas de refrigeración que pueden ser estáticas o se pueden mover continuamente. Las bandejas estáticas pueden estar colocadas en cabinas de refrigeración. La masa fundida enfriada forma un sólido y se puede retirar raspando la cinta o se puede recoger mientras cae de un extremo de una cinta en movimiento continuo. Para mantener una mezcla uniforme del fármaco con cualquier excipiente, puede ser necesario agitar o remover la mezcla durante el enfriamiento. El enfriamiento también puede tener lugar en una corriente de aire enfriado. El fármaco fundido también se puede enfriar haciendo pasar la mezcla fundida sobre la cinta de refrigeración en movimiento, preferentemente una cinta de refrigeración con rotación continua. Preferentemente, la cinta se enfría con agua. El agua se puede aplicar a la parte inferior de la cinta a lo largo su longitud o parcialmente a lo largo de su longitud como se desee y de acuerdo con la longitud de la cinta, la cantidad de mezcla de fármaco fundido y la velocidad de la cinta. Se prefiere especialmente enfriar la mezcla de fármaco fundido al menos inicialmente por un medio de refrigeración, por ejemplo hasta que se empiece a solidificar. Ventajosamente, la cinta se enfría con agua sustancialmente a lo largo de toda su longitud y es de una longitud mínima necesaria (por ejemplo, 3-7 m) para permitir que se enfríe hasta el estado sólido.

Los gránulos producidos al enfriar el fármaco fundido son preferentemente de un tamaño adecuado para la formación de comprimidos, preferentemente en una máquina de formación de comprimidos a gran escala estándar. Los gránulos de masa fundida en la composición granular tienen preferentemente un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10-2000 μm , más preferentemente 50-1000 μm y lo más preferentemente 100-400 μm . Se logran valiosos resultados cuando la densidad a granel de los gránulos de masa fundida está en el intervalo de 0,1-1 gml^{-1} más preferentemente 0,3-0,6 gml^{-1} . Otras propiedades preferidas se obtienen cuando la densidad compactada está en el intervalo de 0,3-0,7 gml^{-1} (más preferentemente 0,4-0,6 gml^{-1}). Además, los gránulos de masa fundida tienen preferentemente una porosidad de 0,5-2,0 g/ml.

La masa fundida solidificada se puede formar en gránulos por varios procedimientos. Por ejemplo, se puede pulverizar o fragmentar en gránulos. Se puede moler y/o tamizar. Si se enfría sobre una cinta en movimiento, la masa fundida enfriada se puede llevar a un dispositivo de fragmentación tal como una barra raspadora y/o un molino. También se puede hacer pasar a través de un dispositivo de pulverización tal como una torre de pulverización o un granulador de pulverización en el que el material fundido se pulveriza desde un orificio en una corriente de aire enfriado, se deja que se congele/solidifique y después se recoge. Si el AINE fundido se extrude, el extrudado se puede enfriar y después romper en piezas de tamaño conveniente, seguido de molienda y o tamizado. Alternativamente, el extrudado se puede extrudir a través de agujeros y cortarse en gránulos de tamaño adecuado para la formación de comprimidos.

Preferentemente, en la fase (b) la mezcla de fármaco fundido se forma en una tira o en tiras y se enfría sobre una cinta enfriada con agua. Las tiras solidificadas se pueden moler en gránulos. La composición granular se puede tamizar para asegurarse de que los gránulos de masa fundida son del tamaño apropiado para la formación de comprimidos eficaz.

En la etapa (c), los gránulos de masa fundida solidificada se combinan con un ácido orgánico. Esto se puede lograr por técnicas de mezclado y combinación convencionales. Ejemplos de aparatos que se pueden usar para facilitar este procedimiento son la mezcladora de cinta, mezcladora IBC, mezcladora en V y mezcladora de arado.

Los gránulos de masa fundida se combinan bien de modo que formen una mezcla uniforme de los ingredientes. El ácido se debe distribuir de manera uniforme a través de la formulación para maximizar las propiedades de sabor.

Los gránulos de masa fundida combinados y la composición extra-granular se pueden formar en una dosis unitaria. Ejemplos incluyen cargar la mezcla de polvo suelto en un sobrecito o en una cápsula o prensarla en un comprimido.

- 5 Los comprimidos masticables son la forma de dosificación unitaria preferida de acuerdo con la invención. Se ha observado que el sabor del AINE se ha enmascarado sustancialmente lo que permite que la forma de dosificación se mantenga en la cavidad oral durante un periodo de tiempo mientras la formulación se disgrega.

En una característica preferida de la etapa (c), una composición extra-granular comprende el ácido orgánico y al menos uno de un diluyente y un lubricante.

- 10 En un procedimiento preferido de acuerdo con la presente invención, dicho AINE comprende ibuprofeno.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar una composición granular que comprende varios gránulos de masa fundida de un agente antiinflamatorio no esteroideo de bajo punto de fusión caracterizado por:

(a) fundir dicho fármaco hasta que esté totalmente fundido;

- 15 (b) enfriar hasta el estado sólido; y

(c) formar gránulos de masa fundida solidificada.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes. En los Ejemplos, el ibuprofeno racémico está disponible de BASF Pharma, Bishop, TX, Estados Unidos; el dióxido de silicio coloidal (también conocido como sílice coloidal) está disponible de Degussa, Frankfurt, DE bajo el nombre comercial Aerosil 200; la croscarmelosa de sodio está disponible de FMC Corporation, Bruselas, BE bajo el nombre comercial Ac-Di-Sol; y el glicolato sódico de almidón está disponible de Edward Mendell, Reigate, GB bajo el nombre comercial Explotab.

20

Medición de la disolución

Se midió la disolución usando el procedimiento de disolución descrito en la Farmacopea de EE.UU. Vol. 23, página 1791. El aparato 2 usa paletas a 50 rpm y un tampón fosfato (seleccionado a pH 7,2 y/o pH 6,0 y/o pH 5,8).

- 25 Medición de la friabilidad

Esta prueba para la solidez del comprimido es una prueba de friabilidad estándar, concretamente la rotación de 20 comprimidos durante 4 minutos a 25 rpm en un friabilador (TAR 20 fabricado por ERWEKA). Se puede medir el número de comprimidos decapados o rotos.

Resistencia a la compresión (N)

- 30 La resistencia a la compresión es una medida de la dureza de un comprimido. Se puede medir registrando la resistencia a la compresión diamétrica cuando se rompe el comprimido entre las mandíbulas motorizadas de un instrumento de prueba de resistencia a la compresión Schleuniger.

Tiempo de disgregación (minutos)

- 35 Se puede medir el tiempo de disgregación usando el procedimiento de disgregación descrito en la Farmacopea Europea 1986, ref. V.5.1.1 (actualizada en 1995) usando agua del grifo (pH de aproximadamente 7) como líquido. El procedimiento mide el tiempo (segundos) en el que se disgregan seis comprimidos preparados con cada formulación de ejemplo

Ejemplo 1(a): Preparación de la composición granular

	Ej. 1 (% p/p)
Composición granular:	
Ibuprofeno	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8
Material extra-granular:	
Xilitol	52,0
Ácido málico	20,0

(CONT)	
Bicarbonato de sodio	15,0
Estearato de magnesio	1,0
Aromatizantes	1,0

En el procedimiento ilustrativo, en primer lugar se fundió el ibuprofeno calentando hasta aproximadamente 75°C en un recipiente de acero inoxidable en un baño de vapor hasta que se fundió. Después se añadió el agente disgregante (croscarmelosa de sodio) a la masa fundida, y se mezcló durante 5-10 minutos hasta que se dispersó uniformemente. Se dejó que la mezcla fundida se enfriara y se cristalizara. Se retiró la masa fundida solidificada del recipiente, se trituró y se molió pasándola a través de un molino de cono que tenía un tamiz con un tamaño de agujero redondo de 1 mm. Se recogió la masa molida.

Ejemplo 1(b): Preparación de comprimidos

Se combinaron los ingredientes de base extra-granulares, concretamente una carga, un ácido orgánico, un lubricante, una base y aromatizantes y edulcorantes, con la composición granular durante aproximadamente 15 minutos en una mezcladora. Se alimentó el material combinado en una máquina de formación de comprimidos y se comprimió en comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

De la misma manera, se pueden preparar comprimidos que contenían 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg y 400 mg de ibuprofeno o S(+)-ibuprofeno. Opcionalmente, también se puede incorporar un diluyente inerte tal como un azúcar convencional y/o material de celulosa, ya que la cantidad de S(+)-ibuprofeno se pudo reducir en comparación con la cantidad de ibuprofeno racémico incorporado normalmente en formas de dosificación sólidas.

Ejemplos 2-4

	Ej. 2 (% p/p)	Ej. 3 (% p/p)	Ej. 4 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:			
Xilitol	57,0	51,8	56,5
Ácido málico	15,0	20,0	17,5
Bicarbonato de sodio	15,0	15,0	12,5
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,0	1,2	1,5
Edulcorantes	0,3	0,3	-

Ejemplos 5-9

	Ej. 5 (% p/p)	Ej. 6 (% p/p)	Ej. 7 (% p/p)	Ej. 8 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	10,0	10,0	9,8	9,8
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:				
Xilitol	59,2	61,5	60,3	60,3
Ácido tartárico	-	-	14,7	-
Ácido cítrico	-	-	-	14,7
Ácido málico	16,3	15,0	-	-

ES 2 369 137 T3

(CONT)				
Bicarbonato de sodio	11,3	10,0	9,8	9,8
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,5	1,5	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,2	0,2

Ejemplos 9-10

	Ej. 9 (% p/p)	Ej. 10 (% p/p)
Composición granular:		
Ibuprofeno	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8
Material extra-granular:		
Xilitol	61,5	61,5
Ácido tartárico	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3

Ejemplos 11-13

	Ej. 11 (% p/p)	Ej. 12 (% p/p)	Ej. 13 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:			
Xilitol	61,0	59,0	61,0
Lactosa	-	-	0,5
Ácido málico	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0
Celulosa microcristalina	0,5	2,5	-
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 14-16

	Ej. 14 (% p/p)	Ej. 15 (% p/p)	Ej. 16 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8
Celulosa microcristalina	-	-	1,0

ES 2 369 137 T3

(CONT)			
Lactosa	-	1,3	-
Material extra-granular:			
Xilitol	60,5	8,9	61,2
Lactosa	1,0	1,3	-
Ácido málico	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Los resultados de la disolución para el ejemplo 14 a pH 7,2 se dan a continuación:

Tiempo (min)	Ej. 14
0	0,0%
10	86,9%
20	91,3%
30	91,6%
45	91,7%
60	90,3%

Ejemplos 17-19

	Ej. 17 (% p/p)	Ej. 18 (% p/p)	Ej. 19 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8
Fosfato de dicalcio	2,5	-	0,5
Material extra-granular:			
Xilitol	59,0	61,0	60,5
Ácido málico	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0
Fosfato de dicalcio	-	0,5	0,5
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 20-23

	Ej. 20 (% p/p)	Ej. 21 (% p/p)	Ej. 22 (% p/p)	Ej. 23 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0	10,0
Polivinilpirrolidona	-	0,8	-	-

ES 2 369 137 T3

(CONT)				
Croscarmelosa de sodio	-	-	0,5	1,5
Glicolato sódico de almidón	0,8	-	-	-
Material extra-granular:				
Xilitol	61,5	61,5	61,8	60,8
Ácido málico	15,0	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 24-26

	Ej. 24 (% p/p)	Ej. 25 (% p/p)	Ej. 26 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	-	10,0	13,3
Flurbiprofeno	10,0	-	-
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	1,1
Material extra-granular:			
Xilitol	61,5	76,5	-
Sorbitol	-	-	68,8
Ácido málico	15,0	-	13,3
Ácido cítrico	-	10,0	-
Bicarbonato de sodio	10,0	-	-
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,3
Aromatizantes	1,4	1,4	1,9
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 27-29

	Ej. 27 (% p/p)	Ej. 28 (% p/p)	Ej. 29 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Celulosa croscarmelosa	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:			
Manitol	-	-	61,5
Fructosa	-	61,5	-
Sacarosa	61,5	-	-
Ácido cítrico	15,0	15,0	15,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

ES 2 369 137 T3

Ejemplos 30-32

	Ej. 30 (% p/p)	Ej. 31 (% p/p)	Ej. 32 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	13,2	13,2
Celulosa croscarmelosa	0,8	1,1	1,1
Material extra-granular:			
Lactosa	61,5	-	-
Sacarosa	-	68,9	-
Fructosa	-	-	68,9

Ejemplos 33-36

	Ej. 33 (% p/p)	Ej. 34 (% p/p)	Ej. 35 (% p/p)	Ej. 36 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	13,2	13,2	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	1,1	1,1	0,8	0,8
Dióxido de silicio coloidal	-	-	0,1	-
Material extra-granular:				
Manitol	68,9	-	-	-
Xilitol	-	-	61,4	61,4
Lactosa	-	68,9	-	-
Ácido tartárico	-	-	15,0	15,0
Ácido cítrico	13,2	13,2	-	-
Bicarbonato de sodio	-	-	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,3	1,3	1,0	1,0
Aromatizantes	2,0	2,0	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3	0,3
Dióxido de silicio coloidal	-	-	-	0,1

Ejemplos 37-40

	Ej. 37 (% p/p)	Ej. 38 (% p/p)	Ej. 39 (% p/p)	Ej. 40 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:				
Xilitol	66,5	46,5	71,5	51,5
Ácido tartárico	15,0	15,0	5,0	25,0
Bicarbonato de sodio	5,0	25,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3	0,3

ES 2 369 137 T3

Ejemplos 41-43

	Ej. 41 (% p/p)	Ej. 42 (% p/p)	Ej. 43 (% p/p)
Composición granular:			
Flurbiprofeno	2,5	-	-
Ibuprofeno	-	10,0	10,0
Croscarmelosa de sodio	0,8	0,8	0,8
Material extra-granular:			
Xilitol	69,0	62,9	-
Sacarosa	-	-	62,9
Ácido cítrico	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	0	0
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 44-46

	Ej. 44 (% p/p)	Ej. 45 (% p/p)	Ej. 46 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	10,0
Glicolato sódico de almidón	1,5	2,5	-
Crospovidona	-	-	1,5
Material extra-granular:			
Sacarosa	60,8	59,8	60,8
Ácido cítrico	15,0	15,0	15,0
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	1,4
Edulcorantes	0,3	0,3	0,3

Ejemplos 47-49

	Ej. 47 (% p/p)	Ej. 48 (% p/p)	Ej. 49 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	10,0	10,0	28,6
Croscarmelosa de sodio	-	-	5,2
Crospovidona	2,5	-	-
Almidón de maíz	-	2,5	-
Material extra-granular:			
Sacarosa	59,8	59,0	-
Xilitol	-	-	35,4

ES 2 369 137 T3

(CONT)			
Ácido cítrico	15,0	15,0	14,3
Bicarbonato de sodio	10,0	10,0	10,7
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	1,4	1,4	4,1
Edulcorantes	0,3	0,3	0,7
Croscarmelosa de sodio	-	0,8	-

Ejemplos 50-52

	Ej. 50 (% p/p)	Ej. 51 (% p/p)	Ej. 52 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	28,6	28,6	28,6
Croscarmelosa de sodio	5,2	4,3	5,2
Material extra-granular:			
Xilitol	-	25,6	42,6
Sorbitol	35,4	-	-
Ácido cítrico	14,3	21,4	10,7
Bicarbonato de sodio	10,7	14,3	7,1
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	4,1	4,1	4,1
Edulcorantes	0,7	0,7	0,7

Ejemplos 53-55

	Ej. 53 (% p/p)	Ej. 54 (% p/p)	Ej. 55 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	28,6	28,6	28,6
Croscarmelosa de sodio	5,2	5,2	-
Glicolato sódico de almidón	-	-	5,2
Material extra-granular:			
Xilitol	37,4	35,4	-
Sorbitol	-	-	35,4
Ácido cítrico	14,3	14,3	14,3
Bicarbonato de sodio	10,7	10,7	10,7
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	2,1	4,1	4,1
Edulcorantes	0,7	0,7	0,7

Ejemplos 56-58

	Ej. 56 (% p/p)	Ej. 57 (% p/p)	Ej. 58 (% p/p)
Composición granular:			

ES 2 369 137 T3

(CONT)			
Ibuprofeno	28,6	28,6	28,6
Glicolato sódico de almidón	4,3	5,2	5,2
Material extra-granular:			
Xilitol	25,6	42,6	37,4
Ácido cítrico	21,4	10,7	14,3
Bicarbonato de sodio	14,3	7,1	10,7
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Aromatizantes	4,1	4,1	2,1
Edulcorantes	0,7	0,7	0,7

Ejemplos 59-61

	Ej. 59 (% p/p)	Ej. 60 (% p/p)	Ej. 61 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	14,3	11,8	14,3
Croscarmelosa de sodio	5,1	3,5	5,2
Material extra-granular:			
Xilitol	49,8	50,5	56,9
Ácido málico	14,3	17,6	10,7
Bicarbonato de sodio	10,7	11,8	7,1
Estearato de magnesio	1,0	0,8	1,0
Aromatizantes	4,1	3,4	4,1
Edulcorantes	0,7	0,6	0,7

Ejemplos 62-64

	Ej. 62 (% p/p)	Ej. 63 (% p/p)	Ej. 64 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	13,6	14,3	11,8
Croscarmelosa de sodio	4,9	5,1	3,5
Material extra-granular:			
Xilitol	54,2	49,8	-
Sorbitol	-	-	50,5
Ácido málico	13,5	14,3	17,6
Bicarbonato de sodio	10,2	10,7	11,8
Estearato de magnesio	0,9	1,0	0,8
Aromatizantes	2,0	4,1	3,4
Edulcorantes	0,7	0,7	0,6

Ejemplos 65-66

	Ej. 65 (% p/p)	Ej. 66 (% p/p)
Composición granular:		
Ibuprofeno	14,3	13,5
Croscarmelosa de sodio	5,2	5,0
Composiciones extra-granulares:		
Xilitol	-	-
Sorbitol	56,9	54,2
Ácido málico	10,7	13,5
Bicarbonato de sodio	7,1	10,2
Estearato de magnesio	1,0	0,9
Aromatizantes	4,1	2,0
Edulcorantes	0,7	0,7

Ejemplo 67

5 Las formulaciones de los ejemplos 1 a 66 se pueden repetir sólo que, en cambio, el componente ácido del material extra-granular forma parte de la composición granular. En estos ejemplos, se añade el componente ácido al AINE fundido y se mezcla durante 5-10 minutos hasta que se dispersa uniformemente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica adaptada para disgregarse en la boca que comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un ácido orgánico **caracterizada porque** la formulación comprende
 - (a) una composición granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo; y
 - (b) y un 5-30% p/p de un ácido orgánico.
2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo tiene un punto de fusión en el intervalo de 20-300°C.
3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un 1-50% en peso de dicha composición granular.
4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada porque** comprende un 2-20% en peso de dicha composición granular.
5. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende un diluyente.
6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada porque** el diluyente comprende una sal de metal alcalino, preferentemente en una proporción con respecto a dicho ácido de 3:1 a 1:3 partes en peso.
7. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende dicho ácido orgánico en una cantidad de un 1-30% en peso.
8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende un 10- 22% en peso de ácido orgánico.
9. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizada porque** el fármaco antiinflamatorio no esteroideo tiene un punto de fusión en el intervalo 40-200°C.
10. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizada porque** el diluyente comprende al menos uno de xilitol, sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina y fosfato de dicalcio.
11. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** la formulación comprende además aromatizantes y/o edulcorantes.
12. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** la formulación comprende además al menos uno de entre un agente gelificante y/o un aglutinante.
13. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** la formulación comprende un 5-20% en peso del fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
14. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción del ácido orgánico con respecto a dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo está en el intervalo de 10:1 a 1:10 partes en peso.
15. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende una composición extra-granular que comprende el ácido orgánico.
16. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una base de sal de metal alcalino en una cantidad de un 5-20% en peso.
17. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo comprende al menos uno de ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y naproxeno o enantiómeros de los mismos.
18. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende ibuprofeno racémico o S(+)-ibuprofeno.
19. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho ácido comprende al menos uno de entre ácido cítrico, ácido málico; ácido tartárico, ácido fumárico, ácido ascórbico y ácido adípico.
20. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en la que la base comprende al

menos uno de entre carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio.

21. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un disgregante.
- 5 22. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la composición granular comprende un 1-50% en peso de la formulación de un disgregante.
23. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, en la que el disgregante comprende al menos uno de entre croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón.
24. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, en la que la composición extra-granular comprende dióxido de silicio.
- 10 25. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un tensioactivo.
26. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 25, en la que el diluyente está presente en una cantidad de un 30-80% en peso.
27. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:
- 15 (I) una composición granular que comprende:
- (a) 85-95% p/p de fármaco antiinflamatorio no esteroideo y
 - (b) 5-15% p/p de disgregante
- y
- (II) una composición extra-granular que comprende:
- 20 (c) 10-90% p/p de diluyente;
- (d) 5-30% p/p de ácido;
 - (e) 5-30% p/p de base, y
 - (f) 0-5% p/p de tensioactivo.
28. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:
- 25 (a) 5-25% p/p de ibuprofeno;
- (b) 5-30% p/p de componente ácido;
 - (c) 0,1-5% p/p de croscarmelosa de sodio;
 - (d) 5-20% p/p de bicarbonato de sodio; y
 - (e) 50-70% p/p de diluyente.
- 30 29. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en forma de una dosis unitaria.
30. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en forma de una mezcla de polvo o un comprimido.
31. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para su uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación y/o fiebre.
- 35 32. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 31, para su uso en el tratamiento de tos, resfriados, gripe, migraña, dolor de cabeza, dolor reumático, dolor muscular y neuralgia.
33. Un comprimido masticable adaptado para disgregarse en la boca y que comprende:
- (a) una composición granular que comprende: una pluralidad de gránulos de masa fundida solidificada de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; y

(b) una composición extra-granular que comprende un ácido orgánico

caracterizado porque dichos gránulos de masa fundida comprenden una fase continua de dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

5 34. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo tiene un punto de fusión en el intervalo de 20-300°C.

35. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 33 o la reivindicación 34, que comprende además un disgregante.

36. Un procedimiento para preparar una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, **caracterizado por** las siguientes etapas:

(a) fundir dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo opcionalmente con uno o más excipientes;

10 (b) formar dicha mezcla en gránulos fundidos solidificados;

(c) combinar dichos gránulos fundidos solidificados con un ácido orgánico para formar una mezcla uniforme; y opcionalmente

(d) formar para dar en una dosis unitaria.

15 37. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que en la etapa (b) se enfría la mezcla hasta el estado sólido antes de que se forme en gránulos.

38. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 y 37, **caracterizado porque** el uno o más excipientes y el fármaco sólido se mezclan uniformemente en el estado sólido al comienzo de la etapa (a).

39. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-38, **caracterizado porque** dicho fármaco se extrude en caliente en la etapa (a).

20 40. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-39, **caracterizado porque** el fármaco y el componente ácido se calientan hasta una temperatura en el intervalo 80-130°C para fundir dicho fármaco.

41. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-40, **caracterizado porque** el fármaco se funde completamente en la etapa (a).

25 42. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-41, **caracterizado que** en la etapa (a) se combina un disgregante con dicho fármaco en forma fundida.

43. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-42, **caracterizado que** en la etapa (a) se combina un tensioactivo con dicho fármaco en forma fundida.

30 44. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-43, **caracterizado que** dicho ácido orgánico forma parte de una composición extra-granular que comprende además al menos uno de entre dióxido de silicio, ácido esteárico o una sal de los mismos, un tensioactivo y un diluyente.

45. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-44, **caracterizado porque** dicho fármaco comprende ibuprofeno.

46. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor y/o inflamación y/o fiebre.

35 47. El uso de acuerdo con la reivindicación 46, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tos, resfriados, gripe, migraña, dolor de cabeza, dolor reumático, dolor muscular y neuralgia.