

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 229**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04708685 .5**

96 Fecha de presentación: **06.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1589944**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **PREPARACIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30 Prioridad:  
**06.02.2003 AT 1882003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2012**

73 Titular/es:  
**GEBRO PHARMA GMBH  
BAHNHOFBICHL 13  
6391 FIEBERBRUNN, AT**

72 Inventor/es:  
**AMAN, Wolfgang y  
CAPELLO, Heinz**

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

**ES 2 373 229 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Preparaciones farmacéuticas y procedimiento para su producción.

### 5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al enmascaramiento del sabor de preparaciones farmacéuticas que como principio activo contienen al menos un derivado de ácido propiónico o profeno, para su aplicación por vía oral.

10 [0002] Especialmente la invención se refiere a nuevas preparaciones farmacéuticas, tales como polvos, granulados y comprimidos, que se convierten en una forma bebible inmediatamente antes de la aplicación mediante la introducción o adición de agua. Las preparaciones bebibles producidas de esta manera son útiles en el tratamiento del dolor, inflamaciones y fiebre. Aunque las ventajas de las preparaciones bebibles son convenientes para todo tipo de pacientes, son especialmente adecuadas para niños, para pacientes mayores y para pacientes con disfagia.

15 [0003] La invención se refiere además a la producción de nuevas preparaciones, a las preparaciones bebibles ya mencionadas y a su producción así como al uso de los principios activos en una forma específica.

### Antecedentes de la invención

20 [0004] Los derivados de ácido propiónico o, mejor dicho, los derivados de ácido arilpropiónico representan un grupo de principios activos con un elevado efecto antiinflamatorio. En parte estos principios activos se denominan también como "profenos". A estos importantes representantes pertenecen ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenprofeno, carprofeno, que pueden encontrarse tanto como racemato, como también como forma  
25 enantioméricamente pura, tal como por ejemplo dexibuprofeno, así como sus sales, ésteres y similares farmacéuticamente aceptables.

[0005] Uno de los importantes principios activos de este grupo es el dexibuprofeno [S(+)-ibuprofeno]; es el enantiómero dextrógiro del ibuprofeno. El enantiómero dextrógiro es responsable del efecto antiflogístico, antipirético y analgésico. Debido al mal sabor de muchos derivados de ácido propiónico y especialmente del dexibuprofeno y también del ibuprofeno racémico éstos se toman o administran por regla general en forma de comprimidos recubiertos. Sin embargo además de comprimidos que se administran como tales son deseables formulaciones bebibles, sobre todo para pacientes mayores, y/o niños, que prefieren disoluciones o suspensiones bebibles. Esto sirve especialmente también para personas que padecen disfagia.

35 [0006] El problema esencial de la formulación de preparaciones bebibles con derivados de ácido propiónico, tales como especialmente dexibuprofeno e ibuprofeno, son el sabor malo y desagradable mencionado de estas sustancias. Así, el ibuprofeno presenta un sabor muy amargo. El dexibuprofeno, el componente verdaderamente activo del ibuprofeno, no sólo es especialmente potente en su efecto terapéutico, sino también, lamentablemente, en la intensidad de su sabor desagradable. Durante la toma del principio activo solo o en una forma farmacéutica sin enmascaramiento del sabor, la sustancia se disuelve en la zona de la boca y de la faringe produciéndose en el  
40 esófago un fuerte ardor, que hasta el momento ha hecho imposible una toma sin protección. Esta irritación por el sabor es tanto más fuerte cuanto menos viscosas son las preparaciones bebibles preparadas con este principio activo, dado que las sustancias que aumentan la viscosidad usadas habitualmente actúan en la mayoría de los casos también como neutralizantes del sabor.

[0007] De manera interesante en el documento EP 0 753 296 A2 se describe para ibuprofeno un enmascaramiento del sabor de sustancias amargas mediante el solo uso de S(+)-ibuprofeno. Si bien S(+)-ibuprofeno no sabe tan amargo como el ibuprofeno racémico, en cambio deja el regusto picante descrito anteriormente, que se percibe aún  
50 más incómodo.

[0008] La mayoría de las invenciones del estado de la técnica se refieren sin embargo al enmascaramiento del sabor del racemato de ibuprofeno. El estado de la técnica general para el enmascaramiento del sabor de productos farmacéuticos de sabor desagradable es recubrir las partículas de sustancia. Para esta técnica del enmascaramiento del sabor de ibuprofeno se describen distintos polímeros, por ejemplo etilcelulosa (documento WO 00/727368), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (documento EP 0 366 101 A2), o Eudragit L30D (documento WO 91/15194).

[0009] También en las preparaciones farmacéuticas descritas en el documento EP 350701 A1 para preparar preparaciones bebibles de principios activos con efecto analgésico y antiinflamatorio está previsto que éstas se encuentren en forma finamente dividida, estando recubiertas las partículas finas de principio activo obligatoriamente con sustancias que enmascaran el sabor desagradable del principio activo.

[0010] Además de los materiales de recubrimiento clásicos se menciona además también la posibilidad de incrustar ibuprofeno en grasas farmacéuticas. Esto posibilitará la producción de comprimidos masticables de sabor neutro  
65 (documento WO 92/21328).

[0011] El principio es similar en todos los métodos de enmascaramiento según los documentos conocidos hasta el momento: se envuelve el principio activo de mal sabor con un excipiente de sabor neutro. Sin embargo, esta envoltura es sólo posible mediante un procedimiento costoso y caro.

5 [0012] Otro método de enmascaramiento del sabor para una preparación de ibuprofeno bebible se describe en el documento EP 0 418 043 A1. Según este documento un enmascaramiento del sabor de sales de ibuprofeno solubles en agua (ibuprofenato de sodio) se consigue mediante la adición de bicarbonato de sodio, monohidrogenofosfato de sodio o tricitrato de sodio para disolución. También se describe arginina como componente  
10 alcalinizante, para llevar ibuprofeno a disolución y producir disoluciones bebibles (documento WO 95/00134). No obstante, esta técnica de enmascaramiento del sabor no puede emplearse para dexibuprofeno. Si bien el sabor picante del dexibuprofeno "ácido" se reduce mediante neutralización, entre otros, con las sustancias mencionadas, sin embargo en su lugar aparece el sabor intensivamente alcalino de la sal de dexibuprofeno disuelta. Este sabor jabonoso es también extraordinariamente desagradable y no puede cubrirse.

15 [0013] El documento WO 00/59467 describe una suspensión bebible con ibuprofeno, que se caracteriza por la presencia de un excipiente que aumenta la viscosidad, de una sustancia cargada y de un agente conservante. Las sustancias que aumentan la viscosidad ralentizan sin embargo la dispersión de una preparación sólida en agua. Además los volúmenes de las preparaciones altamente dispersas ascienden sólo a aproximadamente 5-20 ml por aplicación (dosis individual). Mayores volúmenes, es decir, de aproximadamente 150 - 250 ml, se aceptan por el  
20 paciente sólo en forma de disoluciones poco viscosas

[0014] El documento EP 0 945 132 A2 indica la reducción del regusto picante de ibuprofeno mediante la adición de ácido fumárico. Contrariamente a las afirmaciones de los inventores en este documento el ácido fumárico es sin embargo toxicológicamente no inofensivo. Además no es adecuado para la supresión de la irritación por el sabor por  
25 dexibuprofeno.

[0015] Documentos que muestran el estado de la técnica en el campo del enmascaramiento del sabor de preparaciones farmacéuticas que contienen profenos se mencionan en este caso como distintos modos para conseguir este objetivo, los documento WO 95/01321 A1, WO 94/10994 A1, WO 00/59467 A1, WO 99/17748 A1 así como el documento EP 390369 A2, que se tratarán posteriormente aún con más detalle.  
30

[0016] Adicionalmente ha de mencionarse el documento US 5904937 A1:

[0017] Este documento no se refiere a una preparación prevista para una suspensión bebible, en primer lugar presente en forma sólida, luego en cambio forzosamente para una dispersión en agua, sino a un comprimido masticable, en el que el principio activo de profeno se encuentra con un tamaño de partícula en el intervalo de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , consiguiéndose un enmascaramiento del sabor de manera controlada mediante la incorporación de celulosa microcristalina.  
35

[0018] Este documento no contiene ninguna declaración sobre el tamaño de las propias partículas del principio activo, sino que las indicaciones de ese documento del tamaño de partícula se refieren a las partículas de la mezcla de partículas de principio activo más celulosa microcristalina y sus componentes. En esta mezcla, las partículas de principio activo en sí pueden tener un tamaño de por ejemplo únicamente 1  $\mu\text{m}$ .  
40

[0019] Este documento no se basa en el conocimiento esencial de que las partículas de principio activo no deben encontrarse con tamaños de partícula inferiores a 100  $\mu\text{m}$  por lo menos al 95 %.  
45

#### Objetivo de la invención

[0020] El objetivo de la invención es desarrollar una preparación farmacéutica en forma sólida, es decir en forma de comprimidos, granulados, polvos o similares, con al menos un derivado de ácido propiónico, especialmente del grupo de los profenos, que se convierte, preferiblemente inmediatamente antes de la aplicación mediante introducción en o adición de agua, en una forma bebible, es decir en una preparación bebible.  
50

[0021] Esta preparación bebible debe ser sabrosa y no debe dejar ninguna irritación por el sabor. Ésta o su preparación de partida debe poder producirse adicionalmente de forma sencilla y económica. La preparación líquida debe presentar una baja viscosidad, y el principio activo debe encontrarse libre, es decir no cubierto por una película, con lo que se posibilita una rápida dispersión en el agua de la preparación presente en forma sólida y ésta se toma entonces también sin problemas y sin asco por los pacientes.  
55  
60

#### Descripción de la invención

[0022] En el transcurso de ensayos exhaustivos se determinó sorprendentemente que en el caso de la utilización controlada de fracciones de tamaños de grano seleccionadas muy determinadas de los principios activos en cuestión, tales como especialmente ibuprofeno y dexibuprofeno, pueden evitarse principalmente las irritaciones por sabor extraordinariamente desagradable, descritas anteriormente, por lo menos en su mayor parte y en la mayoría  
65

de los casos. Este conocimiento se basaba en la observación de que en todo caso, tras la eliminación del contenido en partículas finas o muy finas de las partículas de los principios activos en cuestión, se había reducido esencialmente o principalmente no aparecía el sabor amargo-picante.

5 **[0023]** Por lo tanto, es objeto de la presente invención una nueva preparación farmacéutica en forma de polvo, granulado o comprimido sólida, que contiene al menos un derivado de ácido propiónico o profeno que presenta un sabor extremadamente amargo o picante, preferiblemente dexibuprofeno o ibuprofeno racémico, como principio activo así como adicionalmente aditivos y excipientes farmacéuticos, para preparar una preparación bebible mediante dispersión en agua, que se caracteriza por que el sabor amargo o picante desagradable mencionado de la  
10 preparación bebible producida con la preparación de sólido se oculta, enmascara o evita, en la que el derivado de ácido propiónico contenido en cada caso en la preparación de principio activo se encuentra en forma de partículas liberadas esencialmente a partir de partículas de todas las demás fracciones de tamaños de grano, por lo menos al 95 %, que pertenecen a la fracción de tamaños de grano de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , y las partículas de derivado de ácido propiónico no presentan ninguna película de recubrimiento o ninguna película de recubrimiento que impide  
15 su contacto o humectación con agua o similar.

**[0024]** En el sentido del enmascaramiento del sabor se prefieren especialmente preparaciones farmacéuticas tal como se describieron anteriormente con intervalos de fracción de tamaños de grano en cada caso aún más estrechos del derivado de ácido propiónico que las contienen, tal como puede deducirse de la reivindicación 2.  
20

**[0025]** El contenido en partículas gruesas de las partículas de principio activo está especialmente limitado por arriba, porque, en caso contrario, no está garantizada la homogeneidad del principio activo en las respectivas preparaciones sólidas o en la preparación bebible.

25 **[0026]** Según la presente invención, en las nuevas preparaciones las partículas de derivado de ácido propiónico deben encontrarse por lo menos al 90 %, cuyo tamaño se encuentra dentro del intervalo mencionado en la reivindicación 1 de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , eliminándose completamente restos y por último también trazas del sabor amargo en los intervalos de tamaños de partícula mencionados en la reivindicación 2, adicionalmente estrechos. Esta estricta selección de una banda de intervalos de tamaños de partícula más amplia y preferiblemente  
30 aún más estrecha se manifiesta claramente por la formulación estricta en la reivindicación 1, de que en la misma las partículas de principio activo que se encuentran dentro de los anchos de banda de tamaños de partícula mencionados deben liberarse por lo menos al 95 %, a partir de partículas que presentan un tamaño por debajo de los límites de intervalo inferiores mencionados y por otro lado un tamaño por encima del límite superior del intervalo mencionado.  
35

**[0027]** Es decir, según la invención, y esto es decisivo para el efecto pretendido, se han trazado límites prácticamente nítidos, que definen los tamaños de partícula verdaderamente eficaces en el sentido del enmascaramiento del sabor de los principios activos que irritan por el sabor.

40 **[0028]** Tanto en el caso de los datos de los límites inferior como superior de los intervalos de tamaños de partícula, las cifras mencionadas en las reivindicaciones 1 y 2 no se refieren a intervalos de tamaños de partículas "medios", sino más bien está previsto de manera muy controlada la exclusión de por lo menos el 95 % de partículas de principio activo con tamaños por debajo y por encima de los mismos de los límites de intervalos que se contemplan en las reivindicaciones 1 y 2.  
45

**[0029]** Toda la invención está dirigida a que la misma no se base justamente en una indicación por ejemplo del tipo de "las partículas presentan tamaños de partícula medios en el intervalo entre  $x \mu\text{m}$  e  $y \mu\text{m}$ ", lo que no excluiría de ningún modo una presencia de partículas que presentan tamaños de partícula por encima y por debajo de límites de intervalos respectivos, es decir de partículas de menor o mayor tamaño y justamente  
50 también de partículas esencialmente de menor o de mayor tamaño.

**[0030]** Precisamente el tamaño de partícula de principio activo definido en sus límites y su selección controlada forma el núcleo de la presente invención, y desempeña un papel decisivo en la contemplación y el reconocimiento del estado de la técnica precisamente de este aspecto:  
55

**[0031]** Así, ha de aferrarse al objeto dado a conocer en el documento WO 95/01321 A1, teniendo lugar en el mismo esencialmente también el mismo objetivo que según la invención, es decir, la eliminación del sabor amargo-picante de ibuprofeno en preparaciones que contienen el mismo. Para aproximarse a este objetivo, los autores de este WO-A1 recorren un camino totalmente distinto y esencialmente más complejo, que lo que es el caso según la invención: Éstos dan la instrucción, de administrar una preparación de ibuprofeno "neomorfo" con partículas que presentan una configuración básica totalmente determinada de "ibuprofeno amorfo".  
60

**[0032]** Que todo el documento WO-A1 tiene como objeto este camino de una configuración especial de las partículas de ibuprofeno amorfo, muestran claramente sus reivindicaciones, de cuál contiene ninguna indicación individual con respecto a los tamaños de partícula seleccionados de manera controlada.  
65

5 [0033] La presente invención se basa en resultados correspondientes de series de ensayos y basándose en conocimientos obtenidos de los mismos, un camino completamente distinto, esencialmente más sencillo y reproducible: se ocupa de manera muy controlada de que no se encuentren de forma práctica justamente partículas de principio activo con tamaños por debajo o por encima de los límites inferiores o superiores de tamaños indicados en la reivindicación respectiva en la preparación o como máximo en, tal como se halló, en cantidades con efecto que influye en el sabor.

10 [0034] En la parte descriptiva del documento WO-A1 mencionado anteriormente se mencionan en concreto tamaños de partícula y preferiblemente intervalos de tamaños de partícula, sin embargo, esto no tiene nada que ver con un posible conocimiento de que la selección en el mismo pudiera provocar un enmascaramiento del sabor. De manera correspondiente, a partir de los datos de tamaños de partícula en ese documento no se extrae ninguna consecuencia en este sentido.

15 [0035] Además del hecho de que, tal como según el documento WO-A1, el ibuprofeno amorfo previsto no es dexibuprofeno, debe indicarse además claramente que todos los datos de (intervalos) tamaños de partícula en este documento se refieren a "*averaged particle sizes*", es decir a tamaños de partícula promedio, lo que confirma las realizaciones anteriores en cuanto a la falta de reconocimiento absoluta del significado de una selección del tamaño de partícula controlada y de delimitación clara por los autores del documento WO-A1. Por último, para la confirmación adicional de este hecho, se remite a las realizaciones de la página 11, líneas 9 a 13 del documento  
20 WO-A1, donde se habla de "*smaller averaged particle sizes*" (menores tamaños de partícula promedio) y además de partículas "inferiores a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ".

25 [0036] Para el documento WO 94/10994 A1 que tiene como objeto asimismo un enmascaramiento del sabor sirve que la invención dada a conocer en el mismo tampoco se basa en un posible conocimiento de que el tamaño de partícula del principio activo y su estricto establecimiento en un intervalo determinado es decisivo para alcanzar realmente el objetivo, y que por tanto en el mismo no puede describirse la utilización de un conocimiento de este tipo no existente.

30 [0037] El punto fuerte del objeto de este documento WO-A1 se encuentra en la creación de un sistema de desarrollo de carbonato/dióxido de carbono eficaz para una preparación efervescente con ibuprofeno como principio activo, que tenga el sabor enmascarado. Los tamaños de partícula mencionados en este documento posibilitan una rápida distribución y disolución de las partículas de principio activo en la preparación efervescente preparada acabada, consistiendo en el mismo una condición básica esencial en que debe encontrarse como "disolución acuosa transparente". Esto significa que el ibuprofeno en la preparación no se encuentra en absoluto como tal, es decir, ya  
35 no está "libre", sino que, a consecuencia del exceso de carbonato de sodio en el sistema de desarrollo de  $\text{CO}_2$  presente en la misma, justamente como sal de sodio del ibuprofeno, es decir como ibuprofeno sódico, que naturalmente ya no presenta las propiedades del ibuprofeno libre, es decir, justamente ya no presenta su sabor amargo-picante.

40 [0038] Al contacto de la preparación descrita en el documento WO 94/10994 A con agua se disuelve el ibuprofeno "ácido" a consecuencia del medio básico, y, para facilitar esta disolución en el caso de conversión o transformación simultánea en la sal de sodio, se describe previamente en el mismo un intervalo del tamaño de las partículas considerado favorable para el proceso de disolución del ibuprofeno contenido en la preparación sólo en estado no disuelto o en forma "libre".  
45

[0039] Con respecto al cambio evidente de las propiedades de ibuprofeno como consecuencia de la conversión en la sal de sodio, que se produce inevitablemente al preparar la disolución bebible según este documento WO-A1, antes de la administración remítase especialmente a las líneas 9 a 17 de la página 5 del documento WO-A1.

50 [0040] El documento WO 00/59467 A1 se refiere a una suspensión bebible de ibuprofeno, en la que la fracción soluble del principio activo ascenderá a menos del 10 % del ibuprofeno presente en la suspensión, o la preparación de partida para la suspensión bebible. El tamaño de los granos de la preparación que se encuentra en forma de un granulado, que presenta una forma de sólido, que se convierte en cualquier caso en la suspensión, en un caso extremo ascenderá a de 50 a 1000  $\mu\text{m}$ , y los cristallitos presentes en la forma de aplicación galénica del verdadero  
55 principio activo presentarán un tamaño "inferior a 500  $\mu\text{m}$ " según el documento WO-A1.

[0041] Ha de remitirse a estas indicaciones de forma masiva de manera que por ejemplo los cristallitos de principio activo con granos con tamaños de 50  $\mu\text{m}$  de la preparación que además del ibuprofeno contiene también por lo menos almidón, azúcar o similares como portador preparación presentaría menores tamaños de partícula, debiendo encontrarse entonces en la misma el tamaño de partícula del propio principio activo bastante por debajo de 50  $\mu\text{m}$ . Precisamente de partículas muy pequeñas de este tipo deben estar "libres" sin embargo las partículas de ibuprofeno utilizadas en la preparación farmacéutica según la presente invención.

65 [0042] De forma complementaria deberá remitirse a que tal como se da a conocer en la página 3, líneas 1 a 4 del documento WO-A1, la aportación o aplicación del principio activo sobre las partículas de granulado de portador por

ejemplo mediante espolvoreado del mismo puede tener lugar con las partículas de ibuprofeno, lo que significa que las mismas justamente de forma verdadera deben ser esencialmente de menor tamaño que las partículas de portador.

5 **[0043]** En este documento WO-A1 tampoco se da ninguna sugerencia ni ninguna indicación de una utilización controlada de un intervalo de tamaño de partícula del ibuprofeno para conseguir el enmascaramiento del sabor.

10 **[0044]** Tampoco el objeto del documento EP 390369 A2 se basa ni en el conocimiento ni al menos en una suposición de que sólo mediante la delimitación controlada del intervalo de tamaños de partículas de principio activo, especialmente por abajo, hacia tamaños de partícula especialmente reducidos, pudiera conseguirse el efecto sorprendente del enmascaramiento del sabor, tal como el efecto en el que se basa la presente invención.

15 **[0045]** En este documento EP-A1 el punto fuerte de las preparaciones de ibuprofeno que se encuentran muy diluidas en el mismo se encuentra en la utilización de determinados sistemas también seleccionados.

20 **[0046]** La recomendación contenida en el mismo, de no utilizar "partículas de ibuprofeno demasiado pequeñas", no está relacionada por ejemplo con un enmascaramiento del sabor proyectado, más bien va dirigida a que no debe llevar a flotación de las partículas, por ejemplo a consecuencia del efecto de la tensión superficial del agua. Al contrario, la suspensión preparada no debe contener ninguna partícula de principio activo demasiado grande, para impedir que se hunda la misma.

25 **[0047]** Claramente ha de remitirse a los datos numéricos concretos mencionados en el documento EP-A1 con respecto a los tamaños de partícula que se refieren, véase página 2, líneas 41, 42 del documento EP-A1, estas indicaciones asimismo a tamaños de partícula "medios" en el intervalo de 30 a 250  $\mu\text{m}$ .

30 **[0048]** Por último, el documento WO 99/17748 A1 se refiere a un método de enmascaramiento de fármacos mediante granulación en húmedo con preparaciones de celulosa microcristalina y posterior esferonización en agregados esféricos con superficie lisa y tamaños de partícula, lo que se refiere a las partículas de granulado y no a las partículas de principio activo, de desde 1 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , indicándose especialmente en la página 3, líneas 26, 27 de este documento, en el que sólo se habla de "hasta 1000  $\mu\text{m}$ " sin mención alguna de un límite inferior. En la reivindicación 1 de este documento WO-A1 se habla además de un tamaño de partícula de granulado, es decir justamente no de un tamaño de partícula de principio activo de al menos 100  $\mu\text{m}$ , lo que deja abierto naturalmente cualquier límite superior de tamaños de partícula.

35 **[0049]** También en este documento WO-A1 falta cualquier alusión a un posible conocimiento o al menos suposición de una criticidad del intervalo de tamaños de partícula que ha de seleccionarse del principio activo que provoca irritaciones por el sabor en cuanto al enmascaramiento del sabor que se consigue de un modo bastante sencillo en sí, tal como en el que se basa la presente invención.

40 **[0050]** Según todos los documentos tratados en detalle anteriormente, las delimitaciones dadas a conocer en los mismos de los tamaños de partícula del principio activo, de los cuales ninguno corresponde completamente a los criterios que se cumplen según la invención, sirven en ningún caso individual para el objetivo conseguido mediante la presente invención de un enmascaramiento eficaz que puede conseguirse de manera sencilla del sabor amargo-picante de derivados de ácido propiónico, es decir, en particular de dexibuprofeno.

45 **[0051]** En el sentido de un enmascaramiento o supresión lo más eficaz posible pretendido del sabor extremadamente desagradable de los derivados de ácido propiónico o profenos, ha resultado ser especialmente ventajoso, en la nueva preparación farmacéutica, al suspender la misma en agua para preparar una preparación bebible, utilizar un excipiente que reduce el propio valor de pH a un valor de menos de 7, para lo que, con respecto a mayores detalles, remítase a la reivindicación 3.

50 **[0052]** Para los pacientes, pueden tomarse de forma especialmente adecuada, tal como se ha mostrado, preparaciones bebibles a base de la preparación farmacéutica según la reivindicación 4, según la cual para la mejora del sabor está prevista la utilización de al menos un edulcorante y/o aromatizante.

55 **[0053]** Como edulcorante son adecuados especialmente azúcares y alcoholes de azúcar, tales como sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa o sorbitol, xilitol, manitol. Además pueden añadirse edulcorantes artificiales tales como sacarina, acesulfamo, ciclamato, aspartato así como sus sales.

60 **[0054]** Debido al valor de pH ácido de la suspensión lista para beber que puede producirse a partir de la nueva preparación farmacéutica, para la aromatización se recomiendan especialmente, pero no exclusivamente, aromas frutales tales como aroma de naranja, de limón, de grosella, de cereza, de frambuesa, de manzana y de pera.

65 **[0055]** Estas enumeraciones son únicamente a modo de ejemplo y no absolutas.

**[0056]** Además, tal como se deduce de la reivindicación 5, en cada caso en función de la forma farmacéutica

seleccionada la utilización de excipientes adicionales puede ser favorable o necesaria, que se utilizan habitualmente en la producción de granulados y comprimidos, tal como por ejemplo aglutinantes, cargas, lubricantes, agentes de regulación del flujo y similares.

5 **[0057]** Como componentes adicionales de la nueva preparación farmacéutica pueden añadirse, véase para ello la reivindicación 6, excipientes tensioactivos, que posibilitan una rápida humectación y dispersión homogénea del principio activo poco soluble en agua, tal como se conoce en sí. Para este objetivo son adecuados, no exclusivamente, laurilsulfato de sodio, éteres de alcohol graso de polietilenglicol o ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

10 **[0058]** Tal como se da a conocer en la reivindicación 7, pueden añadirse adicionalmente también coloides hidrófilos. Entre estos se encuentran especialmente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y similares. Sin embargo se recomienda el uso de tipos de baja viscosidad y/o la utilización de cantidades reducidas de estos aditivos, de modo que no se aumente esencialmente la viscosidad de la preparación lista para beber en comparación con la del agua.

15 **[0059]** Preferiblemente, puede ser además, cuando, tal como se prevé según la reivindicación 8, la nueva preparación de fármaco se encuentra como formulación efervescente.

20 **[0060]** Para ello es adecuada la utilización de carbonatos, especialmente de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, solos o en combinación entre sí. La cantidad de carbonato depende de la cantidad total de ácido en la preparación y se selecciona ventajosamente de tal manera que el valor de pH de la preparación lista para beber permanezca por debajo de 7.

25 **[0061]** Un objeto esencial adicional de la invención representa el nuevo procedimiento para la producción de la preparación farmacéutica en su forma fundamental y en los tipos de formación preferibles, tal como se da a conocer en la reivindicación 9.

30 **[0062]** Se prefiere especialmente una forma de realización del procedimiento de producción según la reivindicación 10, estando prevista en la misma la utilización de partículas de principio activo con una estrecha fracción de tamaños de grano.

35 **[0063]** Un objeto esencial adicional de la invención representa la preparación bebible que puede producirse con la utilización de nuevas preparaciones de fármacos según la reivindicación 11, así como sus formas de realización descritas en las reivindicaciones 12 a 14.

40 **[0064]** Además, la producción de la nueva preparación bebible según la reivindicación 15 representa un objeto de la invención y finalmente también el uso esencial para la presente invención de partículas de derivado de ácido propiónico de intervalos de tamaños de grano definidos de forma precisa según la reivindicación 16.

45 **[0065]** La producción de la forma farmacéutica sólida para preparar una suspensión bebible puede tener lugar mediante procesos de procedimientos farmacéuticos sencillos, tales como tamizado, mezclado, granulación y formación de comprimidos y similares. La dosificación individual de polvos y granulados puede tener lugar mediante el envasado de cantidades correspondientes en sobres. La cantidad de sustancia activa de una dosis individual puede controlarse mediante el peso de carga o el peso de comprimido o mediante el contenido relativo en principio activo, tal como dexibuprofeno, en la mezcla acabada.

50 **[0066]** En el caso de dexibuprofeno, la cantidad farmacológicamente activa de principio activo por dosis individual asciende preferiblemente a entre 100 y 400 mg, pero por lo menos a 50 mg.

**[0067]** La invención se explica en detalle por medio de los ejemplos:

Ejemplo 1:

55 **[0068]** Producción de una carga de polvos bebibles de dexibuprofeno con 67,8 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 125 - 500 µm	6,000 kg
ácido cítrico	18,000 kg
sacarina sódica	1,500 kg
sacarosa	36,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,030 kg
dióxido de silicio	0,300 kg
aroma de naranja	6,000 kg

**[0069]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

**[0070]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
2261 mg	200 mg
3392 mg	300 mg
4522 mg	400 mg

- 5 **[0071]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La suspensión bebible tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

Ejemplo 2:

10

**[0072]** Producción de una carga de polvos bebibles de dexibuprofeno con 42,7 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 125 - 500 µm	2,000 kg
ácido cítrico	12,000 kg
sacarina sódica	0,500 kg
sacarosa	24,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,010 kg
dióxido de silicio	0,200 kg
aroma de limón	4,000 kg

**[0073]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

- 15 **[0074]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
2136 mg	100 mg

**[0075]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La suspensión bebible tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

20

Ejemplo 3:

**[0076]** Producción de una carga de polvos efervescentes de dexibuprofeno con 65,9 kg:



## ES 2 373 229 T3

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 200 - 400 $\mu\text{m}$	6,000 kg
carbonato de sodio	6,000 kg
ácido cítrico	21,000 kg
sacarina sódica	1,500 kg
sacarosa	27,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,030 kg
aroma de naranja	4,350 kg

**[0077]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

**[0078]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
1098 mg	100 mg
2197 mg	200 mg
3295 mg	300 mg
4393 mg	400 mg

- 5 **[0079]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra en aproximadamente 4. La preparación efervescente tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

Ejemplo 4:

10

**[0080]** Producción de una carga de polvos efervescentes de dexibuprofeno con 67,4 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 200 - 400 $\mu\text{m}$	6,000 kg
carbonato de sodio	6,000 kg
ácido cítrico	21,000 kg
sacarina sódica	1,500 kg
sacarosa	27,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,030 kg
hidroxipropilmetilcelulosa	1,500 kg
aroma de naranja	4,350 kg

**[0081]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

- 15 **[0082]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
1123 mg	100 mg
2246 mg	200 mg
3369 mg	300 mg
4492 mg	400 mg

**[0083]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra en aproximadamente 4. La preparación efervescente tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

Ejemplo 5:

**[0084]** Producción de una carga de polvos bebibles de dexibuprofeno, sin azúcar con 45,2 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 125 - 500 µm	4,000 kg
ácido cítrico	12,000 kg
sacarina sódica	1,000 kg
xilitol	24,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,020 kg
Aerosil 200	0,200 kg
aroma de naranja	4,000 kg

**[0085]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

5

**[0086]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
4522 mg	400 mg

**[0087]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La preparación tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

10

Ejemplo 6:

**[0088]** Producción de una carga de polvos bebibles de dexibuprofeno, sin azúcar con 45,2 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 125 - 500 µm	4,000 kg
ácido cítrico	12,000 kg
sacarina sódica	1,000 kg
manitol	24,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,020 kg
Aerosil 200	0,200 kg
aroma de grosella	4,000 kg

15 **[0089]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

**[0090]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
3392 mg	300 mg

**[0091]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La preparación tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

20

Ejemplo 7:

25 **[0092]** Producción de una carga de polvos bebibles de ibuprofeno, sin azúcar con 45,2 kg:

Componente	Cantidad
ibuprofeno 125 - 500 $\mu\text{m}$	4,000 kg
ácido cítrico	12,000 kg
sacarina sódica	1,000 kg
sorbitol	24,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,020 kg
Aerosil 200	0,200 kg
aroma de frambuesa	4,000 kg

**[0093]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

**[0094]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
2261 mg	200 mg

- 5 **[0095]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La preparación tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.  
Ejemplo 8:

- 10 **[0096]** Producción de una carga de comprimidos de dexibuprofeno con 25 kg:

Componente	Cantidad
dexibuprofeno 200 - 500 $\mu\text{m}$	2,000 kg
ácido cítrico	6,000 kg
sacarina sódica	0,500 kg
sacarosa	9,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,010 kg
Aerosil 200	0,100 kg
aroma de naranja	2,000 kg
polivinilpirrolidona, reticulada	1,000 kg
celulosa microcristalina	4,090 kg
estearato de magnesio	0,300 kg

**[0097]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea y se prensan en una máquina de comprimidos.

- 15 **[0098]** El peso teórico de comprimido corresponde a 2500 mg correspondiendo a 200 mg de dexibuprofeno por comprimido. El comprimido se descompone en un baso de agua corriente en el plazo de 1 minuto y resulta una suspensión bebible sabrosa.

Ejemplo 9:

- 20 **[0099]** Producción de una carga de polvos bebibles de flurbiprofeno con 62,8 kg:

Componente	Cantidad
flurbiprofeno 125 - 500 $\mu\text{m}$	1,000 kg
ácido cítrico	18,000 kg
sacarina sódica	1,500 kg
sacarosa	36,000 kg
laurilsulfato de sodio	0,030 kg
dióxido de silicio	0,300 kg
aroma de naranja	6,000 kg

**[0100]** Los componentes se mezclan en una mezcladora de caída libre hasta una mezcla homogénea.

**[0101]** La división en dosis individuales tiene lugar mediante el envasado en sobres. La cantidad de principio activo puede controlarse de manera correspondiente a la cantidad de carga:

Cantidad de carga por sobre	Cantidad de dexibuprofeno por sobre
3141,5 mg	50 mg
6283 mg	100 mg

5 **[0102]** El contenido de un sobre se dispersa en un vaso de agua (aproximadamente de 150 a 250 ml). Tras remover brevemente la preparación está lista para beber. El valor de pH se encuentra entre 2 y 3. La suspensión bebible tiene un sabor agradable y no deja atrás irritaciones por el sabor.

**[0103]** Detección del enmascaramiento del sabor:

10 **[0104]** Se realizó una prueba de sabor con polvos de dexibuprofeno para producir una suspensión bebible. Un sobre contenía 3369 mg de la mezcla del ejemplo 4 correspondientes a 300 mg de dexibuprofeno. El polvo se dispersó inmediatamente antes del empleo en 125 ml de agua corriente y se probó. En el ensayo participaron 65 voluntarios. La tabla 1 un resumen para el grupo de ensayo, la tabla 2 los resultados de la prueba de sabor. Se valoró tanto la  
15 primera impresión como el regusto.

**[0105]** Los resultados prueban la elevada aceptación del sabor de la preparación según la invención.

Tabla 1: Grupo de ensayo, prueba de sabor de polvos efervescentes de dexibuprofeno, 300 mg

Edad media	37 años	
Número total de sujetos de ensayo	65	
Hombres	35	53,8 %
Mujeres	30	46,2 %

20 Tabla 2: Resultados de la prueba de sabor separados en primera impresión y regusto

Valoración del sabor	Primera impresión	Regusto
excelente	13,8 %	12,3 %
bueno	52,3 %	58,5 %
aceptable	21,5 %	16,9 %
puede beberse	9,2 %	10,8 %
mal sabor	3,1 %	1,5 %

## REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica en forma de polvo, granulado o comprimido sólida, que contiene al menos un derivado de ácido propiónico que presenta sabor amargo o picante, preferiblemente dexibuprofeno o ibuprofeno racémico, como principio activo así como adicionalmente aditivos y excipientes farmacéuticos, para preparar una preparación bebibible mediante dispersión en agua, caracterizada por que el sabor amargo o picante mencionado de la preparación bebibible producida con la preparación de sólido se oculta, se enmascara o se evita, en la que el derivado de ácido propiónico contenido en cada caso en la preparación de sólido se encuentra en forma de partículas liberadas esencialmente de partículas de todas las demás fracciones de tamaños de grano, que pertenecen por lo menos al 95 % de la fracción de tamaños de grano de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , y las partículas de derivados de ácido propiónico no presentan ninguna película de recubrimiento, especialmente ninguna, película de recubrimiento que impide su contacto o humectación con agua.
2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que las partículas de derivado de ácido propiónico contenidas en la misma pertenecen por lo menos al 95 % de la fracción de tamaños de grano de desde 125 hasta 500  $\mu\text{m}$ , y especialmente de desde 200 hasta 400  $\mu\text{m}$ .
3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que en la misma está contenido por lo menos un excipiente que impide una disolución del ácido propiónico al contacto con agua, que reduce o ajusta el valor de pH de la preparación bebibible preparada con la preparación a un valor de menos de 7, preferiblemente a un valor en el intervalo de 2 a 4, tal como especialmente al menos un ácido orgánico sólido, preferiblemente ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido fumárico y/o ácido succínico, y/o también al menos una sustancia (tampón) que reacciona en ácido, tal como especialmente dihidrogenofosfato de sodio.
4. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que contiene al menos un edulcorante y/o al menos un aromatizante para mejorar el sabor.
5. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que para la formación de fármacos y la producción de polvos, granulados y comprimidos contiene excipientes habituales, tales como especialmente aglutinantes, cargas, lubricantes y/o agentes de regulación del flujo.
6. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que contiene por lo menos un aditivo que promueve la humectación, especialmente del grupo de los tensioactivos y emulsionantes de aceite en agua farmacéuticamente aceptables.
7. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que contiene al menos un coloide hidrófilo, preferiblemente con bajo peso molecular.
8. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque en la misma, para preparar preparaciones bebibles efervescentes, está contenido al menos carbonato que libera dióxido de carbono con la sustancia que reacciona en ácido o el ácido contenido en la preparación.
9. Procedimiento para la producción de una preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se mezclan partículas del derivado de ácido propiónico con excipientes y aditivos farmacéuticos y se lleva a una forma sólida prevista para una rápida dispersión en agua, especialmente en forma de polvos, granulados o comprimidos, caracterizado por que el contenido en granos finos con tamaños de grano inferiores a 100  $\mu\text{m}$ , así como un posible contenido en granos gruesos superior a 1000  $\mu\text{m}$  hasta la existencia de como máximo un 5 % de partículas de principio activo que se encuentran fuera de los límites de intervalo de tamaño de partícula mencionados de como máximo un 5 % de partículas que se encuentran fuera de los límites de intervalo de tamaños de partícula de la fracción de tamaños de grano de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$ , se elimina del principio activo respectivo que se encuentra en forma de partícula mediante clasificación de tamaños de grano, tamizado y/o selección y las partículas de derivado de ácido propiónico se mezclan de forma homogénea con aditivos y excipientes farmacéuticos previstos en cada caso mediante mezclado suave evitando fracturas, preferiblemente mediante mezclado de caída libre.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que se utilizan partículas de derivado de ácido propiónico que pertenecen por lo menos al 95 % de la fracción de tamaños de grano de desde 125 hasta 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de la fracción de desde 200 hasta 400  $\mu\text{m}$ , y liberadas a partir de partículas con tamaños fuera de estos límites de intervalo.
11. Preparación farmacéutica bebibible con sabor organolépticamente aceptable o bueno, que contiene al menos un derivado de ácido propiónico o profeno, preferiblemente dexibuprofeno o ibuprofeno racémico, como principio activo, caracterizada por que se prepara en agua inmediatamente antes de la toma o administración mediante dispersión de la preparación farmacéutica que se encuentra en forma sólida según una de las reivindicaciones 1 a 8 o de la

preparación farmacéutica producida según la reivindicación 9 ó 10, en la que el derivado de ácido propiónico respectivo no se disuelve, y en la que el tamaño de grano de las partículas de principio activo suspendidas en la preparación bebible se encuentra por lo menos al 95 % entre 100  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ .

- 5 12. Preparación bebible según la reivindicación 11, caracterizada por que el tamaño de grano de las partículas de derivado de ácido propiónico suspendidas se encuentra en cada caso por lo menos al 95 % entre 125  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$ .
- 10 13. Preparación bebible según la reivindicación 11 ó 12, caracterizada por que presenta una baja viscosidad, de hasta como máximo 75 mPa-s, preferiblemente en el intervalo de 1 a 15 mPa-s.
14. Preparación bebible según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada por que su valor de pH se encuentra por debajo de 7, y preferiblemente entre 2 y 4.
- 15 15. Procedimiento para la producción de una preparación farmacéutica bebible o preparación bebible según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que una preparación farmacéutica presente en una forma sólida según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una preparación de este tipo producida según la reivindicación 9 ó 10 se convierte en una suspensión bebible inmediatamente antes de la toma o administración mediante dispersión rápida y agitando y removiendo en de 100 a 250 ml de agua por 200, 300 o 400 g del principio activo dexibuprofeno en la  
20 preparación bebible.
- 25 16. Uso de partículas de al menos un principio activo del grupo de los derivados de ácido propiónico o profenos, preferiblemente dexibuprofeno o ibuprofeno racémico, como principio activo con un tamaño de partícula que se encuentra por lo menos al 95 % dentro de la fracción de tamaños de grano de desde 100 hasta 1000  $\mu\text{m}$  para la producción de preparaciones farmacéuticas en forma sólida según una de las reivindicaciones 1 a 10, que van a convertirse en preparaciones bebibles, para ocultar, enmascarar o evitar el sabor inaceptablemente amargo o picante que aparece con la conversión de las preparaciones farmacéuticas presentes en forma sólida, que contienen derivados de ácido propiónico o profenos, en preparaciones bebibles según una de las reivindicaciones 11 a 15, de estos principios activos.