

## DESCRIPCIÓN

Gránulos que comprenden un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un alcohol de azúcar preparado por medio de extrusión en estado fundido

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, a procedimientos para prepararlo y a sus usos.

10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) constituyen una amplia clase de medicamentos. Son un grupo bien definido de compuestos e incluyen ácidos fenilpropiónicos tales como ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno y flurbiprofeno. Se usan principalmente para el tratamiento de uno o más de dolor, inflamación y fiebre, por ejemplo artritis reumática, espondiloartritis anquilosante, osteoartritis, dolos pos-operatorio, dolo pos-parto y lesiones de tejidos blandos.

15 De manera general, los NSAIDS son fármacos ácidos y considerablemente insolubles. Se administran de forma corriente en una composición farmacéutica oral en forma de comprimidos. De este modo, es posible escoger los excipientes aceptables farmacéuticamente para su combinación con el NSAID, con los que NSAID resulta compatible y con los que pueda formar comprimidos que presenten dureza satisfactoria y también liberación rápida del medicamento en el cuerpo de forma que se encuentre disponible para absorción.

20 Un aspecto principal relacionado con las enfermedades identificadas anteriormente es la mejora de la aparición de la acción del NSAID, en particular en el tratamiento del dolor. Se piensa que la desintegración rápida de la formulación libera el fármaco en el cuerpo dando lugar a una aparición más rápida de la acción terapéutica en comparación con una forma de dosificación estándar. Por consiguiente, se desea producir una forma de dosificación sólida para administración oral adaptada para desintegrarse de forma rápida en el tracto gastro-intestinal. No obstante, como muchos de los NSAIDS son fármacos ácidos, por consiguiente, la absorción puede constituir un problema en las condiciones ácidas que aparecen en el estómago. Además, aunque la bibliografía ha propuesto muchas formulaciones adaptadas para desintegrarse de forma rápida, ocurre un problema principal con el ibuprofeno y con otros NSAIDS ya que puede resultar necesaria su administración en dosificaciones relativamente elevadas, por ejemplo de hasta 800 mg por dosificación unitaria. De este modo, existe un problema para proporcionar una forma de dosificación que incluya el NSAID junto con excipientes útiles para formular el comprimido en la forma de dosificación y también excipientes útiles para garantizar una rápida desintegración, pero no para proporcionar un comprimido que sea demasiado grande para el consumo por parte del paciente o que no pueda producirse de acuerdo con procedimientos estándar de fabricación a gran escala. Además, la forma de dosificación sólida debe ser lo suficientemente dura para soportar las condiciones exigentes del procedimiento de fabricación (por ejemplo las que se producen durante la etapa de revestimiento de película en un tambor rotatorio perforado y envasado etc), pero han de presentar características apropiadas de desintegración para garantizar una rápida liberación del fármaco de la formulación y también características de disolución apropiadas. Otro problema importante que se debe resolver consiste en garantizar que la composición sea apta para ser comprimida por medio de maquinaria estándar de formación de comprimidos sin que se adhiera a los elementos de perforación de la máquina de formación de comprimidos.

35 A este respecto, el documento WO 01/41733 de The Boots Company PLC divulga que si se incorpora un agente de desintegración a un NSAID en estado fundido y se combina estrechamente con el mismo y posteriormente se enfría y se muele para producir un gránulo, se proporcionar una composición apta para formación de comprimidos con mínimos excipientes de formación de comprimidos y que presenta propiedades ventajosas de formación de comprimidos, desintegración y disolución, si se incorpora dióxido de silicio a la misma.

40 El documento DE 198 09 242 divulga gránulos sometidos a extrusión en estado fundido que comprenden ibuprofeno e isomalta.

45 Otro enfoque alternativo para aumentar la biodisponibilidad del NSAID consiste en administrar el NSAID en forma de sal, tal como las sales que típicamente resultan más solubles que el ácido libre correspondiente. A este respecto, la solicitud de patente alemana 39224414A pretende mejorar la aptitud de formación de comprimidos de las composiciones de ibuprofeno y divulga que esto se puede lograr convirtiendo el ibuprofeno total o parcialmente en su sal de calcio y usando estas para la formación de comprimidos. Se dice que las composiciones pueden contener de manera opcional ibuprofeno, S(+)-ibuprofeno o sus sales de amonio, sodio o potasio. Se pueden incorporar la sal de calcio y otros principios activos de ibuprofeno opcionales al comprimido, en forma de compuestos producidos por separado o se pueden formar las sales in-situ durante el procedimiento de preparación del comprimido por medio de la reacción entre ibuprofeno (fármaco ácido) con una solución o suspensión de un reactivo que comprende uno o más de CaO, Ca(OH)<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (en una cantidad de 25 % a 110 % de la cantidad equivalente de ibuprofeno).  
50 Posteriormente se somete a granulado la mezcla obtenida, se seca si resulta apropiado, y a continuación se somete a formación de comprimidos tras la incorporación opcional de otros excipientes. La memoria descriptiva comenta que dependiendo de las proporciones usadas de otras sales con la sal de calcio, el amonio y las sales alcalinas mejoran la solubilidad de las composiciones de calcio que contienen sal y de este modo el control de la biodisponibilidad, pero también aumentan el carácter higroscópico y la adhesividad.

Este constituye un problema particular asociado al procesado de NSAIDS en forma de sal ya que estos materiales típicamente son poco compresibles. De manera apropiada, los NSAIDS en forma de sales, en comparación con la forma de ácido libre, son materiales escamosos, suaves y pegajosos y no se prestan por sí mismos a formulación en una forma de dosificación ya que resulta particularmente difícil su compresión, en comparación con el ácido libre correspondiente. Por consiguiente, NSAIDS en forma de sales se pueden pegar sobre los elementos de perforación de la máquina de formación de comprimidos. Además, los NSAIDS en forma de sales son típicamente difíciles de pre-granular antes de la compresión con otros excipientes para dar lugar a comprimidos. Normalmente, resulta necesario someter a la sal de NSAIDS una etapa inicial de tratamiento, tal como un procedimiento de granulado, con el fin de conformar los comprimidos satisfactorios. En particular, las sales de amonio y de metal alcalino de NSAIDS, tales como los derivados de ácido propiónico, es decir, ibuprofeno, son conocidas por ser sustancias pegajosas, higroscópicas y poco compresibles. Se reconoce que la sal sódica de ibuprofeno, debido a su naturaleza cerosa, es excepcionalmente poco compresible y también presenta una pobre aptitud frente al granulado. Este es uno de los motivos principales por los cuales en la actualidad hay muy pocos comprimidos disponibles que contengan ibuprofeno sódico.

Los inventores han descubierto que si se solidifica una mezcla que comprende un alcohol de azúcar en estado fundido que contiene un NSAID en forma de sal (denominada sal de NSAID) en su interior, y se conforma para dar lugar a gránulos, se proporciona una composición apta para formación de comprimidos con mínimos excipientes de formación de comprimidos y que presenta propiedades ventajosas de formación de comprimidos, desintegración y disolución.

De este modo, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que contienen una sal de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (sal de NSAID).

De manera inesperada, típicamente la composición farmacéutica exhibe mejores características de flujo y menos carácter escamoso/pegajoso que la propia sal de NSAID. De manera conveniente, la composición granular se presta por sí misma a la formulación para dar lugar a formas de dosificación sólidas ya que resulta más fácil de comprimir y tiende a no adherirse a los elementos de perforación de la máquina de formación de comprimidos. De manera apropiada, el rendimiento del procedimiento de formación de comprimidos mejora considerablemente, en comparación con el empleo de ibuprofeno solo. Además, típicamente no resulta necesario pre-tratar la sal de NSAID (es decir, emplear un procedimiento de granulado para mejorar su fluidez) antes de conformar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. De manera apropiada, las sales de NSAID usadas para formar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede tomar directamente, sin pre-tratamiento, a partir de un procedimiento de producción en masa.

Otras ventajas de la composición farmacéutica radican en la cantidad relativamente pequeña de excipientes adicionales de formación de comprimidos que se necesitan para preparar la forma de dosificación, en particular una forma de dosificación sólida para administración oral, permitiendo de este modo la producción de formas de dosificación más pequeñas que tienen una concentración relativamente elevada de NSAID, mejorando de esta forma el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

De manea inesperada, se ha descubierto que las formulaciones farmacéuticas preparadas a partir de la composición farmacéutica de la presente invención presentan propiedades de desintegración interesantes. Además, de manera inesperada, típicamente los resultados de disolución de tales formulaciones exhiben un nivel inesperadamente elevado de NSAID disuelto en el medio acuoso tras períodos de tiempo relativamente cortos.

De este modo, típicamente la composición farmacéutica de la presente invención proporciona ventajas en cuanto a procesado de las sales de NSAID, mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente, mejor desintegración y propiedades de disolución y reduce los costes totales de los comprimidos formados a partir de las sales de NSAID.

En la preparación de la composición farmacéutica, se funde el alcohol de azúcar. De este modo, los términos “fundir” y “fundido” significan que el alcohol de azúcar debe fundirse al menos en parte durante la formación de la composición granular. Preferentemente, el alcohol de azúcar se funde por completo durante la preparación de la composición farmacéutica.

De manera apropiada, cuando el alcohol de azúcar se funde, se forma un líquido. La sal de NSAID se puede disolver de forma parcial en el interior del alcohol de azúcar fundido; no obstante, típicamente la mayoría de la sal de NSAID se dispersa en el interior del alcohol de azúcar fundido. De manera apropiada, el alcohol de azúcar se funde y reviste la sal de NSAID y los otros excipientes insolubles opcionales presentes en la composición farmacéutica. Al enfriar la mezcla de alcohol de azúcar fundido y sal de NSAID, se forma una fase sólida amorfa (es decir, una estructura no cristalina vítrea) que se puede moler directamente para dar lugar a un gránulo que resulta apropiado para compresión con el fin de obtener una forma de dosificación farmacéutica con mínimos excipientes de formación de comprimidos. En otras palabras, el alcohol de azúcar pierde, al menos en parte, su cristalinidad y actúa como vehículo para la sal de NSAID. Preferentemente, cuando se funde completamente el alcohol de azúcar, al enfriarse el alcohol de azúcar forma una fase continua sencilla, concretamente una fase sólida amorfa continua sencilla, es decir, todo el alcohol de azúcar es considerablemente amorfo y no se encuentra interrumpido por el alcohol de

azúcar que presenta una estructura cristalina definida.

De manera inesperada, si se funde por completo el alcohol de azúcar durante la preparación de la composición farmacéutica, entonces los gránulos fundidos solidificados exhiben características de flujo mejoradas y resultan típicamente más fáciles de comprimir, en comparación con los gránulos fundidos solidificados comparables formados por medio de fusión parcial del alcohol de azúcar. De manera conveniente, los gránulos fundidos solidificados formados mediante fusión completa del alcohol de azúcar son típicamente más fáciles de procesar, por ejemplo tienden a no adherirse a los elementos de perforación de la máquina de formación de comprimidos, en comparación con los gránulos fundidos solidificados mediante fusión parcial del alcohol de azúcar. De manera apropiada, se puede incrementar el rendimiento y la eficacia de las etapas de procesamiento posteriores (es decir, procedimiento de formación de comprimidos) de manera considerable usando gránulos fundidos solidificados cuando el alcohol de azúcar se funde completamente.

Además, las formas de dosificación sólidas, en particular los comprimidos, formados a partir de gránulos fundidos solidificados en los que el alcohol de azúcar se funde por completo son típicamente más sólidos y duros que las correspondientes formas de dosificación sólidas formadas a partir de gránulos fundidos solidificados en los que el alcohol de azúcar se funde de manera parcial. De manera conveniente, las formas de dosificación sólidas, en particular los comprimidos, formadas a partir de gránulos fundidos solidificados en los que el alcohol de azúcar se funde por completo típicamente resultan más apropiadas para soportar las condiciones exigentes del procedimiento de fabricación (es decir, el revestimiento de película o el revestimiento de azúcar), en comparación con las formas de dosificación sólidas formadas a partir de la fusión parcial del alcohol de azúcar.

Además, típicamente el perfil de disolución acuosa de los comprimidos formados a partir de gránulos fundidos solidificados en los que el alcohol de azúcar se funde por completo depende de la presión de compactación empleada para conformar los comprimidos. De manera conveniente, por tanto, se pueden fabricar comprimidos sólidos que presentan características de disolución deseadas.

De manera apropiada, si el alcohol de azúcar se funde por completo durante la preparación de la composición farmacéutica, entonces la composición farmacéutica típicamente exhibe una mejora perfil de disolución en comparación con una composición farmacéutica formada a partir de la fusión parcial del alcohol de azúcar. A este respecto, las composiciones farmacéuticas que incluyen el alcohol de azúcar como fase amorfa continua sencilla típicamente liberan una concentración de sal de NSAID más elevada en el medio acuoso durante un tiempo relativamente corto, en comparación con las composiciones farmacéuticas en las que al menos parte del alcohol de azúcar o todo el alcohol de azúcar se encuentra en forma cristalina.

La sal de NSAID se puede combinar con el alcohol de azúcar fundido, bien antes de la fusión de alcohol de azúcar o bien después del procedimiento de fusión, formando de este modo una mezcla fundida que comprende el alcohol de azúcar fundido y la sal de NSAID contenida en su interior. Preferentemente, la sal de NSAID se combina con el alcohol de azúcar antes de la fusión del alcohol de azúcar. Típicamente, la sal de NSAID es insoluble en el estado fundido del alcohol de azúcar y se produce típicamente una dispersión de la sal de NSAID en el interior de el estado fundido líquida. Típicamente, como se ha descrito anteriormente, la sal de NSAID presenta un punto de fusión mucho más elevado que el punto de fusión del alcohol de azúcar y la sal de NSAID no se funde durante la formación de la composición farmacéutica de la presente invención. De manera conveniente, esto permite procesar la sal de NSAID a temperaturas relativamente bajas, minimizando considerablemente de este modo y/o evitando la degradación de la sal de NSAID.

Preferentemente, la mezcla fundida de sal de NSAID y alcohol de azúcar fundido se homogeneiza de manera que la sal de NSAID, y cualesquiera otros excipientes opcionales de formación de comprimidos presentes en la composición, se dispersen típicamente de manera uniforme en el interior del alcohol de azúcar fundido. De este modo, se produce una mezcla uniforme. Se deja enfriar la mezcla por medio de los procedimientos descritos a continuación hasta que se produce un sólido. A medida que se enfría la mezcla, se vuelve más viscosa. La mezcla solidificada formada posteriormente se conforma en gránulos fundidos. De este modo, según se usa en el presente documento, la expresión "gránulos fundidos solidificados" significa gránulos formados mediante combinación del alcohol de azúcar fundido con la sal de NSAID, de manera opcional con otros excipientes de formación de comprimidos, enfriamiento hasta una temperatura por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar y conformación de la masa sólida en gránulos. La composición farmacéutica comprende una pluralidad de dichos gránulos.

De este modo, se pueden obtener los gránulos fundidos solidificados mediante fusión total o parcial del alcohol de azúcar. De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, los gránulos fundidos solidificados se obtienen mediante fusión total del alcohol de azúcar.

Se deja solidificar el estado fundido de cualquier manera que sea conveniente. Esto incluye el enfriamiento rápido y el enfriamiento lento. Preferentemente, el estado fundido se enfría rápidamente (es decir, se apaga) como se describe en el presente documento. Típicamente, esto permite que el alcohol de azúcar fundido forme una fase amorfa continua sencilla. Por ejemplo, se puede dejar enfriar el estado fundido en un recipiente frío. Se puede verter el estado fundido sobre bandejas de enfriamiento que pueden ser estáticas o que se pueden mover de forma

continua. Se pueden colocar las bandejas estáticas en cabinas de enfriamiento. Las bandejas o cintas móviles pueden presentar medios adicionales de enfriamiento, tal como agua fría. El estado fundido frío forma un sólido y se puede liberar mediante raspado de la cinta o se puede recoger a medida que cae por un extremo de la cinta que se mueve de forma continua.

- 5 Se pueden formar gránulos a partir del estado fundido solidificada del alcohol de azúcar que incorpora la sal de NSAID por medio de una pluralidad de procedimientos. Por ejemplo, se puede pulverizar para dar lugar a gránulos. Se puede moler y/o tamizar. También se puede hacer pasar por medio de un dispositivo de pulverización tal como una torre de pulverización o un dispositivo de granulado por pulverización en el que se pulveriza el material fundido desde un orificio hacia el interior de una corriente de aire frío, se deja congelar/solidificar y posteriormente se recoge.
- 10 Si se somete a extrusión el estado fundido, se puede enfriar la fracción sometida a extrusión y posteriormente se pueden romper de forma conveniente en piezas de tamaño concreto, seguido de molienda y o tamizado. De manera alternativa, se puede someter a extrusión la fracción sometida a extrusión a través de orificios y se puede cortar para dar lugar a gránulos de tamaño apropiado para la formación de comprimidos.

15 En la preparación de la composición granular, se funde el alcohol de azúcar. Bajo condiciones de presión, se puede fundir el alcohol de azúcar 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, calentamiento en un recipiente a una temperatura por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar o mediante extrusión en un dispositivo de extrusión caliente. Se determina la temperatura máxima mediante la estabilidad del alcohol de azúcar fundido y los ingredientes presentes en el mismo. De manera general, cuanto mayor es la temperatura, más rápidamente se funde al alcohol de azúcar, aunque esto se puede equilibrar por medio del aporte de energía que se requiere para calentar el alcohol de azúcar. Para conseguir la máxima eficacia, generalmente se asume que el alcohol de azúcar se calienta a no más que 30 °C, preferentemente 10-30 °C, por encima de su punto de fusión para mantener los costes energéticos en un valor mínimo. Aunque las temperaturas de operación típicas dependen, entre otros, el alcohol de azúcar particular empleado como se define en el presente documento, el intervalo de calentamiento preferido es de 80 a 180 °C, más preferentemente de 90 a 170 °C, más preferentemente de 100 a 160 °C, y del modo más preferido de 110 a 150 °C. Si se somete a extrusión el alcohol de azúcar, generalmente se calienta el dispositivo de extrusión hasta una temperatura dada. Además, el trabajo sobre el alcohol de azúcar desarrollado por medio de la configuración de husillo del dispositivo de extrusión también contribuye a la fusión del alcohol de azúcar, reduciendo de este modo el requisito de temperatura externa aplicada. Por consiguiente, se pueden calentar el tambor del dispositivo de extrusión hasta una temperatura menor que el punto de fusión del alcohol de azúcar. Por ejemplo, el punto de fusión normal de xilitol es de 95 a 97 °C, no obstante en condiciones de fuerza/presión (tal como las que se encuentran en un dispositivo de extrusión o dispositivo de procesado similar), el calor externo aplicado necesario para fundir el alcohol de azúcar se puede reducir de forma considerable por medio del calor mecánico generado por medio de la acción intensa de mezcla en el interior del dispositivo de extrusión.

20

25

30

35

40

Generalmente, se asume que el dispositivo de extrusión se calienta a una temperatura no menor que 25 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar, preferentemente en el intervalo de 20 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar hasta 30 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar, más preferentemente hasta una temperatura dentro del intervalo de 20 °C a cada lado del punto de fusión del alcohol de azúcar. Algunos dispositivos de extrusión permiten el calentamiento de zonas distintas a diferentes temperaturas en el interior del dispositivo de extrusión. Se pueden escoger estas temperaturas según se desee con el fin de garantizar que el alcohol de azúcar se funde por completo.

45 De manera apropiada, el alcohol de azúcar se encuentra en forma de sólido a temperatura ambiente (es decir, de 20 a 25 °C) y a presión atmosférica estándar. Por la expresión "alcohol de azúcar" los inventores entienden el alcohol resultante formado mediante reducción de los correspondientes mono- y/o polisacáridos. Materiales de sacárido típicos incluyen azúcares tales como dextrosa y maltosa, por ejemplo, D-sorbitol que se puede formar por medio de la reducción de glucosa. Típicamente, dichos alcoholes de azúcar son denominados "alditales" ya que se pueden formar por medio de reducción del grupo aldehído y ceto de los correspondientes grupos aldosa y cetosa, respectivamente.

50 Preferentemente, el alcohol de azúcar procede de la reducción de un monosacárido o disacárido. Más preferentemente, el alcohol de azúcar procede de la reducción de un monosacárido.

Alcoholes de azúcar preferidos procedentes de la reducción de disacáridos incluyen maltitol (punto de fusión de 149 a 152 °C), isomalta (punto de fusión de 145 a 150 °C) y lactitol (punto de fusión de 95 a 98 °C), de los cuales, se prefiere maltitol y lactitol.

55 Alcoholes de azúcar preferidos deducibles mediante reducción de monosacáridos incluyen D-sorbitol (punto de fusión de 98 a 100 °C), xilitol (punto de fusión de 95 a 97 °C), adonitol (punto de fusión de 102 a 104 °C), arabitol (punto de fusión de 101 a 104 °C), manitol (punto de fusión de 167 a 170 °C), dulcitol (punto de fusión de 188 a 191 °C) y meso-eritritol (punto de fusión de 120 a 123 °C). Alcoholes de azúcar más preferidos deducibles mediante reducción de monosacáridos incluyen D-sorbitol, xilitol, adonitol, arabitol y meso-eritritol. Los alcoholes de azúcar más preferidos deducibles mediante reducción de monosacáridos incluyen D-sorbitol y xilitol, especialmente xilitol.

60 Las temperaturas de operación preferidas para la fusión de los alcoholes de azúcar anteriores, preferentemente por

- medio de un procedimiento de extrusión en estado fundido como se ha definido anteriormente, son de aproximadamente 10 °C a 30 °C por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar particular de manera que el alcohol de azúcar se funda por completo. De este modo, las temperaturas de operación preferidas son las siguientes: sorbitol entre aproximadamente 108 °C y aproximadamente 132 °C, xilitol entre aproximadamente 102 °C y aproximadamente 127 °C, adonitol entre aproximadamente 112 °C y aproximadamente 134 °C, arabitol entre aproximadamente 111 °C y aproximadamente 134 °C, manitol entre aproximadamente 117 °C y aproximadamente 200 °C, meso-eritritol entre aproximadamente 130 °C y aproximadamente 153 °C, lactitol entre aproximadamente 105 °C y aproximadamente 128 °C, maltitol entre aproximadamente 159 °C y aproximadamente 182 °C e isomalta entre aproximadamente 155 °C y aproximadamente 180 °C.
- Aunque se puede usar una mezcla de alcoholes de azúcar como se define en el presente documento para formar la composición farmacéutica, preferentemente únicamente se usa un alcohol de azúcar sencillo. De este modo, en una realización preferida de la composición farmacéutica, preferentemente el alcohol preferido consistente esencialmente en D-sorbitol o xilitol, de manera especial básicamente solo xilitol.
- Preferentemente, el alcohol de azúcar presenta un punto de fusión menor o igual que 180 °C, más preferentemente menor o igual que 170 °C, incluso más preferentemente menor o igual que 150 °C, del modo más preferido menor o igual que 120 °C.
- Preferentemente, el alcohol de azúcar presenta un punto de fusión mayor o igual que 50 °C, más preferentemente mayor o igual que 70 °C, del modo más preferido mayor o igual que 90 °C.
- Típicamente, el alcohol de azúcar presenta un punto de fusión que es menor que el punto de fusión de la sal de NSAID. Preferentemente, el punto de fusión del alcohol de azúcar es de al menos 40 °C, más preferentemente de al menos 60 °C, incluso más preferentemente de al menos 80 °C, del modo más preferido de aproximadamente 100 °C menos que el punto de fusión de la sal de NSAID. De manera conveniente, se pueden formar los gránulos fundidos a temperaturas considerablemente menores que el punto de fusión de la sal de NSAID. En otras palabras, se forma la mezcla fundida que comprende el alcohol de azúcar fundido y la sal de NSAID mediante la aplicación de calor a una temperatura que resulta suficiente para fundir el alcohol de azúcar pero no para fundir la sal de NSAID. De manera ventajosa, típicamente dichas condiciones de operación minimizan o evitan la degradación de la sal de NSAID.
- Preferentemente, el alcohol de azúcar se encuentra presente en menos o igual que 30 % en peso, más preferentemente menos o igual que 26 % en peso, más preferentemente menos o igual que 20 % en peso, incluso más preferentemente menos o igual que 15 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica. Preferentemente, el alcohol de azúcar está presente en una cantidad mayor o igual que 1 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 5 % en peso, del modo más preferido mayor o igual que 7 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica.
- Preferentemente, el alcohol se encuentra presente en una cantidad menor o igual que 26 % en peso, más preferentemente menor o igual que 20 % en peso, incluso más preferentemente menor o igual que 15 % en peso, del modo más preferido menor o igual que 10 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el alcohol de azúcar se encuentra presente en una cantidad mayor o igual que 1 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 5 % en peso, del modo más preferido mayor o igual que 7 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.
- La invención permite la formación de una composición granular que comprende una variedad de sales de NSAID, en particular NSAIDS que preferentemente inhiben Cox-1.
- Tipos apropiados de NSAIDS que preferentemente inhiben Cox-1 se pueden escoger entre las siguientes categorías:
- (1) derivados de ácido propiónico;
  - (2) derivados de ácido acético;
  - (3) derivados de ácido fenámico;
  - (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico;
  - (5) oxicámicos.
- Derivados de ácido propiónico apropiados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, prapoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, almioprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno y ácido buclóxico. Miembros preferidos del grupo de ácido propiónico incluyen ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno y fenbufeno, especialmente ibuprofeno.
- Derivados de ácido acético apropiados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, ibufenaco, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco y oxipinaco. Miembros preferidos del grupo de ácido acético incluyen tolmetina de sodio, zomepinaco de sodio, sulindaco e indometacina.

Los derivados de ácido fenámico para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico. Miembros preferidos del grupo de ácido fenámico incluyen ácido mefenámico y ácido meclofenámico.

5 Los derivados de ácido bifenilcarboxílico para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, diflunisal y flufenisal.

Los oxicámicos para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, piroxicam, sudoxicam e isoxicam. Un miembro preferido de este grupo es piroxicam.

10 De manera apropiada, los NSAIDS para su uso en la presente invención típicamente exhiben isomerismo. De manera apropiada, todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, de los NSAIDS se encuentran englobados por el alcance de la presente invención.

Una clase altamente favorecida de sales de NSAID son las sales de derivados de ácidos propiónicos.

15 Sales preferidas de derivados de ácido propiónico, especialmente sales de ácido 2-aril propiónico, incluyen sales de naproxeno, flurbiprofeno, ibuprofeno y cetoprofeno, en particular mezclas racémicas y sus enantiómeros S(+)-. Sales de ácido 2-aril propiónico más preferidas incluyen sales de flurbiprofeno e ibuprofeno, en particular mezclas racémicas y sus enantiómeros S(+)-. Incluso sales de ácido 2-aril propiónico más preferidas incluyen sales de flurbiprofeno racémico y sales de ibuprofeno racémico, especialmente sales de ibuprofeno racémico.

20 El NSAID usado en la presente invención se encuentra en forma de sal. Ejemplos representativos de sales incluyen: sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino térreos, por ejemplo sales de magnesio o de calcio; sales de metales, por ejemplo sales de aluminio; sales de amino ácido, por ejemplo sales de lisina y arginina; o sales de amina, por ejemplo sales de meglumina.

Sales preferidas incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino térreos, sales de amina y sales de amino ácidos. Sales más preferidas incluyen sales de metales alcalinos, sales de amina y sales de amino ácido. Las sales más preferidas incluyen las sales de metales alcalinos, en particular sales de sodio o potasio, especialmente la sal de sodio.

25 De manera apropiada, una sal de NSAID altamente preferida para su uso en la presente invención es la sal de sodio de ibuprofeno racémico o la sal de sodio de S(+)-ibuprofeno. Del modo más preferido, la sal de NSAID comprende la sal de sodio de ibuprofeno racémico.

30 De manera apropiada, la composición granular puede comprender una o más sales de NSAID diferentes según se define en el presente documento. Preferentemente, no obstante, la composición granular comprende una sola sal de NSAID. Del modo más preferido, la composición granular comprende una sal de NSAID sencilla en una forma enantiomérica sencilla o en forma de mezcla racémica, es decir, S(+)-ibuprofeno únicamente o ibuprofeno racémico únicamente. Además, tal y como se describe a continuación, la composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes farmacéuticamente activos además de la sal de NSAID. No obstante, una composición farmacéutica altamente preferida de la presente invención incluye sales de NSAID como único agente farmacéuticamente activo, del modo más preferido una sal de NSAID sencilla como se define en el presente documento.

La sal de NSAID puede estar en forma anhidra o hidratada. Preferentemente, la sal de NSAID se encuentra en forma hidratada. A este respecto, el dihidrato de la sal de sodio de ibuprofeno racémico es una sal de NSAID particularmente preferida.

40 Típicamente, las sales de NSAID presentan un punto de fusión de entre aproximadamente 150 °C y aproximadamente 270 °C, preferentemente entre aproximadamente 170 °C y aproximadamente 260 °C. A este respecto, el ibuprofeno de sodio dihidratado presente un punto de fusión de aproximadamente 200 °C, naproxeno de sodio presenta un punto de fusión de aproximadamente 240 a 251 °C y lisinato de ibuprofeno presente un punto de fusión de aproximadamente 177 a 180 °C.

45 La proporción de sal de NSAID en la composición farmacéutica depende de la dosificación deseada para el efecto terapéutico. Los fármacos de baja dosificación, tales como las sales de ibuprofeno y cetoprofeno pueden formar una cantidad tan baja como 20 % en peso (por ejemplo de 20 a 70 %) del componente granular de la composición farmacéutica, con el fin de proporcionar una forma de dosificación farmacéutica (es decir, un comprimido), generada a partir de la composición, que no sea demasiado pequeña. No obstante, una característica preferida de la invención es que las sales de NSAID de dosificación elevada, tales como sales de ibuprofeno, se pueden formular dando lugar a formas de dosificación más pequeñas. Por consiguiente, típicamente la sal de NSAID forma igual o mayor que 60 % en peso, preferentemente mayor o igual que 65 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 70 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica. De manera apropiada, típicamente la sal de NSAID forma un contenido menor o igual que 99 % en peso, preferentemente menor o igual que 95 % en peso, más preferentemente menor o igual que 90 % en peso, del modo más preferido menor o igual que 85 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la sal de NSAID se encuentra presente en una cantidad mayor o igual que 55 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 60 % en peso, incluso más preferentemente mayor o igual que 65 % en peso, del modo más preferido mayor o igual que 70 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica de la presente invención.

- 5 Preferentemente, la sal de NSAID se encuentra presente en una cantidad menor o igual que 90 % en peso, más preferentemente menor o igual que 85 % en peso, del modo más preferido menor o igual que 80 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica de la presente invención.

10 Preferentemente, la proporción en porcentaje en peso de sal de NSAID con respecto a alcohol de azúcar en el componente granular de la composición farmacéutica es de 20:1 a 2:1, más preferentemente de 15:1 a 5:1, y del modo más preferido de 12:1 a 7:1.

Preferentemente, la proporción en porcentaje en peso de sal de NSAID con respecto a alcohol de azúcar en la composición farmacéutica es de 20:1 a 2:1, más preferentemente de 15:1 a 5:1, y del modo más preferido de 12:1 a 8:1.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica además incluye uno o más agentes de desintegración. El agente de desintegración puede estar presente en el componente granular y/o presente como componente extra-granular. Preferentemente, el agente de desintegración se encuentra presente en el interior del componente granular, incluso más preferentemente el agente de desintegración únicamente se encuentra presente en el interior del componente granular. Si el agente de desintegración se incorpora al interior del alcohol de azúcar fundido que presenta la sal de NSAID contenida en el mismo y inmediatamente se combina con la misma, se enfría y se muele la mezcla para  
20 producir un gránulo, se proporciona una composición farmacéutica apta para formación de comprimidos con mínimos excipientes de formación de comprimidos y que presenta propiedades ventajosa de formación de comprimidos, desintegración y disolución. El agente de desintegración presenta el efecto de provocar la desintegración de la forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, formado a partir de la formulación farmacéutica, en las condiciones que existen en el tracto gastro-intestinal. Ejemplos de agentes de desintegración  
25 incluyen uno o más de almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, glucolato sódico de almidón, hidroxipropil celulosa con bajo grado de sustitución, ácido alginico, polivinilpirrolidona reticulada, silicato de magnesio y aluminio y croscarmelosa de sodio. Agentes de desintegración preferidos son los que se hinchan con la acción del agua provocando de este modo que los ingredientes de la composición farmacéutica sean separados y sacados fuera hacia el medio acuoso de desintegración. Agentes de desintegración preferidos comprenden uno o  
30 más de croscarmelosa de sodio y glucolato sódico de almidón, especialmente croscarmelosa de sodio.

Preferentemente, el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad de menor o igual que 25 % en peso, más preferentemente menor o igual que 20 % en peso, incluso más preferentemente menor o igual que 15 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica. Preferentemente, el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad mayor o igual que 1 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 5 % en  
35 peso, del modo más preferido mayor o igual que 8 % en peso del componente granular de la composición farmacéutica.

Preferentemente, el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad menor o igual que 20 % en peso, más preferentemente menor o igual que 15 % en peso, y del modo más preferido menor o igual que 10 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad mayor o igual que 1 % en peso, más preferentemente mayor o igual que 5 % en  
40 peso, del modo más preferido mayor o igual que 7 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, la proporción en porcentaje en peso de sal de NSAID con respecto a agente de desintegración en el componente granular de la composición farmacéutica es de 20:1 a 2:1, más preferentemente de 15:1 a 5:1 y del modo más preferido de 12:1 a 7:1.  
45

De manera apropiada, cuando el componente granular incluye un agente de desintegración, preferentemente la proporción de porcentaje en peso del alcohol de azúcar con respecto al agente de desintegración en el componente granular es de 5:1 a 1:5, del modo más preferido de aproximadamente 3:1 a 1:3, del modo más preferido de 2:1 a 1:2.

50 De acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de alcohol de azúcar y que incorporan una sal de NSAID y un desintegrante contenido en los mismos. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos de un alcohol de azúcar fundido que incorpora una sal de NSAID y un agente de desintegración uniformemente  
55 dispersado en los mismos. Preferentemente, el único excipiente incorporado en el componente granular puede ser croscarmelosa de sodio o glucolato de sodio de almidón (aunque se puede usar cualquier desintegrante conocido). De manera alternativa, el componente granular puede contener excipientes adicionales tales como un diluyente y de manera opcional un tensioactivo. Por consiguiente, el componente granular puede consistir esencialmente en (es

decir, mayor que 98 % en peso del componente granular) un alcohol de azúcar, sal de NSAID y agente de desintegración o puede consistir esencialmente en un alcohol de azúcar, una sal de NSAID, un agente de desintegración, un diluyente y de manera opcional un tensioactivo. De este modo, se pueden combinar el diluyente y el tensioactivo opcional con el desintegrante, la sal de NSAID y el alcohol de azúcar fundido.

5 Preferentemente, los gránulos comprenden una fase amorfa continua y sencilla del alcohol de azúcar. Más preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación sólida para administración oral. Incluso más preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de comprimido, del modo más preferido de comprimido sometido a compresión, especialmente una composición de comprimido sometida a compresión que se adapta para liberar el medicamento en el estómago o en el tracto gastro-intestinal.

10 Aunque no resulta necesario para llevar a cabo la presente invención, si se desea la composición farmacéutica (es decir, el comprimido sometido a compresión) puede comprender excipientes adicionales.

Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una proporción de diluyente compresible soluble en agua o insoluble en agua. Materiales diluyentes solubles en agua apropiados incluyen azúcares (tales como sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa), ciclodextrina, maltodextrina y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo citrato de sodio y citrato de potasio). El alcohol de azúcar presente en los gránulos fundidos solidificados puede funcionar, entre otras cosas, como diluyente soluble en agua. Lactosa, citrato de sodio y citrato de potasio son diluyentes solubles en agua particularmente preferidos. Materiales diluyentes insolubles en agua apropiados incluyen derivados de celulosa (tales como celulosa microcristalina), almidón y sus derivados (tales como almidón pre-gelatinizado), fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio. Se prefieren celulosa microcristalina y fosfato de dicalcio como diluyentes insolubles en agua. En una composición farmacéutica adaptada para dispersarse en agua antes de la administración, el nivel de diluyente puede ser bastante elevado, por ejemplo de hasta 50 % (tal como 0-50 % peso/peso, preferentemente de 0-40 % peso/peso) en peso, basado en el peso total de la composición, con el fin de conseguir las propiedades dispersantes deseadas. Preferentemente, cuando la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación sólida para administración oral (es decir, un comprimido sometido a compresión), el diluyente no forma más que 30 % en peso de la composición farmacéutica (por ejemplo, 0-25 % peso/peso), ya que se añade a los costes de la composición y a los costes de producción. De este modo, con el fin de minimizar los costes, puede resultar preferido que el diluyente se añada a la composición farmacéutica en una cantidad de 0-20 % en peso de la composición farmacéutica, más preferentemente de 0-10 % peso/peso. Si se encuentra presente, preferentemente se usa hasta una cantidad de 0,1-25 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, más preferentemente de 0,1-20 % en peso, más preferentemente de 1-15 % peso/peso y del modo más preferido de 4-15 % en peso de la composición farmacéutica. El diluyente puede formar parte del componente granular y/o puede estar presente como componente extra-granular. Preferentemente, el diluyente, especialmente la celulosa microcristalina y el fosfato de dicalcio, se encuentran presentes en el interior de un componente extra-granular.

35 La composición farmacéutica, en particular el componente granular, también puede incluir un tensioactivo, en una cantidad apropiada para las propiedades del tensioactivo, preferentemente de 0,05-10 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Tensioactivos preferidos son lauril sulfato de sodio y poloxámero. Se pueden usar hasta una cantidad de 0,05-8 % en peso (preferentemente de 0,1-5 % en peso, más preferentemente de 0,2-2 % en peso) basado en el peso total de la composición farmacéutica.

40 Los gránulos fundidos de la composición granular preferentemente presentan un tamaño medio de partícula dentro del intervalo de 10-2000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 50-1000  $\mu\text{m}$ , y del modo más preferido de 100-400  $\mu\text{m}$ . Se consiguen resultados apreciables cuando la densidad aparente de los gránulos fundidos se encuentra dentro del intervalo de 0,1-1  $\text{gml}^{-1}$ , más preferentemente de 0,3-0,6  $\text{gml}^{-1}$ . Se obtienen propiedades más preferidas cuando la densidad tras vibración se encuentra dentro del intervalo de 0,3-0,7  $\text{gml}^{-1}$  (más preferentemente de 0,4-0,6  $\text{gml}^{-1}$ ).

45 En la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, se pretende que el componente granular que comprende la pluralidad de gránulos fundidos – se combine con un componente extra-granular. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un componente granular en una cantidad de 60-99,95 %, más preferentemente de 70-99,9 % en peso, especialmente de 75-99,9 % en peso, en particular 80-99,9 % en peso de la composición farmacéutica y 0,05-40 % de componente extra-granular, preferentemente 0,1-30 %, especialmente 50 0,1-25 %, en particular 0,1-20 % en peso de la composición farmacéutica.

El componente extra-granular comprende los componentes incorporados en la composición farmacéutica que no se encuentran presentes en los gránulos fundidos solidificados. Se pueden mezclar con los gránulos fundidos de manera simultánea o en etapas secuenciales del procedimiento para preparar dosificaciones unitarias. Preferentemente, una ventaja particular de la presente invención es que todos los ingredientes del componente extra-granular se combinan con el componente granular al mismo tiempo y también que no es necesario procesar de forma considerable los ingredientes en el componente extra-granular antes de la combinación con el componente granular. Típicamente, la composición farmacéutica comprende una mezcla común de componente granular y componente extra-granular, y se puede someter a compresión para dar lugar a comprimidos de manera que el componente extra-granular se distribuya de manera apropiada y uniforme por todo el comprimido.

Una composición farmacéutica preferida de la presente invención comprende:

- a) 60-99,5 % de componente granular en peso de la composición, incorporando dicho componente granular 0,005-1 partes en peso de desintegrante por cada parte en peso de fármaco antiinflamatorio no esteroideo; y
- b) 0,05-40 % de componente granular en peso de la composición.

5 Preferentemente, la composición farmacéutica incluye un agente de efecto de mecha. Según se emplea en la presente memoria descriptiva, la expresión “agente de efecto de mecha” se refiere a cualquier excipiente que forma conductos capilares en el interior de un material compacto, tal como un comprimido, de manera que cuando el material compacto se coloca en un medio acuoso tiene lugar la extracción del líquido por acción capilar, ocurre la desintegración del material compacto ya que los enlaces entre partículas se rompen por medio de la entrada del líquido. El agente de efecto de mecha es insoluble en agua. El agente de efecto de mecha puede estar presente en el componente granular y/o en el componente extra-granular. Preferentemente, el **agente de efecto de mecha** se encuentra presente en el componente extra-granular. Del modo más preferido, el agente de efecto de mecha se encuentra únicamente presente en el componente extra-granular.

10 Por “insoluble en agua”, los inventores entienden que se requiere más que 10.000 ml de agua para producir una solución de 1 gramo de un sólidos a una temperatura dentro del intervalo de 15-25 %.

15 En un aspecto preferido de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID contenida de manera uniforme en el mismo, combinado con un componente extra-granular que comprende un agente de efecto de mecha como se define en el presente documento. Preferentemente, el componente granular además comprende un desintegrante.

20 De manera apropiada, el agente de efecto de mecha se encuentra presente en una cantidad de 0,1-15 % en peso (preferentemente de 0,1-8 % en peso, preferentemente de 0,1-5 % en peso, más preferentemente de 0,2-3 % en peso) basado en el peso total de la composición farmacéutica. Dicho agente de efecto de mecha insoluble se escoge entre materiales inorgánicos, materiales de almidón, materiales de celulosa tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y sus mezclas. Preferentemente, el material inorgánico comprende dióxido de silicio, polvo de PTFE, silicatos de metales alcalinos, silicatos de metales alcalino térreos, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos y carbonatos de metal alcalino térreos. Ejemplos incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, polvo de PTFE, silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio y silicato de sodio. Preferentemente, el material de almidón comprende almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de tapioca y derivados de almidón que incluyen almidones modificados tales como almidón pre-gelatinizado. Más preferentemente, el agente de efecto de mecha comprende al menos un dióxido de silicio y/o carbonatos de metal alcalino térreo, especialmente carbonato de calcio, talco, almidón de maíz y almidón pre-gelatinizado. Del modo más preferido, el agente de efecto de mecha comprende dióxido de silicio.

25 El dióxido de silicio es insoluble en agua y de manera apropiada presenta un área superficial mayor que  $50 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , más preferentemente mayor que  $100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , de manera especial dentro del intervalo de  $150\text{-}250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ . Del modo más preferido, el dióxido de silicio es dióxido de silicio coloidal (especialmente presenta un tamaño medio de partícula menor que 50 nm tal como 5-40 nm), del modo más preferido es dióxido de silicio coloidal anhidro. Preferentemente, la densidad tras vibración del dióxido de silicio se encuentra dentro del intervalo de  $0,01\text{-}0,2 \text{ gcm}^{-2}$ .

30 Preferentemente, el agente de efecto de mecha, por ejemplo dióxido de silicio, se incorpora en la composición en una cantidad de 0,05-5,0 % en peso (preferentemente de 0,1-3 % en peso, más preferentemente de 0,2-1 % en peso) basado en el peso total de la composición farmacéutica.

35 El dióxido de silicio se puede incorporar en los gránulos fundidos. Si se incorpora dióxido de silicio en los gránulos fundidos, típicamente se usa en una cantidad de 0,1-1 %, más preferentemente de 0,2-0,8 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

40 Preferentemente, el dióxido de silicio se encuentra presente en el componente extra-granular. Más preferentemente, el dióxido de silicio se encuentra presente en el componente extra-granular en una cantidad de 0,1-3 %, más preferentemente de 0,2-2 % en peso de la composición farmacéutica.

45 Una composición farmacéutica preferida comprende un componente granular como se ha definido anteriormente y un componente extra-granular que incluye dióxido de silicio.

50 Resulta sorprendente que pequeñas cantidades del agente de efecto de mecha tal como dióxido de silicio presenten el efecto de provocar que la composición se disperse de manera rápida en condiciones acuosas, especialmente en condiciones ácidas (tal como las que se encuentran en el estómago) dando lugar a un elevado porcentaje de NSAID que se disuelve o se dispersa en un período de tiempo relativamente corto.

55 Preferentemente, la presente invención proporciona el uso de un agente de efecto de mecha insoluble en agua como se ha definido en el presente documento, en particular dióxido de silicio, en un componente extra-granular

5 combinado con un componente granular como se define en el presente documento en una composición sometida a compresión, comprendiendo dicho componente granular una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que presentan un sal de NSAID y de manera opcional uno o más excipientes presentes en los mismos, en el que el agente de efecto de mecha mejora la dispersión de la composición sometida a compresión en condiciones acuosas. Preferentemente, los gránulos incorporan un desintegrante y de manera opcional un diluyente dispersado de manera uniforme sobre el mismo. Preferentemente, la composición comprende de 0,05 a 10 %, preferentemente de 0,1 a 5 % del agente de efecto de mecha, por ejemplo de 0,1 a 5 % de dióxido de silicio en peso de la formulación.

10 De manera opcional, también se puede incorporar un lubricante en la composición farmacéutica. El lubricante se puede incorporar en el componente granular y/o en el componente extra-granular. Preferentemente, el lubricante se incorpora en el componente extra-granular para mezclarse con el componente granular. Se pueden usar lubricantes convencionales para comprimidos de ibuprofeno tales como por ejemplo ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, polietilenglicol, aceite vegetal hidrogenado, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio o estearato de calcio. Estos pueden estar presentes en una cantidad de 0,05 a 5 % en peso, preferentemente de 0,1 a 3,0 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

15 Una composición farmacéutica ventajosa de acuerdo con la presente invención comprende un componente granular como se define en el presente documento y un componente extra-granular que comprende dióxido de silicio y un lubricante y de manera opcional un diluyente. El componente extra-granular puede formar una mezcla íntima con dicho componente granular antes de la compresión para dar lugar al comprimido.

20 También se pueden incorporar otros excipientes convencionales de formación de comprimidos, conocidos por las persona experta en la técnica, en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención según se desee, aunque se apreciará que una ventaja principal de la presente invención es que el número de excipientes para conseguir una forma de dosificación de desintegración rápida, tal como un comprimido sometido a compresión, con buenas características de disolución es mínimo.

25 La presente invención también proporciona una formulación que comprende un fármaco NSAID y al menos otros principio activo farmacológicamente y/o agente de mejora. El otro principio activo farmacéuticamente puede estar presente en el componente granular o en el componente extra-granular. Las formulaciones que comprenden un principio activo farmacéuticamente adicional y/o un agente de mejora se pueden proporcionar de cualquier forma apropiada para consumo por parte del paciente, pero preferentemente se proporcionan en forma de comprimido.

30 De este modo, por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir cualquier otro ingrediente usado comúnmente en la composición útil para el tratamiento del dolor, inflamación y/o fiebre, por ejemplo cafeína u otro derivado de xantina, otro analgésico, por ejemplo codeína, un relajante de músculo esquelético: un antihistamínico (por ejemplo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, bromodifenilhidramina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, ciproheptadina, dexbromofeniramina, dexclorfeniramina, defenidramina, ebastina, cetotifeno, lodoxamida, loratidina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, fenindamina, feniltoloxamina, pirlamina, setastina, tazifilina, temelastina, terfenidina, tripelenamina o triprolidina (preferentemente se emplean antihistamínicos no sedantes)); un agente de descongestión (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilpropanolamina y feniefrina); un antitusivo (por ejemplo, caramifeno, codeína o dextrometorfano); un expectorante (por ejemplo, guaifenesina, citrato de potasio, gualacolsulfonato de potasio, sulfato de potasio y terpina hidratada); un antagonista histamínico anti-úlceras (por ejemplo, misoprostol); y/o un fármaco anti-nauseas (por ejemplo, domperidona).

35 Dichos principios activos extra y/o agentes de mejora se pueden incorporar en los gránulos fundidos o en el componente extra-granular que se combina con el gránulo fundido antes de la formulación para dar lugar al comprimido sometido a compresión. Preferentemente, los gránulos fundidos no incluyen paracetamol. Se puede hacer referencia a MIMS y a Physicians Desk Reference en cuanto a recomendaciones para una dosificación apropiada. De forma general, cabe esperar que los otros principios activos formen 0,1-50 % peso/peso de la formulación, por ejemplo 5-25 % peso/peso.

40 La proporción de sal de NSAID con respecto al otro principio activo farmacológicamente o principios depende de la proporción de sal de NSAID en la forma de dosificación. De este modo, dependiendo de la dosificación del fármaco, de puede esperar que se encuentre dentro del intervalo de 20:1 a 1:100, de manera conveniente de 5:1 a 1:40. Para fármacos de dosificación relativamente elevada tales como ibuprofeno, la proporción de sal de NSAID con respecto al otro principio activo farmacológicamente o principios puede estar preferentemente dentro del intervalo de 1:5 a 1:25, más preferentemente de 1:6 a 1:20. Para fármacos de dosificación relativamente baja como flurbiprofeno, la proporción de sal de NSAID con respecto al otro principio activo farmacológicamente puede estar de manera apropiada dentro del intervalo de 10:1 a 1:10, preferentemente de 1:4 a 4:1 partes en peso.

55 Si el otro principio activo farmacológicamente o principios se encuentra presente en el componente granular de la formulación, típicamente se combina con un alcohol de azúcar y con la sal de NSAID en estado sólido. Típicamente, la mezcla se calienta posteriormente para fundir al menos el alcohol de azúcar. Se forma un líquido. El otro principio o principios activo farmacológicamente puede ser soluble o insoluble en el alcohol de azúcar fundido, por consiguiente, se produce una solución o una dispersión del otro principio o principios activo farmacológicamente en

el interior del alcohol de azúcar líquido, tras la extrusión en estado fundido de la combinación. De manera general, el otro principio o principios activo farmacológicamente presenta un punto de fusión más elevado que el del alcohol de azúcar en el que se encuentra contenido. Si tuviera un punto de fusión menor, el fundido solidificado será un fundido del alcohol de azúcar combinado con el agente activo de bajo punto de fusión. Si el principio o principios activo farmacológicamente presenta un punto de fusión más elevado que el del alcohol de azúcar, se mezcla íntimamente con el alcohol de azúcar en la composición granular y se encuentra presente como solución o dispersión de sólidos homogénea o uniforme en el fundido del alcohol de azúcar solidificado. El fundido líquido se enfría hasta que se forma un fundido solidificado. A medida que la mezcla se enfría, se vuelve más viscosa. Se deja enfriar la mezcla por medio de procedimientos comentados a continuación hasta que se produce un sólido. Se pueden formar gránulos fundidos antes, durante o después de que el azúcar solidifique.

De este modo, según se usa en relación con este aspecto de la invención, "gránulos fundidos solidificados" significa gránulos formados combinando el alcohol de azúcar y la sal de NSAID en estado sólido con un principio o principios activo farmacológicamente, fundiendo el alcohol de azúcar, enfriando y conformando la mezcla para dar lugar a gránulos fundidos solidificados. De manera alternativa, se pueden mezclar el principio o principios activo farmacológicamente con el alcohol de azúcar una vez fundido.

El principio o principio activo farmacológicamente puede ser un ingrediente solo incorporado en los gránulos fundidos de alcohol de azúcar incluyendo la sal de NSAID o se puede combinar con un agente de desintegración y/o con un diluyente y de manera opcional con un tensioactivo y con otros excipientes de formación de comprimidos. Por consiguiente, en una realización preferida, los gránulos pueden comprender más que 80 % peso/peso de la sal de NSAID y otro principio o principios activos farmacológicamente. Gránulos fundidos preferidos comprenden un alcohol de azúcar, una sal de NSAID, otro principio o principios activos farmacológicamente, un agente de desintegración y de manera opcional un tensioactivo y/o diluyente. Los gránulos fundidos más preferidos consisten esencialmente en (98-100 % peso/peso) la combinación de un alcohol de azúcar, una sal de NSAID, otro principio o principios activos farmacológicamente y un agente de desintegración. Los gránulos fundidos más preferidos consisten esencialmente en un alcohol de azúcar, una sal de NSAID, otro principio o principios activos farmacológicamente, un agente de desintegración y un tensioactivo. Un componente granular más preferido consisten esencialmente en un alcohol de azúcar, una sal de NSAID, otro principio o principios activos farmacológicamente, un agente de desintegración, un tensioactivo y un diluyente.

Una composición farmacéutica preferida, especialmente una composición de comprimido sometida a compresión, comprende una mezcla íntima de:

- a) un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID contenida de manera uniforme en los mismos; y
- b) de 0,05 a 5,0 % en peso de un agente de efecto de mecha insoluble basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Una composición farmacéutica más preferida, especialmente una composición de comprimido sometida a compresión, comprende una mezcla íntima de:

- a) un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID y un agente de desintegración dispersado de manera uniforme en los mismos; y
- b) de 0,05 a 5,0 % en peso de un agente de efecto de mecha insoluble basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Preferentemente, según se menciona en el presente documento, el agente de efecto de mecha se encuentra presente en el interior del componente extra-granular. Más preferentemente, el agente de efecto de mecha insoluble comprende dióxido de silicio.

En una composición farmacéutica más preferida, por ejemplo un comprimido sometido a compresión, se proporciona una mezcla íntima de:

- a) un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID, preferentemente una sal de ibuprofeno, un agente de desintegración, preferentemente croscarmelosa de sodio, en el que el alcohol de azúcar se encuentra presente en una cantidad de 1 a 30 % en peso del componente granular, la sal de NSAID se encuentra presente en una cantidad de 60 a 95 % en peso del componente granular, el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad de 1 a 25 % en peso del componente granular;

- b) de 0,05 a 5,0 % en peso de dióxido de silicio basado en el peso total de la composición farmacéutica; y de manera opcional

- c) un agente lubricante y/o un diluyente.

En una composición farmacéutica más preferida, por ejemplo un comprimido sometido a compresión, se proporciona

una mezcla íntima que comprende:

a) de 60 a 99 % en peso, preferentemente de 70 a 90 % en peso, más preferentemente de 85 a 99 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica del componente granular que comprende:

5 una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID, preferentemente ibuprofeno de sodio o de potasio, un agente de desintegración y de manera opcional un diluyente uniformemente dispersado en los mismos, estando presente dicho alcohol de azúcar en una cantidad de 1 a 30 % en peso del componente granular, estando presente dicha sal de NSAID en una cantidad de 60 a 95 % en peso del componente granular, estando presente dicho agente de desintegración en una cantidad de 1 a 25 % en peso del componente granular y estando presente dicho diluyente en una cantidad de 0 a 20 % en peso del componente granular.

b) de 1 a 40 % en peso, preferentemente de 1 a 30 % en peso, más preferentemente de 1 a 15 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica de un componente extra-granular que comprende:

de 0,05 a 5 % en peso de un agente de efecto de mecha, especialmente dióxido de silicio, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica, especialmente el componente extra-granular, incluye además de 0,05 a 5 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, de uno o más lubricantes como se definen en el presente documento, especialmente un lubricante que se escoge entre ácido esteárico o una de sus sales, es decir, estearato de sodio o estearato de magnesio.

20 De manera alternativa o adicional, la composición farmacéutica, especialmente el componente extra-granular, comprende además de 0,1 a 25 % en peso, más preferentemente de 4 a 15 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, de uno o más diluyentes como se definen en el presente documento, especialmente un diluyente que se escoge entre celulosa microcristalina o fosfato de dicalcio.

Preferentemente, el alcohol de azúcar se escoge entre D-sorbitol o xilitol, especialmente xilitol.

Una composición farmacéutica aún más preferida comprende una mezcla íntima que comprende:

25 a) de 80 a 99 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, de un componente granular que comprende:

una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de xilitol o D-sorbitol, que incorporan una sal de NSAID de metal alcalino, preferentemente ibuprofeno de sodio o de potasio, preferentemente croscarmelosa de sodio, contenida de manera uniforme en los mismos, en los que

30 (i) el xilitol o D-sorbitol se encuentra presente en una cantidad de 5 a 15 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica;

(ii) la sal de NSAID de metal alcalino se encuentra presente en una cantidad de 60 a 80 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; y

35 (iii) el agente de desintegración se encuentra presente en una cantidad de 5 a 15 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; y

b) de 1 a 20 % en peso de un componente extra-granular que comprende:

(iv) de 0,1 a 3 % en peso de un agente de efecto de mecha insoluble, especialmente dióxido de silicio, basado en el peso total de la composición;

40 (v) de 0,05 a 5 % en peso de un lubricante, especialmente ácido esteárico o una de sus sales, basado en el peso total de la composición; y

(vi) de 1 a 15 % en peso de un diluyente, especialmente celulosa microcristalina o fosfato de dicalcio, basado en el peso total de la composición.

Preferentemente, la suma de los componentes (i) a (vi) es mayor que 99 % en peso de la composición.

45 Del modo más preferido, el componente granular consiste esencialmente en (es decir, mayor que 98 % en peso del componente granular) de xilitol o D-sorbitol, ibuprofeno de sodio y croscarmelosa de sodio.

50 Las sales de NSAID y sus derivados son principalmente agentes antiinflamatorios, analgésicos y anti-piréticos pero también han sido propuestos para otros usos terapéuticos, incluyendo el tratamiento de la pérdida ósea periodontal, prurito y enfermedad del Alzheimer. Por tanto, la composición farmacéutica de la presente invención está indicada para su uso en el tratamiento de todos los usos terapéuticos para los cuales los inhibidores de ciclooxigenasa resultan eficaces, incluyendo artritis reumática, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artropatías seronegativas, enfermedades periarticulares y lesiones de los tejidos blandos. También se pueden usar en el tratamiento de dolor posoperatorio, dolor posparto, dolor dental, dismenorrea, cefalea, migraña, dolor reumático, dolor muscular, dolor de espalda, neuralgia y/o dolor musculoesquelético o dolor o molestia asociados con los siguientes: infecciones

respiratorias, resfriados o gripe, rigidez matinal o provocada por gota.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica 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 para tratar dolor y/o inflamación y/o fiebre que comprende la administración de una composición de acuerdo con la presente invención a un mamífero que lo necesita.

Las dosificaciones unitarias para una terapia eficaz resulta conocidas por los expertos en la técnica para cada NSAID. Por ejemplo, puede comprender el NSAID en una cantidad de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg y 800 mg. Cuando se emplea derivados, normalmente se escogen las dosificaciones unitarias precisas para proporcionar las dosificaciones de NSAID equivalentes proporcionadas anteriormente. Para los tratamientos descritos en el presente documento, generalmente la dosificación máxima diaria de ibuprofeno es de 3200 mg. La dosificación unitaria diaria puede ser de 100 mg. Dosificaciones unitarias preferidas se encuentran dentro del intervalo de 100-400 mg, más preferentemente de 100-300 mg y especialmente 200 mg de ibuprofeno. La dosificación diaria máxima de ibuprofeno es generalmente de 300 mg. La dosificación unitaria sencilla puede ser de 12,5 mg. Las dosificaciones unitarias preferidas se encuentran dentro del intervalo de 12,5-150 mg, más preferentemente de 25-100 mg y especialmente de 50 mg de flurbiprofeno. La dosificación diaria máxima de naproxeno es generalmente de 1500 mg. Una dosificación diaria sencilla puede ser de 125 mg. Las dosificaciones unitarias preferidas se encuentran dentro del intervalo de 220-750 mg, más preferentemente de 220-500 mg y especialmente de 220-250 mg de naproxeno. La dosificación diaria máxima de cetoprofeno es generalmente de 200 mg. Una dosificación diaria sencilla puede ser de 25 mg. Las dosificaciones unitarias preferidas se encuentran dentro del intervalo de 25-100 mg, más preferentemente de 25-75 mg y especialmente de 50 mg de cetoprofeno.

Preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación unitaria para administración oral. La dosificación se puede tragar, dispersar en agua antes de la ingestión o se puede adaptar para su desintegración en la boca. Preferentemente, la dosificación unitaria se adapta para la liberación de la sal de NSAID en el estómago o en el tracto gastro-intestinal. Más preferentemente, la dosificación unitaria es tragada por el paciente que la necesita.

Dosificaciones unitarias apropiadas incluyen comprimidos sometidos a compresión, comprimidos masticables, formulaciones efervescentes, pastillas para chupar. Del modo más preferido, la dosificación unitaria se encuentra en forma de comprimido sometido a compresión, especialmente comprimido sometido a compresión no efervescente.

De este modo, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un comprimido sometido a compresión que comprende una composición farmacéutica como la que se define en el presente documento. Aunque el comprimido sometido a compresión se puede tragar o dispersar en agua antes de la administración, preferentemente el comprimido se traga y se adapta para la liberación de la sal de NSAID en el estómago o en el tracto gastro-intestinal.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir la composición farmacéutica de la presente invención que comprende las etapas de:

a) formar una mezcla fundida que comprende dicho alcohol de azúcar fundido que incorpora dicha sal de NSAID en el mismo, de manera opcional con uno o más excipientes adicionales que pueden estar presentes en los gránulos; y

b) conformar la mezcla fundida en gránulos fundidos solidificados.

Preferentemente, la etapa (a) tiene lugar en un dispositivo de extrusión en estado fundido. Preferentemente, en la etapa b) la mezcla se enfría para formar un estado fundido solidificada que se conforma para dar lugar a una pluralidad de gránulos fundidos.

Además, los componentes de la sal NSAID y del alcohol de azúcar pueden estar presentes en los gránulos fundidos solidificados descritos anteriormente. Dichos componentes incluyen pero no se limitan a agentes de desintegración, principios activos farmacéuticamente adicionales, agentes de drenaje insolubles, diluyentes y lubricantes.

En el procedimiento de la presente invención, el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualquier excipiente adicional a incluir en los gránulos fundidos se mezclan en estado sólido antes de la fusión del alcohol de azúcar. De manera alternativa, el componente(s) adicional de los gránulos fundidos se puede añadir a la mezcla fundida que comprende dicho alcohol de azúcar fundido que tiene dicha sal de NSAID contenida en el mismo. Los procedimientos en los que se mezclan uno o más componentes adicionales con el alcohol de azúcar y la sal de NSAID antes de la fusión del alcohol de azúcar y en los que se añaden uno o más componentes adicionales a la mezcla fundida del alcohol de azúcar fundido y sal de NSAID se encuentran también dentro del alcance de la presente invención. Un procedimiento especialmente preferido implica combinar el alcohol de azúcar y la sal de NSAID en estado sólido, junto con cualesquiera excipientes adicionales a incluir en los gránulos fundidos, y posteriormente fundir el alcohol de azúcar.

La composición granular se puede preparar de acuerdo con la presente invención por medio de procedimientos de fabricación simples y rentables a gran escala. Se ha descubierto que las formulaciones preparadas a partir de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención son estables durante el almacenamiento y presentan propiedades ventajosas de disolución. La formulación se puede someter a formación de comprimidos sin que tenga lugar a adhesión o el sellado durante el procedimiento de formación de comprimidos con el fin de proporcionar una forma de dosificación que tiene propiedades de dureza apropiada combinadas con propiedades de desintegración ventajosas. Además, el pobre sabor asociado a determinados NSAIDS se mejora considerablemente.

El procedimiento mencionado anteriormente se puede llevar a cabo de varias formas. En un procedimiento, se calienta el alcohol de azúcar en un recipiente hasta que se funde. Posteriormente, se puede añadir la sal de NSAID a el estado fundido y se puede combinar de forma homogénea con ella para formar una mezcla uniforme. A continuación, se puede introducir la mezcla fundida en el interior de un sistema de enfriamiento apropiado, por ejemplo una cinta fría que puede rotar de forma continua y suministrar el estado fundido fría a un dispositivo triturador tal como una barra rascadora y/o un molino.

En otro procedimiento, el alcohol de azúcar se puede combinar con la sal de NSAID y cualesquiera excipientes adicionales que puedan estar presentes en los gránulos, por ejemplo, un agente de desintegración o un diluyente, y posteriormente se pueden calentar juntos hasta que dicho alcohol de azúcar se funde completamente. En otro procedimiento se combinan el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y se calientan juntos hasta que dicho alcohol de azúcar se funde por completo y cualquier excipiente se homogeneiza de manera uniforme con la mezcla.

En otro procedimiento, el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualesquiera excipientes adicionales que pueden estar presentes en los gránulos, se alimentan en el interior de un sistema de tipo dispositivo de extrusión (preferentemente habiendo sido combinados en primer lugar por medio de mezcla). Los materiales se calientan y se mezclan en el dispositivo de extrusión hasta que el alcohol de azúcar se funde por completo y se produce una mezcla uniforme. El alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualesquiera excipientes adicionales se someten a extrusión y se enfría la fracción sometida a extrusión. Preferentemente, el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualesquiera excipientes adicionales se sometan a extrusión en un dispositivo de extrusión de doble husillo. La masa caliente (que comprende el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualesquiera componentes adicionales) sometida a extrusión forma una masa aglomerada que se puede recoger y, si se desea, moler para formar gránulos.

En otro procedimiento, después del calentamiento o de la extrusión mediante calor, el alcohol de azúcar y la sal de NSAID y cualesquiera excipientes adicionales se pueden enfriar mediante la alimentación en un dispositivo de secado de torre de pulverización en el que el estado fundido es pulverizada en el interior de la trayectoria de una corriente de aire frío y se recoge la masa de sólidos seca.

En la preparación del componente granular, se funde al alcohol de azúcar. En condiciones presurizadas, se puede fundir el alcohol de azúcar 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, calentamiento en un recipiente a una temperatura por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar o mediante extrusión en un dispositivo de extrusión caliente. Bajo condiciones de presión, se puede fundir el alcohol de azúcar a una temperatura por debajo de su punto de fusión normal. Se determina la temperatura máxima por medio de la estabilidad del alcohol de azúcar fundido y de la sal NSAID y de otros ingredientes opcionales combinados con ellos. Se puede calentar el alcohol de azúcar a cualquier temperatura conveniente. De manera general, cuanto mayor sea la temperatura, más rápido se funde el alcohol de azúcar, aunque debe existir un equilibrio por parte de la entrada de energía que se requiere para calentar el fármaco. Para conseguir la máxima eficacia, generalmente se prevé que el alcohol de azúcar sea calentado a no más que 50 °C, preferentemente no más que 30 °C, del modo más preferido 10-30 °C, por encima de su punto de fusión con el fin de mantener los costes energéticos en un valor mínimo.

Si se someten a extrusión el alcohol de azúcar y la sal de NSAID, generalmente se calienta el dispositivo de extrusión hasta una temperatura dada. Además, el trabajo sobre el alcohol de azúcar y la sal de NSAID por parte de la configuración de husillo del dispositivo de extrusión también contribuye a fundir el alcohol de azúcar, reduciendo de este modo el requisito de temperatura aplicada externa. Por consiguiente, se puede calentar el tambor del dispositivo de extrusión hasta una temperatura de menos que el punto de fusión del alcohol de azúcar. Por ejemplo, el punto de fusión normal de xilitol es 95-97 °C, no obstante en condiciones de fuerza/presión (tal como las que se encuentran presentes en un dispositivo de extrusión o dispositivo de procesado similar), se puede reducir de forma considerable el calor aplicado externo necesario para fundir el xilitol, gracias al calor generado por la acción intensa de mezcla en el interior del dispositivo de extrusión. Generalmente se prevé que el dispositivo de extrusión se calienta hasta una temperatura no menor que 25 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar, preferentemente en el intervalo de 20 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar hasta 50 °C por encima del punto de fusión del fármaco, más preferentemente de 10 °C por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar hasta 30 °C por encima de su punto de fusión y del modo más preferido a una temperatura dentro del intervalo de 10 °C a 30 °C por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar. Algunos dispositivos de extrusión permiten que distintas zonas del dispositivo de extrusión sean calentadas a distintas temperaturas. Estas temperaturas se pueden escoger según se desee para garantizar que el alcohol de azúcar se funde por completo. Preferentemente, el alcohol de azúcar, la sal de NSAID y los excipientes adicionales, por ejemplo un agente de desintegración, se calientan a una temperatura dentro del intervalo de 80 a 180 °C, más preferentemente de 90 a

170 °C, del modo más preferido de 110 a 150 °C para fundir dicho alcohol de azúcar. Cuando el alcohol de azúcar es xilitol o D-sorbitol, se puede calentar de forma conveniente dentro del intervalo de 100 a 160 °C, más preferentemente de 110-130 °C. El alcohol de azúcar también se puede calentar y someter a condiciones de fuerza, tales como extrusión mediante calor del alcohol de azúcar, por ejemplo en un dispositivo de extrusión de doble husillo.

El alcohol de azúcar, la sal de NSAID y otros excipientes opcionales que pueden estar presentes en los gránulos se funden preferentemente en un tambor de dispositivo de extrusión caliente que tiene una entrada para la mezcla sólida del alcohol de azúcar y la sal de NSAID y una salida para la fracción fundida sometida a extrusión. El tambor se puede dividir en diferentes zonas de calentamiento según se desee. La solicitud de patente internacional PCT/GB02/02556 divulga una configuración apropiada de dispositivo de extrusión.

El dispositivo de extrusión también puede tener una o más zonas de enfriamiento. Las zonas de enfriamiento pueden ser necesarias para retirar el calor generado por medio de la acción de amasado del material objeto de extrusión, en particular para garantizar que existe un buen flujo de material hacia el interior del dispositivo de extrusión y fuera del dispositivo de extrusión.

En un procedimiento preferido de acuerdo con la invención, se proporciona el dispositivo de extrusión con una zona de enfriamiento y una zona de calentamiento. Más preferentemente, se proporciona una zona de enfriamiento en la parte de entrada del dispositivo de extrusión de manera que el material que penetra en el dispositivo de extrusión puede ser transportado o transferido a lo largo del dispositivo de extrusión hasta la zona caliente. En la zona de enfriamiento, el calor interno generado en el interior del material objeto de extrusión es transportado de manera que no pueda ocurrir la fusión parcial del alcohol de azúcar que pueda resultar perjudicial para el rendimiento de material en el dispositivo de extrusión. Preferentemente, el dispositivo de extrusión está provisto de un zona de transferencia fría y una zona de fusión caliente.

En otro procedimiento preferido, se proporciona una zona caliente en la parte del extremo del dispositivo de extrusión o en la salida o junto a ella. Se puede calentar el material sometido a extrusión para garantizar que la fracción sometida a extrusión que pasa a través de la salida del dispositivo de extrusión se caliente de forma suficiente de manera que la diferencia de temperatura entre la fracción fundida sometida a extrusión y el medio de enfriamiento sometido a extrusión es máxima, tal y como resulta apropiado para optimizar el procedimiento de enfriamiento. Por ejemplo, se puede calentar el tambor para provocar que la fracción sometida a extrusión que pasa a través de la salida preferentemente se funda de forma completa o se funda de forma considerablemente completa. La presión en el interior del dispositivo de extrusión puede provocar una reducción del punto de fusión del alcohol de azúcar. Por consiguiente, preferentemente, la temperatura de la fracción sometida a extrusión que pasa a través de la salida se encuentran dentro del intervalo de 20 °C a cada lado del punto de fusión normal del alcohol de azúcar, preferentemente dentro de 10 °C a cada lado del punto de fusión del alcohol de azúcar.

De manera apropiada, el dispositivo de extrusión está provisto de al menos un eje de husillo provisto de medios dispuestos para generar calor en el interior del alcohol de azúcar. Normalmente, esto se puede conseguir por medio de la combinación de paletas de amasado y husillos helicoidales. De manera general, se prefiere proporcionar husillos helicoidales en la parte interna para transportar el material fuera de la entrada. Se puede someter a extrusión el material en el tambor del dispositivo de extrusión con husillo y/o con paletas. Se prefiere usar más que un eje de husillo, por ejemplo un eje de husillo doble, con el fin de maximizar el efecto de extrusión del material objeto de extrusión. El uso de paletas también maximiza el efecto de cizalladura sobre el material objeto de extrusión. Las paletas pueden estar desviadas con cualquier ángulo o combinación de ángulos con el fin de generar calor interno en el interior del alcohol de azúcar de forma apropiada para fundir el alcohol de azúcar. La configuración y/o tamaño de la paletas depende de factores tales como el diámetro y/o la longitud del dispositivo de extrusión, la proporción entre la longitud y el diámetro, la velocidad del dispositivo de extrusión, el momento aplicado y la temperatura deseada para fundir el alcohol de azúcar. Los husillos y/o las paletas pueden estar en la dirección de avance y/o en la dirección inversa para maximizar la presión en el interior de la zona de mezcla según se desee.

Una configuración preferida comprende husillos de transferencia helicoidal en la parte de entrada del dispositivo de extrusión, una pluralidad de paletas que pueden presentar diferentes tamaños y grados de desviación y otros husillos de transferencia helicoidal en la parte de salida para transportar la fracción sometida a extrusión fuera del dispositivo de extrusión. Más preferentemente, los husillos de transferencia helicoidal de la parte de salida pueden comprender una hélice inversa seguida de una hélice en el sentido de avance.

Cuando se funde el alcohol de azúcar de forma considerablemente completa, se forma un líquido. El alcohol de azúcar debe fundirse de manera completa de forma que al enfriarse, se forme una fase amorfa continua sencilla del alcohol de azúcar. De manera apropiada, el punto de fusión del alcohol de azúcar es menor que el punto de fusión de la sal de NSAID. De este modo, la sal de NSAID típicamente no se funde durante la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención. El NSAID se puede disolver de forma parcial en el interior del alcohol de azúcar y/o la sal de NSAID se puede dispersar en el interior del alcohol de azúcar fundido. De manera predominante, la mayoría de la sal de NSAID se dispersa de manera uniforme en el interior del alcohol de azúcar fundido. De manera ventajosa, el procedimiento de la presente invención permite la formación de una composición farmacéutica que comprende la sal de NSAID al tiempo que minimiza y/o evita la degradación de la sal de NSAID.

5 Cuando se usan, los componentes adicionales tales como el agente de desintegración o un principio activo farmacéuticamente adicional o cualesquiera otros excipientes descritos anteriormente se combinan con el alcohol de azúcar y la sal de NSAID, bien antes de la fusión del alcohol de azúcar o después del procedimiento de fusión. Los componentes adicionales usados con frecuencia son insolubles en el alcohol de azúcar y en la mezcla fundida de sal de NSAID y se produce una dispersión de los componentes adicionales en el interior del líquido. La dispersión se mezcla de manera que el componente adicional se combine de manera uniforme y homogénea con la mezcla de alcohol de azúcar fundido y sal de NSAID. De este modo, se produce una mezcla uniforme. Se deja enfriar la mezcla por medio de los procedimientos comentados a continuación hasta que se produce un sólido. A medida que la mezcla se enfría, se vuelve más viscosa. El alcohol de azúcar que solidifica es conformado posteriormente para dar lugar a gránulos fundidos. De este modo, según se usa en el presente documento, "gránulos fundidos solidificados" significa gránulos formados a partir del alcohol de azúcar en forma fundida, preferentemente en forma completamente fundida, que tienen la sal de NSAID contenida en los mismos, de manera opcional con cualquier componente adicional, que se enfrían a una temperatura por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar y que conforman la masa sólida para dar lugar a gránulos. La composición granular de la invención comprende una pluralidad de dichos gránulos.

10 Se deja solidificar el estado fundido de cualquier forma que se considere conveniente. Esto incluye por un lado un enfriamiento rápido y por otro, un enfriamiento lento. Preferentemente, el estado fundido se enfría rápidamente (es decir, se apaga) garantizando de este modo que el alcohol de azúcar solidificado forme una fase amorfa continua y sencilla. Por ejemplo, se puede dejar enfriar la mezcla fundida en un recipiente frío. Se puede verter la mezcla fundida sobre bandejas de enfriamiento que pueden ser estáticas o se pueden estar moviendo de forma continua. Las bandejas estáticas pueden estar colocadas en cabinas de enfriamiento. Las bandejas móviles o las cintas pueden presentar medios de enfriamiento adicionales, tales como agua fría. El estado fundido fría forma un sólido que puede ser rascado de la cinta o recogido a medida que cae por un extremo de la cinta que se mueve de forma continua.

25 Preferentemente, el alcohol de azúcar se funde completamente a medida que abandona el dispositivo de extrusión. La fracción sometida a extrusión puede consistir en alcohol de azúcar fundido y sal de NSAID contenida en el mismo, sin ingredientes adicionales, en la que el alcohol de azúcar se encuentra presente como fase amorfa, continua y sencilla y la sal de NSAID se encuentra disuelta o dispersada en la misma. De manera opcional, la fracción sometida a extrusión puede contener componentes adicionales, por ejemplo uno o más de agente de desintegración, tensioactivo y diluyente, que se mezclan con el alcohol de azúcar fundido y la sal de NSAID.

30 Preferentemente, se conforma la fracción sometida a extrusión en dos o más tiras finas. Preferentemente, esto se consigue haciendo pasar la fracción sometida a extrusión fundida a través de conductos en la salida que forman corrientes o tiras de fracción sometida a extrusión que se pueden dirigir hacia el interior del medio de enfriamiento, preferentemente una cinta de enfriamiento o un tambor de enfriamiento.

35 Las tiras de fracción fundida sometida a extrusión se enfrían de forma rápida por parte de dicho medio de enfriamiento, es decir, las tiras se solidifican en tiras finas, que solidifican en 5 minutos o menos, preferentemente en 1 minuto o menos (por ejemplo, 0-60 segundos), más preferentemente en 50 segundos o menos (por ejemplo, 1-50 segundos), más preferentemente 1-40 segundos y del modo más preferido de 1-30 segundos.

40 De manera apropiada, la anchura de cada tira de fracción fundida sometida a extrusión es mayor que la profundidad de la tira, de manera que se optimiza el enfriamiento. La anchura de cada tira depende, por supuesto, al menos en cierto modo, de la viscosidad del material fundido. Preferentemente, cada tira de fracción fundida sometida a extrusión presenta una profundidad en el medio de enfriamiento de hasta dos tiras finas, de 10 mm o menos, preferentemente de 0,1 a 6 mm, más preferentemente de 0,5 a 5 mm, por ejemplo de 3 a 4 mm y del modo más preferido de 1-3 mm, por ejemplo de 2 mm.

45 Normalmente el enfriamiento ocurre en primer lugar sobre el lado de la tira próximo al medio de enfriamiento. Por consiguiente, normalmente la superficie inferior de las tiras solidifica mientras que la superficie superior de la tira se encuentra todavía en estado fundido. A medida que la tira se enfría más, la fracción sometida a extrusión solidifica a lo largo de toda su profundidad.

50 Con el fin de maximizar el rendimiento, se proporciona una pluralidad de tiras que se extienden paralelas unas a otras, por ejemplo sobre una cinta de enfriamiento. Preferentemente, existen más que dos tiras, por ejemplo tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más tiras de acuerdo con el tamaño del dispositivo de extrusión. Se puede limitar el número de tiras por medio de la anchura de la tira formada y de la anchura total del medio de enfriamiento que proporciona el número máximo de tiras. Se ha descubierto que las tiras de alcohol de azúcar fundido y sal de NSAID no se dispersan sobre el medio de enfriamiento, por consiguiente se requiere únicamente un pequeño espacio entre las tiras.

55 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, es preferible tener una diferencia de temperatura importante entre la fracción fundida sometida a extrusión a medida que entra en contacto con el medio de enfriamiento, por ejemplo de al menos 25 °C, preferentemente de al menos 35 °C, más preferentemente de al menos 45 °C y del modo más preferido de al menos 55 °C. El extremo superior de los intervalos anteriores se encuentra

limitado por el punto de fusión del alcohol de azúcar, pero no resulta deseable calentar al material sometido a extrusión a una temperatura demasiado elevada ya que los costes energéticos extraordinarios no quedan equilibrados por ninguna ventaja de procesado. Preferentemente, la fracción fundida sometida a extrusión se apaga mediante enfriamiento a una temperatura menor o igual que 30 °C, más preferentemente menor o igual que 20 °C, del modo más preferido menor o igual que 15 °C.

De manera general, se espera que la mezcla fundida se enfríe a una temperatura por debajo del punto de fusión del alcohol de azúcar antes de ser conformada para dar lugar a los gránulos. Se puede enfriar la mezcla fundida haciéndola pasar sobre una cinta móvil de enfriamiento, preferentemente una cinta de enfriamiento que rota de forma continua. Preferentemente, la cinta se enfría con agua. Se puede aplicar agua al reverso de la cinta a lo largo de su longitud o a lo largo de parte de su longitud, según sea deseable, y de acuerdo con la longitud de la cinta, la cantidad de mezcla fundida y la velocidad de la cinta. Se prefiere de manera especial enfriar la mezcla fundida al menos inicialmente con medios de enfriamiento, por ejemplo hasta que haya comenzado a solidificar. De manera ventajosa, la cinta está enfriada por agua a lo largo de considerablemente toda su longitud y presente la longitud mínima requerida (por ejemplo, 3-7 m) para permitir el enfriamiento hasta el estado sólido.

El material solidificado se puede conformar para dar lugar a gránulos por medio de una pluralidad de procedimientos. Por ejemplo, se puede pulverizar para dar lugar a gránulos. Se puede moler y/o tamizar. 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 hacia el interior de una corriente de aire frío, se deja congelar/solidificar y posteriormente se recoge. Si se somete a extrusión la mezcla de alcohol de azúcar fundido y la sal de NSAID, posteriormente se enfría la fracción sometida a extrusión y a continuación se rompe para dar lugar a piezas de tamaño apropiado, seguido de molienda y o tamizado. De manera alternativa, se puede someter a extrusión la fracción sometida a extrusión a través de orificios y se puede cortar para dar lugar a gránulos de tamaño apropiado con el fin de proceder a la formación de comprimidos. Si se enfría sobre una cinta móvil o tambor, el estado fundido frío se puede romper para dar lugar a piezas de tamaño conveniente, seguido de molienda y o tamizado.

Se puede tamizar la composición granular para garantizar que los gránulos fundidos son de tamaño apropiado desde el punto de vista de una formación de comprimidos eficaz. Los gránulos producidos mediante enfriamiento del fármaco fundido son preferentemente de un tamaño apropiado para la formación de comprimidos, preferentemente en una máquina estándar de formación de comprimidos a gran escala. Preferentemente, los gránulos fundidos de la composición granular presentan un tamaño medio de partícula dentro del intervalo de 10-2000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 50-1000  $\mu\text{m}$  y del modo más preferido de 100-400  $\mu\text{m}$ . Se consiguen resultados apreciables cuando la densidad aparente de los gránulos fundidos se encuentra dentro del intervalo de 0,1-1  $\text{gml}^{-1}$ , más preferentemente de 0,3-0,6  $\text{gml}^{-1}$ . La densidad tras vibración se puede encontrar dentro del intervalo de 0,3-0,7  $\text{gml}^{-1}$  (más preferentemente de 0,4-0,6  $\text{gml}^{-1}$ ). Los gránulos fundidos pueden presentar una porosidad de 0,5-2,0  $\text{gml}^{-1}$ .

Preferentemente, el alcohol de azúcar forma una fase amorfa continua y sencilla en el gránulo en estado fundido. Esto significa decir que considerablemente todo el alcohol de azúcar no presenta una estructura cristalina definida.

Los gránulos fundidos solidificados se pueden formular de forma directa o se pueden combinar con una composición extra-granular y formular en una dosificación unitaria. De manera inesperada, los gránulos fundidos exhiben mejores características de flujo y son menos escamosos/pegajosos que la propia sal de NSAID. De manera conveniente, típicamente resulta menos fácil comprimir los gránulos y que no se adhieran a los elementos de perforación de las máquinas de formación de comprimidos. Los gránulos fundidos se pueden combinar por completo con la composición extra-granular de manera que se forme una mezcla de ingredientes. Esto se puede conseguir por medio de técnicas convencionales de mezcla y homogeneización. Ejemplos de aparatos que se pueden usar para facilitar este procedimiento son: Dispositivo de mezcla Ribbon, Dispositivo de mezcla IBC, Mezclador en V y Mezcladores de arado. Ejemplos incluyen introducir el polvo suelto de la mezcla en un saco o cápsula o comprimirlo para dar lugar a un comprimido. Los comprimidos son la forma de dosificación preferida de acuerdo con la invención. Se pueden tragar o se pueden masticar. De manera inesperada, se ha descubierto que se ha enmascarado de forma considerable el sabor de la sal de NSAID lo que permite mantener la forma de dosificación en la cavidad oral durante un periodo de tiempo hasta que la formulación es tragada.

De manera opcional, la composición de comprimido sometido a compresión de la presente invención se puede revestir con un revestimiento de película, por ejemplo basado en un polímero de celulosa convencional tal como hidroxipropilmetilcelulosa, o un revestimiento de azúcar convencional, por ejemplo basado en sacarosa o lactosa.

Se puede preparar una composición de comprimido preferido de acuerdo con la presente invención incorporando dióxido de silicio y de manera opcional otros excipientes en la composición objeto de formación de comprimidos, preferentemente para formar una mezcla de polvo, seguido de compresión para dar lugar a comprimidos.

En un aspecto preferido de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en el presente documento que comprende las etapas de:

a) formar una mezcla que comprende dicho alcohol de azúcar fundido que tiene dicha sal de NSAID y un agente de desintegración uniformemente contenido en el mismo; y

b) conformar la mezcla fundida para dar lugar a gránulos fundidos solidificados.

5 Preferentemente, se mezclan los gránulos fundidos con dióxido de silicio extra-granular para formar una mezcla de polvo, seguido de compresión para dar lugar a comprimidos.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. En los ejemplos, el ibuprofeno de sodio se encuentra disponible en Shasun Corporation, India o BASF, Alemania; el naproxeno de sodio se encuentra disponible en Divi's Laboratories, EE.UU., el flurbiprofeno de sodio se encuentra disponible en DSM, EE.UU., el diclofenaco de monopotasio se encuentra disponible en Unique, India, la croscarmelosa de sodio se encuentra disponible en FMC Corporation, Bruselas, Bélgica, con el nombre comercial de Ac-Di-Sol; D-sorbitol y xilitol se encuentran disponibles en Roquette, Francia; el yeso francés se encuentra disponible en Luzenac, Francia; el dióxido de silicio coloidal (también conocido como sílice coloidal) se encuentra disponible en Degussa, Frankfurt, Alemania, con el nombre comercial de Aerosil 200; el estearato de magnesio se encuentra disponible en Hays Chemicals Reino Unido; el ácido esteárico se encuentra disponible en Hays Chemicals Reino Unido; la celulosa microcristalina se encuentra disponible en FMC Corporation, Bruselas, Bélgica, con el nombre comercial de Avicel PH101; el fosfato de dicalcio se encuentra disponible en Univar Limited Reino Unido con el nombre comercial de Encompress; y Lactose NF Fast Flo se encuentra disponible en DMV de Holanda.

#### Medición de la disolución

20 Se midió la disolución usando el procedimiento de disolución descrito en US Pharmacopoeia Vol. 23, página 1791, Aparato 2 usando paletas a 50 rpm y un tampón de fosfato (escogido a pH 7,2 y/o pH 6,0 y/o pH 5,8).

#### Resistencia al aplastamiento

25 La resistencia al aplastamiento es una medida de la dureza del comprimido. Se midió registrando la resistencia al aplastamiento diamétrico cuando se rompió el comprimido entre las mordazas motorizadas de un dispositivo de ensayo para comprimidos Schluniger 6 D. Se ajustaron las mordazas del dispositivo de ensayo para comprimidos a configuraciones de distancia de 23, 24, 25, 27 y 29. Cuanto mayor es la configuración de distancia mas presión se aplica sobre el comprimido.

En las Tablas 1 y 2, los valores en letra en negrita indican las partes del componente de la composición granular fundida y los valores en letra normal indican las partes del componente de la composición extra-granular. Los valores de estas tablas representan el % en peso de cada componente presente en la composición farmacéutica,

#### **Ejemplo 1(a): Preparación del componente granular**

35 El procedimiento de todos los ejemplos ilustrativos implica la mezcla en seco del alcohol de azúcar y la sal de NSAID, de manera opcional con otros excipientes que puedan estar presentes en el componente granular, y posteriormente el calentamiento de la mezcla a una temperatura de 100 a 165 °C en un dispositivo de extrusión para fundir completamente el alcohol de azúcar y de este modo mezclar el alcohol de azúcar fundido con la sal de NSAID no fundida y otros excipientes opcionales. Se vierte el estado fundido sobre bandejas de acero inoxidable frías o sobre una cinta móvil fría a 10 °C y se deja enfriar. Típicamente, la mezcla fría solidifica en 60 segundos; se puede agitar la mezcla durante el enfriamiento. La masa sólida formada de este modo se muele haciéndola pasar a través de un molino de conos que tiene una pantalla con un orificio circular de 1 mm. Se recogen los gránulos resultantes.

#### **Ejemplo 1(b): Preparación del comprimido**

40 Se mezclan de forma simultánea los respectivos componentes extra-granulares (mostrados con letra normal en las Tablas 1 y 2), concretamente, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, yeso, ácido esteárico, lactosa, fosfato de dicalcio y celulosa microcristalina con la composición granular formada a partir del Ejemplo 1(a) anterior durante aproximadamente 15 minutos en un dispositivo de mezcla. Se alimentó el material mezclado en el interior de una máquina rotatoria de formación de comprimidos (Fette P21 Hundred 2100) y se sometió a compresión para dar lugar a comprimidos (velocidad de la máquina de 180.000 comprimidos por hora y fuerza de compactación de 4 kN a 14 kN) que contenían la dosificación terapéutica de fármaco NSAID.

#### **Ejemplos 2 a 16**

50 Se prepararon comprimidos a partir de los componentes de la Tabla 1 de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. Se ajustó el peso de compresión de cada formulación para dar lugar a un comprimido que contenía la cantidad terapéutica deseada de NSAID. Los ejemplos 1 a 16 incluyen 256 mg de ibuprofeno de sodio deshidratado por cada comprimido.

De la misma forma, se pueden formar comprimidos sometidos a compresión que contienen 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg y 500 mg de NSAID.

La Figura 1 muestra la resistencia del comprimido al aplastamiento frente a la fuerza de compactación aplicada durante el procedimiento de formación de comprimidos para el Ejemplo 13. A este respecto, se pueden producir comprimidos de resistencia aceptable usando una fuerza de compactación tan pequeña como 4 kN.

5 La Figura 2 muestra el perfil de disolución de comprimidos que comprenden la formulación del Ejemplo 13 conformados con fuerzas de compactación de 4, 6, 8, 10, 12 y 14 kN respectivamente. El perfil de disolución es básicamente constante para cada comprimido y básicamente independiente de la fuerza de compactación aplicada durante el procedimiento de formación de comprimidos.

Tabla 1

Formulación	% presente en la formulación															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ibuprofeno de sodio	71,9	80	72,7	71,1	76,8	71,3	71,3	59,3	65,6	59,5	59,5	68,1	71,9	80	68,1	73
Croscarmelosa de sodio	8,4	9,4	8,5	8,4	-	8,4	8,4	7,0	7,7	7,0	7,0	8,0	8,4	9,4	8,0	8,6
Sorbitol	8,4	9,4	8,5	8,4	9,0	8,4	8,4	7,0	-	-	-	8,0	-	-	-	-
Xilitol	-	-	-	-	-	-	-	-	25,6	23,3	23,3	-	8,4	9,4	8,0	8,6
Talco	-	-	-	-	3,0	8,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dióxido de silicio coloidal	0,6	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3	0,5	0,3	0,2	0,2	0,5	0,6	0,3	0,5	0,6
Estearato de magnesio	2,3	-	-	1,1	0,6	1,0	1,0	2,3	0,3	0,2	0,2	2,1	2,3	-	2,1	0,6
Ácido esteárico	-	0,9	1,5	1,1	1,2	2,2	2,2	0,7	0,5	0,5	0,5	-	-	1,5	-	-
Celulosa microcristalina	8,4	-	8,5	8,4	9,0	-	-	-	-	9,3	-	13,3	8,4	8,5	13,3	8,6
Fosfato de dicalcio	-	-	-	-	-	-	8,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lactose NF Fast Flo	-	-	-	-	-	-	-	23,2	-	-	9,3	-	-	-	-	-

\* Nota: la negrita indica el componente de fase fundida

### Ejemplos 17 a 26

Se prepararon comprimidos a partir de los componentes de la Tabla 2 de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. Se ajustó el peso de compresión de cada formulación para dar lugar a un comprimido que contenía la cantidad terapéutica deseada de NSAID.

- 5 A este respecto, el naproxeno de sodio se encuentra presente en una cantidad de 250 mg por comprimido en los Ejemplos 17 a 20; el diclofenaco de potasio se encuentra presente en una cantidad de 75 mg por comprimido en los Ejemplos 21 y 22; el flurbiprofeno de sodio se encuentra presente en una cantidad de 75 mg por comprimido en los Ejemplos 23 y 24 y 100 mg por comprimido en los Ejemplos 25 y 26.

10 **Ejemplo 27 – Características de flujo mejoradas y aptitud de compresión de la composición farmacéutica de la presente invención en comparación con la formulación de mezcla seca**

Se tamizó una formulación de mezcla seca tradicional que comprendía:

	% en peso	mg/comprimido
Ibuprofeno de sodio	49,7	256
Glucolato de sodio de almidón	7,0	36
Dióxido de silicio coloidal	0,3	1,6
Estearato de magnesio	1,0	5,2
Celulosa microcristalina	34,3	177
Carbonato de sodio	7,7	40

Tabla 2

Formulación	% presente en la formulación									
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Naproxeno de sodio* <sup>1</sup>	<b>72,7</b>	<b>72,7</b>	<b>72,7</b>	<b>72,7</b>	-	-	-	-	-	-
Flurbiprofeno de sodio* <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
Sal de diclofenaco de potasio*	-	-	-	-	<b>28</b>	<b>28</b>	-	-	-	-
Croscarmelosa de sodio	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	<b>16,7</b>	<b>16,7</b>	<b>16,7</b>	<b>16,7</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
Sorbitol	<b>8,7</b>	-	-	-	<b>16,7</b>	-	<b>16,7</b>	-	<b>20</b>	-
Xilitol	-	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	-	<b>16,7</b>	-	<b>16,7</b>	-	<b>20</b>
Dióxido de silicio coloidal	0,6	0,6	0,6	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	0,8
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	1,0	1,0	-	0,8	-
Ácido esteárico	0,6	0,6	0,6	0,6	1,0	-	-	1,0		0,8
Celulosa microcristalina	8,7	8,7	-	8,7	36,6	-	36,6	-	-	26,4
Fosfato de dicalcio	-	-	-	8,7	-	-	-	-	-	-
Lactose NF Fast Flo	-	-	8,7	-		36,6	-	36,6	26,4	-

Nota: la negrita indica componente de fase fundida  
<sup>\*1</sup> Sal de sodio de ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalenacético  
<sup>\*2</sup> (+)-2-fluoro-α-metil-4-bifenil-acetato de sodio dihidratado  
<sup>\*3</sup> Ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético, sal de monopotasio

- 15 a través de un tamiz de malla 16, de forma separada del dióxido de silicio coloidal que se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30 y se alimentó en una máquina de formación de comprimidos (prensa para comprimidos de impacto sencillo Manestry F3 que usa una instrumentación de 10,5 mm convencional) y se comprimió para dar lugar a comprimidos que contenían una dosificación terapéutica de fármaco de NSAID. La mezcla exhibió una consistencia pegajosa y mostró niveles elevados de adhesión a los elementos de perforación del comprimido durante la compresión.

- 20 Por el contrario, la formulación del Ejemplo 13 que se detalla en la Tabla 1 mostró excelentes propiedades de flujo (es decir no pegajosa) y resultó extremadamente fácil de comprimir. Fue posible accionar la máquina rotatoria de formación de comprimidos a una tasa rápida de 180.000 comprimidos por hora. De manera apropiada, se aumenta

de forma considerable el rendimiento y la eficacia del procedimiento de formación de comprimidos empleando gránulos fundidos solidificados que incluyen la sal de NSAID en comparación con el empleo de una mezcla seca tradicional que contiene la sal de NSAID.

5 **Ejemplos 28 y 29 – Características de flujo mejoradas y aptitud para la compresión de la composición farmacéutica de la presente invención cuando el alcohol de azúcar se funde por completo en comparación con una composición comparable cuando el alcohol de azúcar se funde parcialmente**

Se prepararon los siguientes comprimidos como se detalla en los Ejemplos 28 y 29 a continuación:

Ejemplo	mg presentes en el comprimido	
	28	29
<b>Componente granular</b>		
Ibuprofeno de sodio	256	256
Xilitol	30	30
Croscarmelosa de sodio	30	30
<b>Componente extra granular</b>		
Estearato de magnesio	1	1
Celulosa microcristalina	30	30
Dióxido de silicio coloidal	1	1

10 Se prepararon los componentes granulares de los comprimidos como se detalla en los Ejemplos 28 y 29 como se detalla en el Ejemplo 1(a), exceptuando que en el Ejemplo 28 el xilitol se fundió por completo mientras que en el Ejemplo 29 el xilitol se fundió parcialmente.

15 Se tamizaron los componentes extra-granulares a través de una tamiz de tamaño 16 y se mezclaron con los respectivos componentes granulares de los Ejemplos 28 y 29. Se alimentó el material mezclado en la máquina de formación de comprimidos (prensa para comprimidos de impacto sencillo Manestry F3 que usa una instrumentación de 10,5 mm convencional) y se comprimió para dar lugar a comprimidos como se detalla en el Ejemplo 1(b). Se midió la resistencia al aplastamiento de los comprimidos de los Ejemplos 28 y 29 usando un dispositivo de ensayo para comprimidos Schluniger 6D y los resultados se presentan en la Tabla 3 y en la Figura 3.

La Figura 3 compara la resistencia al aplastamiento para comprimidos que contienen ibuprofeno de sodio formados mediante fusión completa de xilitol (Ejemplo 28) en comparación con la fusión de parcial de xilitol (Ejemplo 29).

20 Tabla 3

Configuración de distancia	Resistencia del comprimido al aplastamiento / kP			
	Ejemplo 28		Ejemplo 29	
	Resultados individuales	Resultados medios	Resultados individuales	Resultados medios
23	2,2, 2,8, 1,3, 2,6, 2,7	2,3	0	0
24	3,4, 4,5, 3,9, 4,2, 4,0	4,0	0	0
25	6,6, 6,3, 6,8, 7,5, 6,9	6,5	0	0
27	6,9, 6,7, 6,4, 6,4, 6,3	6,5	0	0
29	7,1, 7,6, 7,3, 6,9, 7,2	7,2	0,7, 1,1, 0,9, 1,0, 0,8, 0,7	0,9

25 La fracción sometida a extrusión producida mediante fusión completa de xilitol (Ejemplo 28) fue fina apta para vertido en cuanto a consistencia, mientras que la fracción sometida a extrusión producida por medio de fusión parcial de xilitol (Ejemplo 29) aunque líquida fue más viscosa y presentaba aspecto de pasta. Tras enfriamiento y molienda, ambas fracciones sometidas a extrusión dieron lugar a gránulos fundidos que presentaban un aspecto visual similar, pero los gránulos fundidos producidos mediante fusión parcial de xilitol (Ejemplo 29) fueron más suaves que los gránulos producidos mediante fusión completa de xilitol (Ejemplo 28). Las diferencias también resultaron evidentes cuando se sometieron a compresión los gránulos para dar lugar a comprimidos – notablemente los gránulos formados mediante fusión completa de xilitol (Ejemplo 28) exhibieron mejores características de flujo y no se pegaron a los elementos de perforación de la máquina de formación de comprimidos, en comparación con los gránulos formados mediante fusión parcial de xilitol (Ejemplo 29). De manera apropiada, se puede aumentar el

30

rendimiento y la eficacia del procedimiento de formación de comprimidos mediante el uso de gránulos en los que el xilitol se funde por completo.

- 5 Además, como queda demostrado por medio de los resultados que se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 3, los comprimidos formados a partir de los gránulos en los que el xilitol se funde por completo (Ejemplo 28) son considerablemente más sólidos y duros que los correspondientes comprimidos en los que el xilitol se funde parcialmente. De manera apropiada, los comprimidos formados mediante fusión completa de xilitol típicamente son capaces de soportar mejor las condiciones exigentes del procedimiento de fabricación (es decir, el revestimiento de película y el envasado) que los comprimidos formados por medio de fusión parcial de xilitol.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un componente granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que tiene una sal de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (sal de NSAID) contenida en el mismo.
- 5 2. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 1, en la que la sal de NSAID se dispersa de manera uniforme en el interior del alcohol de azúcar.
3. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal de NSAID comprende una sal de ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno y fenbufeno.
- 10 4. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 3, en la que la sal de NSAID comprende una sal de ibuprofeno y flurbiprofeno.
5. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de NSAID comprende una sal de ibuprofeno racémico.
6. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de NSAID se escoge entre sal de metal alcalino, sal de metal alcalino térreo, sal de amina o sal de amino ácido del NSAID.
- 15 7. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 6, en la que la sal de NSAID comprende una sal de metal alcalino del NSAID.
8. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 7 en la que la sal de NSAID comprende una sal de sodio o de potasio, especialmente sal de sodio.
- 20 9. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que los gránulos fundidos solidificados se obtienen por medio de fusión completa del alcohol de azúcar.
10. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el alcohol de azúcar procede de la reducción de un monosacárido o un di-sacárido.
- 25 11. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el alcohol de azúcar presenta un punto de fusión de entre 80 °C y 170 °C, preferentemente un punto de fusión de entre 90 °C y 125 °C.
12. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el alcohol de azúcar comprende D-sorbitol, xilitol, adonitol, arabitol, meso-eritritol o sus mezclas.
- 30 13. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 12 en la que el alcohol de azúcar comprende D-sorbitol o xilitol.
14. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la sal de NSAID se encuentra presente en una cantidad mayor o igual que 60 % en peso del componente granular.
15. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el alcohol de azúcar se encuentra presente en una cantidad menor o igual que 30 % en peso del componente granular
- 35 16. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición además incluye un desintegrante.
17. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 16, en la que el desintegrante se escoge entre glucolato de sodio de almidón y croscarmelosa de sodio.
- 40 18. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 16 ó 17, en la que el desintegrante se encuentra presente en una cantidad menor o igual que 25 % en peso de la composición farmacéutica.
19. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 18, en la que el desintegrante se encuentra presente en el componente granular de la composición farmacéutica.
20. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición incluye de manera adicional al menos otro principio activo farmacéuticamente.
- 45 21. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación además incluye un agente de efecto de mecha que es insoluble en agua.
22. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 21, en la que el agente de efecto de mecha es dióxido de silicio.

23. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 21 ó 22, en la que el agente de efecto de mecha se encuentra presente en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso de la composición farmacéutica.
24. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en la que el agente de efecto de mecha se encuentra presente en el componente extra-granular de la composición.
- 5 25. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición además incluye un tensioactivo.
26. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición además incluye un diluyente.
- 10 27. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición además incluye un componente extra-granular.
28. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 27, en la que el componente extra-granular incluye un lubricante.
29. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la formulación se encuentra en forma de formulación efervescente, comprimido masticable, mezcla de polvo o comprimido no efervescente sometido a compresión.
- 15 30. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la formulación se encuentra en forma de comprimido no efervescente sometido a compresión.
31. La composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación y/o fiebre.
- 20 32. La composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 31 para su uso en el tratamiento de tos, resfriado, gripe, migraña, jaqueca, dolor reumático, dolor artrítico, dolor muscular y/o neuralgia.
33. El uso de la composición farmacéutica que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación y/o fiebre.
- 25 34. Un procedimiento para producir una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- a) formar una mezcla fundida que comprende dicho alcohol de azúcar fundido que incorpora dicha sal de NSAID en el mismo, conteniendo de manera opcional uno o más excipientes adicionales que pueden estar presentes en los gránulos; y
- b) conformar la mezcla fundida para dar lugar a gránulos fundidos solidificados.
- 30 35. El procedimiento que se reivindica en la reivindicación 34, en el que el alcohol de azúcar se funde por completo en la mezcla fundida.
36. El procedimiento que se reivindica en la reivindicación 34 ó 35 en el que la mezcla fundida se forma mezclando la sal de NSAID con el alcohol de azúcar y posteriormente fundiendo el alcohol de azúcar.
- 35 37. El procedimiento que se reivindica en la reivindicación 34 ó 35 en el que la mezcla fundida se forma fundiendo el alcohol de azúcar y posteriormente añadiendo la sal de NSAID sobre el alcohol de azúcar fundido.
38. El procedimiento que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37 en el que la mezcla fundida se conforma para dar lugar a gránulos fundidos solidificados por medio de enfriamiento de la mezcla fundida para formar un estado fundido solidificada y triturar el estado fundido solidificada.
- 40 39. El procedimiento que se reivindica en las reivindicaciones 34 ó 38, que además incluye la etapa de comprimir dichos gránulos fundidos solidificados, de manera opcional con un componente extra-granular, para formar una composición de comprimido sometida a compresión.
- 45 40. El uso de un agente de efecto de mecha insoluble en agua como componente extra-granular combinado con un componente granular en una composición sometida a compresión para mejorar la dispersión de la composición sometida a compresión en condiciones acuosas, en la que el componente granular comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados de un alcohol de azúcar que incorpora una sal de NSAID en los mismos.
41. El uso de un alcohol de azúcar completamente fundido procedente de la reducción de un monosacárido o disacárido para mejorar las propiedades de flujo de una sal de NSAID.

Figura 1

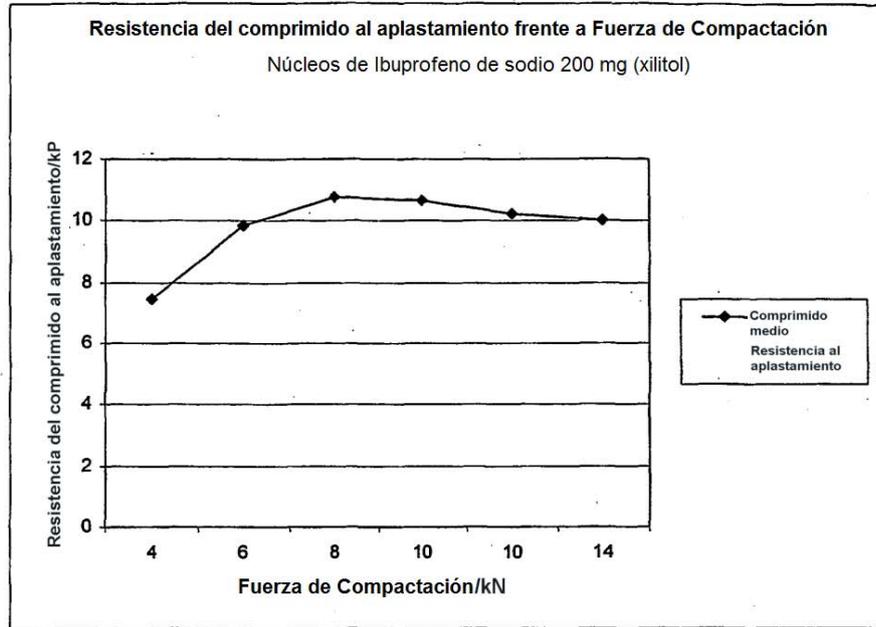


Figura 2

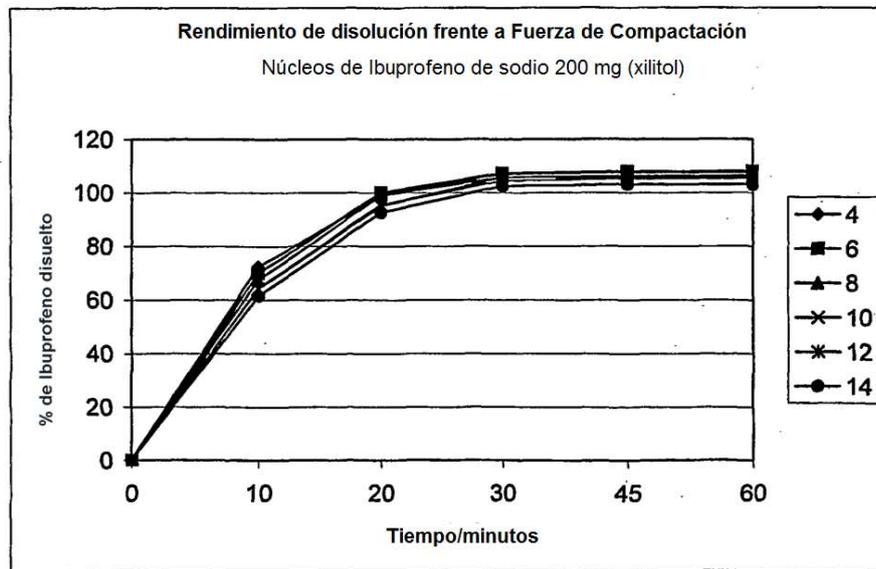


Figura 3

