

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 464**

51 Int. Cl.:
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03737116 .8**
96 Fecha de presentación: **17.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1513499**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Suspensión de ibuprofeno**

30 Prioridad:
17.06.2002 US 388734 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
TARO PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.
FIVE SKYLINE DRIVE
HAWTHORNE, NY 10532, US

72 Inventor/es:
GAO, Shen;
MOROS, Daniel y
MOLDENHAUER, Maxine

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 379 464 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

Suspensión de ibuprofeno

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere a una suspensión farmacéutica semisólida resistente al derrame para administración oral, que comprende una suspensión de una cantidad efectiva de ingrediente activo insoluble en agua, tal como ibuprofeno, en un vehículo acuoso estabilizador de la suspensión farmacéuticamente aceptable.

10 Formulaciones farmacéuticas resistentes al derrame para administración oral están descritas en la patente de Estados Unidos 6.071.523, expedida a Mehta et al., y la patente de Estados Unidos 6.102.254, expedida a Ross. Queda una necesidad para formulaciones en suspensión, equilibrando los componentes de la formulación para conseguir este objetivo mientras que se mantienen las características de una formulación resistente al derrame.

15 Se han hecho referencias para incorporar ibuprofeno en una suspensión líquida, como, por ejemplo, las descritas en la patente de Estados Unidos 4.788.220, de Mody et al., y la patente de Estados Unidos 5.374.659, de Gowan, Jr. No obstante. Las suspensiones líquidas son sucias, requieren agitación antes del uso y presentan otros problemas. Además, es difícil obtener una solución de ingrediente activo ibuprofeno, y la formulación en solución a menudo tiene un mal sabor. Queda una fuerte necesidad para una suspensión de ibuprofeno de sabor agradable.

El documento EP 0 479 005 describe formulaciones resistentes al derrame que comprenden ibuprofeno.

Sumario de la invención

20 La invención se refiere a una suspensión farmacéutica semisólida para administración oral, que comprende una suspensión de una cantidad efectiva de ingrediente activo insoluble en agua en un vehículo acuoso estabilizador de la suspensión farmacéuticamente aceptable.

La invención crea agentes farmacéuticos útiles para tratamiento sistémico por vía oral en una forma que es cómoda para administrar a niños, que es cómoda para auto-administración de adultos en envejecimiento, así como a adultos con problemas motores, con sabor mejorado.

25 La invención se refiere a una suspensión oral de ibuprofeno de sabor agradable que sea estable. Esta formulación es homogénea y no requiere agitación antes de la administración del producto farmacéutico.

30 Una realización de la invención es una suspensión de ibuprofeno de sabor agradable como se define en la reivindicación 1. En la formulación se puede incluir un agente humectante apropiado (desde 0,02% hasta 0,5%) para humedecer las partículas de ibuprofeno. En un aspecto de la invención, la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame comprende un gel basado en carbómero en el que el ibuprofeno está dispersado más bien que disuelto. Para mejorar el atractivo sensorial, se ha añadido un edulcorante de alta intensidad, tal como sucralosa, para un dulzor adicional. También se puede usar Poloxámero 188 como un agente humectante a un nivel de 0,05%. Se puede ajustar la glicerina hasta 39% y el propilenglicol hasta 10% para igualar la densidad de la fase interna a la densidad del ibuprofeno. El sorbitol cristalino (alrededor de 5%) facilita la dispersión del carbómero. La formulación es deseablemente 1,79% de ibuprofeno (equivalente a 100 mg/5 ml), con uno de dos sabores, cereza o baya. Los niveles del carbómero se pueden ajustar para conseguir las características óptimas de no derrame, por ejemplo, 0,41% para la fórmula con sabor a cereza y 0,43% para la fórmula con sabor a baya. La suspensión de ibuprofeno resistente al derrame puede incluir butilparabeno, por ejemplo a una concentración de 0,018%.

40 La invención crea agentes farmacéuticos útiles para tratamiento sistémico por administración oral en una composición que se suministra en un dispositivo desde el que es particularmente fácil administrar y cómodo para medir unidades de dosificación unitarias de la composición y evita los problemas de las formulaciones líquidas, tales como el derrame.

45 La suspensión puede comprender además un tensioactivo acondicionador del cristal, por ejemplo, desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 0,5% (p/p). La suspensión puede comprender además al menos un agente organoléptico, tal como color amarillo número 6 para alimentos y medicamentos y color rojo número 40 para alimentos y medicamentos, por ejemplo, en un intervalo desde alrededor de 0,0025% hasta alrededor de 0,0075% (p/p). El tensioactivo acondicionador de cristal puede ser Poloxámero 188.

50 En cualquiera de las formulaciones de la invención, el ingrediente activo insoluble en agua es ibuprofeno. La concentración puede ser alrededor de 1,79% (p/p). El ingrediente farmacéutico activo puede estar en una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación mantenida o una formulación de liberación retardada.

La invención también se refiere a una suspensión farmacéutica que comprende 1,79% de ibuprofeno (p/p), 0,48% a 0,50% (p/p) de Carbómero 934P, 0,08% (p/p) de hidróxido sódico, 0,05% (p/p) de Poloxámero 188, 10,0% (p/p) de propilenglicol, 39,0% (p/p) de glicerina, 5,0% (p/p) de sorbitol (cristalino), 0,40% (p/p) de concentrado líquido de sucralosa, 0,005% (p/p) de color amarillo número 6 para alimentos y medicamentos, 0,20% (p/p) de agente

enmascarador, 0,83% (p/p) de sabor de baya y 42% de agua purificada. La suspensión puede comprender hasta alrededor de 0,18% (p/p) de butilparabeno o hasta alrededor de 0,04% (p/p) de propilparabeno.

La invención se refiere a una suspensión farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo uniformemente dispersado en un vehículo acuoso, permaneciendo en suspensión el ingrediente activo sin agitación durante la vida útil de almacenamiento del producto, en la que la densidad del vehículo es aproximadamente igual a la densidad del ingrediente activo. La vida útil de almacenamiento puede ser hasta seis, doce, dieciocho, veinticuatro meses, treinta meses o treinta y seis meses. La suspensión tiene actividad antimicrobiana, farmacéuticamente eficaz y satisfactoria para cumplir los requisitos reguladores aplicables, como se entendería por una persona de experiencia ordinaria. La viscosidad puede ser alrededor de 5.000 hasta alrededor de 20.000 mPa.s, alrededor de 5.000 hasta alrededor de 15.000 mPa.s, alrededor de 6.000 hasta alrededor de 17.000 mPa.s o alrededor de 8.000 hasta alrededor de 11.000 mPa.s. En las suspensiones farmacéuticas inventivas no hay crecimiento cristalino durante un estudio de calor-frío durante tres días a 25°C, 35°C o 45°C.

Las suspensiones farmacéuticas pueden comprender al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en excipientes, agentes tensioactivos, agentes dispersantes, diluyentes inertes, agentes de granulación, agentes desintegradores, agentes ligantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, conservantes, vehículos oleosos, solventes, agentes suspendedores, agentes dispersantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, demulcentes, tampones, sales, cargas, antioxidantes, antibióticos, agentes antifúngicos y agentes estabilizadores.

En una suspensión farmacéutica inventiva, se suspende ibuprofeno a una concentración de alrededor de 1,79% (p/p) de manera uniformemente dispersa en una suspensión acuosa sin agitación durante la vida útil de almacenamiento del producto y en la que la suspensión farmacéutica tiene las siguientes propiedades: actividad antimicrobiana; una viscosidad entre alrededor de 5.000 mPa.s hasta alrededor de 20.000 mPa.s, u otros intervalos de viscosidad según se describen; una vida útil de almacenamiento de producto de hasta alrededor de seis meses; sin crecimiento cristalino durante un estudio de calor-frío durante tres días a o 45°C; y una palatabilidad aceptable.

El comportamiento de Bingham de la suspensión farmacéutica puede tener un valor de fluencia de 156 D/cm².

Una suspensión comprende (p/p) 0,5 hasta 5% de ibuprofeno, hasta 1% de agentes organolépticos, desde 0,4 hasta 0,5% de Carbómero 934P, desde 5% hasta 10% de sorbitol (cristalino), desde 10% hasta 20% de propilenglicol, desde 33% hasta 41% de glicerina y hasta 0,4% de concentrado líquido de sucralosa. Una suspensión particular comprende alrededor de 42% de agua, alrededor de 39% de glicerina, alrededor de 5% de sorbitol y alrededor de 10% de propilenglicol. Otra suspensión comprende alrededor de 52% de agua, alrededor de 24% de sorbitol y alrededor de 20% de propilenglicol. Otra suspensión comprende alrededor de 64% de agua, alrededor de 12% de glicerina y alrededor de 20% de sorbitol. Otra suspensión comprende alrededor de 46% de agua y alrededor de 50% de glicerina. Otra comprende alrededor de 29% de agua, alrededor de 47% de glicerina y alrededor de 20% de propilenglicol. Por lo tanto, el agua puede estar en un intervalo entre alrededor de 29-64%, la glicerina puede estar en un intervalo entre alrededor de 0-50%, el sorbitol puede estar en un intervalo entre alrededor de 0-24% y el propilenglicol puede estar en un intervalo entre alrededor de 0-20%. La densidad del vehículo iguala la del ingrediente activo suficientemente para formar una suspensión estable.

La invención crea una suspensión farmacéutica para administración oral como se define anteriormente, que comprende una suspensión de una cantidad efectiva de partículas de un ingrediente activo en un vehículo acuoso estabilizador de la suspensión farmacéuticamente aceptable, teniendo la suspensión las siguientes cualidades:

- una homogeneidad en la que el ingrediente activo está uniformemente dispersado pero no disuelto en el vehículo;
- una estabilidad cristalina tal que las partículas del ingrediente activo permanezcan dentro de intervalo de tamaño de partículas objetivo durante los estudios de calor-frío;

- una estabilidad de la suspensión tal que el ingrediente activo permanezca suspendido durante la vida útil de almacenamiento del producto sin agitación:

- una viscosidad Brookfield dentro del intervalo de alrededor de 6.000 mPa.s hasta alrededor de 13.000 mPa.s a temperatura ambiente;

- una actividad antimicrobiana; y
- una palatabilidad aceptable.

Las partículas del ingrediente activo pueden ser cristales que ni se disuelven ni crecen sustancialmente cuando la muestra se calienta, por ejemplo, hasta 45°C y se enfría hasta temperatura ambiente repetidamente. El vehículo puede tener una densidad aproximadamente igual a la del ingrediente activo.

En las suspensiones de la invención, la composición puede ser exprimida a una cuchara desde un recipiente con ligera presión manual, para extenderse y nivelarse en el cuenco de una cuchara suficientemente rápido para la medida exacta y para mantenerse en el cuenco de la cuchara durante suficiente tiempo para permitir la administración sin derrame. En las suspensiones inventivas, la composición se extiende y se nivela en el cuenco de una cuchara en alrededor de 1-5 segundos a temperatura ambiente y permanece en el cuenco de la cuchara durante al menos alrededor de 30 segundos en inversión de la cuchara, alrededor de 30 segundos en vibración de la cuchara y alrededor de 1 segundo en inclinación de la cuchara. En las formulaciones ejemplares, la composición:

(a) es un fluido no newtoniano e independiente del tiempo;

- (b) es seudoplástica, y
- (c) exhibe comportamiento de Bingham.

Las composiciones pueden tener un valor de fluencia de alrededor de 156 D/cm^2 .

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 demuestra la relación de pH-viscosidad (Carbómero 934P) para una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame. La viscosidad de la formulación depende del grado de neutralización del carbómero. Se usa hidróxido sódico para neutralizar el carbómero siendo el intervalo de pH preferido alrededor de 4,8 hasta 5,5, o alrededor de 5 hasta alrededor de 5,4. La máxima viscosidad se consigue a alrededor de pH 5,3 para las fórmulas con sabor a baya.
- 10 La Figura 2 demuestra el efecto de la temperatura en relación con la viscosidad de una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame. Una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame se calienta desde 15°C hasta 45°C y después se vuelve a enfriar hasta 15°C . Los datos de viscosidad se recogen a intervalos de cada 5°C para observar el efecto de la temperatura sobre la viscosidad. La viscosidad disminuye a medida que aumenta la temperatura y la viscosidad se recupera completamente a medida que disminuye la temperatura.
- 15 La Figura 3 demuestra la relación de flujo-viscosidad de una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame (23°C , Husillo 21).

Descripción detallada

20 La invención se refiere a una suspensión farmacéutica para administración oral, como se define en la reivindicación 1, que comprende una suspensión de una cantidad efectiva de partículas de un ingrediente activo insoluble en agua en un vehículo estabilizador de la suspensión farmacéuticamente aceptable. Las suspensiones inventivas tienen alguna o todas de las siguientes cualidades. Primero, la suspensión puede tener una homogeneidad en la que el ingrediente activo está uniformemente dispersado pero no disuelto en el vehículo. Puede tener una estabilidad cristalina tal que el ingrediente activo no exhiba excesivo crecimiento cristalino o disolución, de forma que las partículas permanezcan dentro de un intervalo de tamaño de partículas objetivo. Se pueden llevar a cabo estudios de calor-frío para controlar el crecimiento cristalino y la disolución del ingrediente activo. Por ejemplo, en una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame, después de que la muestra sea calentada hasta 45°C y enfriada hasta temperatura ambiente repetidamente, no se observa disolución del ibuprofeno y no hay crecimiento del cristal obvio.

30 La suspensión también puede tener una estabilidad de la suspensión tal que el ingrediente activo permanezca suspendido indefinidamente sin agitación, es decir, sin agitar o sacudir. La eliminación de la necesidad de agitar la suspensión antes de administrarla es una ventaja significativa sobre la técnica antecedente porque la dosificación es siempre uniforme, no requiriendo una mínima cantidad de agitación. Esta suspensión uniforme permite la dosificación consistente y vida útil de almacenamiento del producto aumentada, puesto que el ingrediente activo permanece uniforme por dosis administrada y no se separa de la solución. En la suspensión de ibuprofeno de Motrin, para comparación, las partículas se sedimentan. Por otra parte, la suspensión de Motrin es un fluido y debe ser agitado para ser resuspendido. Una formulación semisólida de la invención no se puede agitar fácilmente, por lo que las partículas deben permanecer suspendidas sin agitar. Ventajosamente no hay necesidad de agitar las composiciones inventivas. La estabilidad de la suspensión resulta de una reducida velocidad de sedimentación.

40 La suspensión también puede tener una viscosidad Brookfield dentro del intervalo de alrededor de 6.000 mPa.s hasta alrededor de 13.000 mPa.s a temperatura ambiente. Las formulaciones exhiben propiedades de no derrame deseables a una viscosidad mayor que alrededor de 6.000 mPa.s. El producto se extiende rápidamente a viscosidad menor que alrededor de 13.000 mPa.s. Por lo tanto, las características de resistencia al derrame y extensión son deseables en este intervalo de viscosidad. La viscosidad de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame es sensible a la temperatura entre 15°C y 45°C . La viscosidad de la formulación aumenta con la disminución en la temperatura y disminuye con el aumento en las temperaturas. No obstante, estos cambios en la viscosidad y las características de no derrame correlacionadas son reversibles, de forma que se obtiene la viscosidad original de la fórmula cuando la temperatura retorna a temperatura ambiente ($\sim 23^\circ\text{C}$; de manera amplia 19°C hasta alrededor de 29°C).

50 La suspensión puede tener una consistencia resistente al derrame que permita que la composición sea exprimida en una cuchara desde un recipiente con una ligera presión manual, extenderse y nivelarse en el cuenco de una cuchara suficientemente rápido para la medida exacta (típicamente en alrededor de 1-5 segundos a temperatura ambiente), y para mantenerse en el cuenco de la cuchara durante suficiente tiempo para permitir la administración sin derrame, particularmente bajo circunstancias difíciles tales como las encontradas con la dispensación a niños o por las personas mayores. La resistencia al derrame se refiere a la capacidad del producto para aguantar una serie de ensayos que se desarrollaron para evaluar la resistencia al derrame del producto, como se ve en el ejemplo 3. Para la mayoría de las formulaciones, la resistencia al derrame significa que la formulación no se derrama desde una cucharilla durante un periodo definido, por ejemplo, al menos alrededor de 30 hasta 60 segundos en inversión de la cuchara, alrededor de 30 hasta 60 segundos en vibración de la cuchara y alrededor de 10, 20 o 30 segundos en

inclinación de la cuchara. Las propiedades de resistencia al derrame se correlacionan con la viscosidad pero no están necesariamente unidas directamente, de forma que una composición dentro del intervalo de viscosidad objetivo puede carecer de resistencia al derrame. Los ensayos de agitación, inclinación e inversión se llevan a cabo en una plataforma experimental como la descrita en la patente de Estados Unidos 6.071.523. La resistencia al derrame está relacionada con si la formulación pasa un ensayo de flujo, que asegure que la dispensación y dosificación a una cucharilla de 5,0 ml es fácil y satisfactoriamente exacta.

La suspensión puede tener una calidad de flujo que tenga una fluidez no newtoniana, seudoplástica e independiente del tiempo en la que la viscosidad del gel no sólido disminuye al aumentar la velocidad de cizalla, en la que el comportamiento es completamente reversible y es indicativo de comportamiento de Bingham. Hay una relación entre el flujo y la viscosidad, como se ve en el ejemplo 5.

Las suspensiones de ibuprofeno resistentes al derrame son fluidos no newtonianos e independientes del tiempo. No newtoniano se refiere a un fluido cuyo comportamiento se aparta del de un fluido newtoniano ideal. Estos fluidos tienen diferentes viscosidades a diferentes velocidades de cizalla y entran en dos grupos: independientes del tiempo y dependientes del tiempo. En contraste, para un fluido newtoniano la velocidad de cizalla en el fluido bajo condiciones isotermas es proporcional al esfuerzo correspondiente en el punto bajo consideración. Los fluidos independientes del tiempo son aquellos para los que la velocidad de cizalla en cualquier punto en el fluido es cierta función del esfuerzo de cizalla en ese punto y no depende de nada más. Estos fluidos tienen un valor de viscosidad constante a una velocidad de cizalla dada. Las viscosidades no cambian con el tiempo. (McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology, 6ª edición. 1987, volumen 12, páginas 57-60).

Las suspensiones inventivas pueden exhibir comportamiento de Bingham con un valor de fluencia de alrededor de $156,0 \text{ D/cm}^2$. Los plásticos de Bingham exhiben un esfuerzo de fluencia, que es el esfuerzo que se debe sobrepasar antes de que comience el flujo. Después, la curva de velocidad de cizalla es lineal. Hay otros materiales que también exhiben un esfuerzo de fluencia, pero la curva de flujo no es lineal después. Éstos se llaman normalmente generalizados plásticos de Bingham. Un flujo de Bingham requiere un esfuerzo inicial, el valor de fluencia, antes de que empiece a fluir. Una vez que se excede el valor de fluencia, y comienza el flujo, un fluido de Bingham puede mostrar características de flujo newtoniano, seudoplástico o dilatante. Estos fluidos exhiben diferente comportamiento que los fluidos tixotrópicos.

El reograma de estas suspensiones puede ser seudoplástico. La viscosidad del gel disminuye al aumentar la velocidad de cizalla, y el comportamiento es completamente reversible. La relación de esfuerzo de cizalla a la velocidad de cizalla del fluido seudoplástico, que puede ser llamada viscosidad aparente, cae progresivamente con la velocidad de cizalla. La disminución en la viscosidad con un aumento en la velocidad de cizalla también se conoce como fluidificación por cizalla. Este fenómeno de fluidificación por cizalla es característico de suspensiones de partículas asimétricas o solución de polímeros tales como derivados de celulosa. La viscosidad del gel que no se derrama disminuye al aumentar la velocidad de cizalla, por ejemplo, aumentando la velocidad del husillo.

Las suspensiones inventivas pueden tener una actividad antimicrobiana que satisfaga los requisitos de desafío microbiano tales como los de la USP, ya sea debido a conservantes o a baja actividad acuosa (alrededor de 0,752 hasta alrededor de 0,838). Son apropiados el propilparabeno (hasta alrededor de 0,04%) y butilparabeno (0,018% hasta alrededor de 0,18%). Estas suspensiones están exentas de alcohol para evitar complicaciones por usar alcohol y tienen palatabilidad tal que la suspensión tenga un sabor aceptable y buena sensación bucal.

La suspensión inventiva comprende un ingrediente activo y un vehículo. El ingrediente activo es farmacéuticamente activo, por ejemplo, ibuprofeno, es insoluble en el vehículo porque el ibuprofeno no se disuelve en la base del gel que no derrama, y es suspendible. Las suspensiones se definen como una clase de materiales en los que una fase, como sólido, está dispersada en una segunda fase, generalmente un líquido. Aquí, el ibuprofeno está dispersado homogéneamente en la base y tiene una densidad igual a la del vehículo.

La suspensión inventiva también comprende un vehículo que es farmacéuticamente aceptable, acuoso y estabilizador de la suspensión, que comprende un componente espesante y un componente portador, y puede incluir componentes organolépticos.

El espesante proporciona la necesaria viscosidad, propiedades resistentes al derrame, tales como seudoplasticidad, y para suspender el agente activo. Los carbómeros (Merck Index, 12ª ed. nº 1878) se pueden usar como espesantes en formulaciones farmacéuticas semisólidas (véase la patente de Estados Unidos 6.071.523, de Mehta et al.). El Carbómero 934P (Carbopol® 974P) es un espesante o agente gelificante apropiado. Las concentraciones apropiadas varían preferiblemente desde alrededor de 0,40 hasta alrededor de 0,48%, p/p. Su reología soporta un alto valor de fluencia (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera ed., A. H. Kibbe (Ed.), Pharmaceutical Press, Londres, RU, 2000, pg. 442, 79, 53 ("Handbook of Pharm. Excipients")). Los carbómeros son ligeramente ácidos y deben ser neutralizados, por ejemplo, con hidróxido sódico (según se necesite para neutralizar el carbómero hasta alrededor de 0,08% en formulaciones particulares) siendo un intervalo de pH 4,8 hasta 5,6, proporcionando la máxima meseta de viscosidad.

La formulación puede requerir tensioactivo acondicionador del cristal (un agente humectante) que impida que las partículas de agente activo floten. Un ejemplo de un agente humectante es el tensioactivo no iónico Poloxámero

188, conocido como Pluronic F68 (T.D.S.-214 Carbopol, B.F. Goodrich Company, The Merck Index, 12^a ed., Merck & Co. Inc. 1996, p. 839), con una concentración de 0,05% (p/p) puede humedecer completamente las partículas de ibuprofeno. (Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System, volumen 1, Marcel Dekker, Inc., Nueva York y Basilea, 1988, pg. 181 ("Pharm. Dosage Forms: Disperse System"). Se pueden usar otros tensioactivos satisfactorios, por ejemplo aquellos conocidos en la técnica tales como otros poloxámeros. Las concentraciones apropiadas de tensioactivos varían desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 0,5%, dependiendo del contenido de sólidos pretendido para la suspensión. Concentraciones menores que alrededor de 0,05% pueden tener como resultado mojado incompleto. Concentraciones de tensioactivo mayores que alrededor de 0,5% pueden solubilizar partículas ultrafinas y finalmente conducir a cambios en la distribución del tamaño de partículas y el crecimiento del cristal. (Pharm. Dosage Forms: Disperse System).

El componente de soporte sirve principalmente como fase externa de la suspensión que iguala la densidad del agente activo y como el líquido que proporciona las necesarias características de flujo, y también contribuye a otras propiedades para la suspensión. El componente de soporte comprende propilenglicol desde 10% hasta 20%. El propilenglicol es ampliamente usado como solvente, extractor y conservante en diversas formulaciones farmacéuticas.

El soporte también comprende glicerina desde 33% hasta 39%. Una concentración de glicerina apropiada de la fórmula es 39% p/p con 10% de propilenglicol para igualar la densidad de la fase interna a la densidad del ibuprofeno, como se ve en el ejemplo 9.

El agua purificada constituye la masa del componente de soporte. La concentración de agua puede ser menor que alrededor de 50% p/p o incluso menor que alrededor de 43% en las formulaciones de ibuprofeno.

El componente de soporte de la suspensión también comprende sorbitol a un nivel de 5-10% p/p para facilitar la dispersión del carbómero y proporcionar dulzura.

La suspensión también comprende componentes organolépticos, que imparten características sensoriales deseables a la suspensión, incluyendo sabor, color y olor. El componente organoléptico puede comprender un edulcorante de alta intensidad que mejore el atractivo sensorial, tal como concentrado líquido de sucralosa hasta alrededor de 0,40%, y más específicamente desde alrededor de 0,005 hasta alrededor de 0,020%.

Estos componentes también pueden incluir agentes colorantes que proporcionen los tonos deseados consistentes con productos de sabor de baya o cereza tales como Amarillo n° 6 de FD&C o Rojo n° 40 de FD&C desde alrededor de 0,0025% hasta alrededor de 0,0075%. Agentes saborizantes tales como alrededor de 0,15% de sabor de cereza o una concentración de alrededor de 0,83% de sabor de baya, y agentes enmascaradores se pueden incluir para disimular el sabor amargo de los agentes activos tales como ibuprofeno.

Una formulación de la invención puede incluir alrededor de 1,79% de ibuprofeno, alrededor de 0,48% hasta 0,50% de Carbómero 934P (Carbopol® 974P), alrededor de 0,08% de hidróxido sódico, alrededor de 0,05% de Poloxámero 188, alrededor de 10,0% de propilenglicol, alrededor de 39% de glicerina, alrededor de 5,0% de sorbitol (cristalino), alrededor de 0,40% de concentrado líquido de sucralosa, alrededor de 0,005% de Amarillo n° 6 de FD&C, alrededor de 0,20% de agente enmascarador, alrededor de 0,83% de sabor de baya y alrededor de 42% de agua purificada, opcionalmente con alrededor de 0,018% de butilparabeno.

Donde se use el término "farmacéutico" en esta invención, debería entenderse que incluye productos de prescripción, sin receta, GRAS (siglas en inglés de "generalmente reconocido como seguro"), nutracéuticos y otros productos ya estén sujetos a aprobación por una agencia reguladora de medicamentos o no.

Se puede usar cualquier técnica convencional para la preparación de formulaciones farmacéuticas según la invención. El ingrediente activo puede estar contenido en una formulación que proporcione liberación rápida, liberación mantenida o liberación retardada después de la administración al paciente.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos de la invención pueden ser preparadas, envasadas o vendidas en formulaciones apropiadas para administración oral, parenteral y tópica. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas, preparaciones liposomales, eritrocitos liberados que contienen el ingrediente activo y formulaciones con base inmunológica.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención se pueden preparar por cualquier método conocido o desarrollado de ahora en adelante. En general, la preparación incluye poner en asociación el ingrediente activo con un soporte o uno o más componentes adicionales distintos y después, si fuese necesario o deseable, conformar o envasar el producto en una unidad de dosis unitaria o multidosis deseada.

Como se usa en esta invención, "componentes adicionales" incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes: excipientes; agentes tensioactivos; agentes dispersantes; diluyentes inertes; agentes de granulación y desintegración; agentes ligantes, agentes lubricantes; agentes edulcorantes; agentes saborizantes; agentes colorantes; conservantes; composiciones fisiológicamente degradables tales como gelatina; vehículos y solventes acuosos; vehículos y solventes oleosos; agentes de suspensión; agentes dispersantes o humectantes; agentes emulsionantes; demulcentes; tampones; sales; agentes espesantes; cargas; antioxidantes; antibióticos; agentes

antifúngicos; agentes estabilizadores; materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, así como otros componentes.

5 Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas dadas en esta invención están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son apropiadas para administración a seres humanos, se entenderá por el artista experto, basado en esta descripción, que tales composiciones son generalmente apropiadas para administración a cualquier mamífero. La preparación de composiciones apropiadas para administración a diversos animales es bien entendida, y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y llevar a cabo tales modificaciones con experimentación rutinaria basada en las composiciones farmacéuticas para administración a seres humanos.

10 Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o vendida a granel, como una dosis unitaria o como una pluralidad de dosis unitarias. Como se usa en esta invención "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo, La cantidad de ingrediente activo en cada dosis unitaria es generalmente igual a la cantidad total del ingrediente activo que se administraría o una fracción apropiada de una cantidad de dosificación total tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosificación.

15 Las suspensiones, en las que el ingrediente activo está dispersado en un vehículo acuoso u oleoso, y las soluciones líquidas, en las que el ingrediente activo está disuelto en un vehículo acuoso u oleoso, se pueden preparar usando métodos convencionales o métodos a ser desarrollados. La suspensión líquida del ingrediente activo puede estar en un vehículo acuoso u oleoso y puede incluir además uno o más componentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, demulcentes, conservantes, tampones, sales, saborizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden comprender además un agente espesante. Las soluciones líquidas del ingrediente activo pueden estar en un vehículo acuoso u oleoso y pueden incluir además uno o más componentes adicionales tales como, por ejemplo, conservantes, tampones, sales, saborizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes.

25 La expresión "formulación resistente al derrame" se refiere en esta invención a un producto que, tal como se vende, tiene una viscosidad en cierto intervalo (por ejemplo, 5.000 hasta 20.000 mPa.s), es un semisólido, es fácil de administrar exactamente, tiene consistencia resistente al derrame, es estable al almacenamiento y tiene ingredientes mutuamente compatibles, como se describe en la patente de Estados Unidos 6.071.523 de Mehta et al. La viscosidad se puede medir usando un viscosímetro Brookfield con un husillo 'T-C' a 20 rpm y 20-25 grados C, o equivalente. La viscosidad disminuye ligeramente al aumentar la temperatura.

30 El carácter semisólido en este contexto indica generalmente una formulación que tiene un valor de fluencia viscosimétrica determinado como un valor relativo, por ejemplo, usando un viscosímetro Brookfield para medir una curva de cizalla frente a esfuerzo. La facilidad de administración pretende significar (a) extrudibilidad bajo ligera presión manual desde un recipiente exprimible o un sustitutivo (por ejemplo, una jeringa con un orificio de 5 mm), y (b) extensibilidad en el cuenco de una cuchara medida extruyendo la formulación en el cuenco de una cuchara y determinando si el material se nivela o se extiende hasta los bordes del cuenco de la cuchara. La extensibilidad también contribuye a la exactitud de la medida.

40 Una formulación resistente al derrame según la invención empieza a derramarse del cuenco de una cuchara durante periodos de ensayo de vibraciones, inversión e inclinación, pero suficiente lentamente para ajustarse con los límites de tiempo prácticos entre la dispensación y la ingesta, y suficiente rápidamente para hacer posible que el producto se consuma fácilmente desde el cuenco de una cuchara por un paciente.

45 La compatibilidad mutua de los componentes significa que no se separan en la preparación y el almacenamiento durante el equivalente a dos años a temperatura ambiente (como se indica mediante el ensayo de estabilidad acelerada de tres meses a 40° centígrados y 75% de humedad relativa). La estabilidad al almacenamiento significa que los materiales no pierden sus propiedades deseables durante el almacenamiento durante el mismo periodo. Las composiciones preferidas no exhiben caída en la viscosidad mayor que 50% o aumento en la viscosidad mayor que 100% durante ese periodo.

50 Las formulaciones inventivas tienen aspecto atractivo, textura apropiada y propiedades organolépticas (sabor y sensación bucal). Los componentes son mutuamente compatibles porque no interfieren con la bioactividad del agente farmacéutico o las propiedades físicas del vehículo, y los componentes no se separan y mantienen sus propiedades.

La presente invención se puede entender usando una ecuación general para la ley de Stokes, como sigue (Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System, volumen 2, Marcel Dekker, Inc., Nueva York y Basilea, 1996, pg. 152 ("Pharm. Dosage Forms Vol. 2")):

55
$$V = \frac{d^2 \times (\rho_s - \rho_L)g}{18\eta}$$

en la que

V representa la velocidad de sedimentación,

d representa del diámetro de Stokes,
 ρ_s representa la densidad del sólido
 ρ_L representa la densidad del líquido,
 g representa la aceleración debida a la gravedad, y
 η representa la viscosidad del líquido.

5

Según la ley de Stokes, reducir la velocidad de sedimentación se puede conseguir por los siguientes métodos: (1) disminuyendo el tamaño de partículas de la fase suspendida, (2) minimizando la diferencia de la densidad entre la fase suspendida y la fase externa (fase líquida), y (3) aumentando la viscosidad de la fase externa. La mayor parte del desarrollo de la suspensión se enfoca sobre el tamaño de partículas más bien que igualando la densidad entre la fase suspendida y la fase externa. Las suspensiones de la presente invención tienen una única combinación de ingredientes que proporcionan una fase externa con una densidad aproximadamente igual al ingrediente activo.

10

Un ejemplo de una suspensión exenta de conservante comprende alrededor de 42% de agua purificada, alrededor de 0,005% de Amarillo nº 6 de FD&C, alrededor de 0,05% de Poloxámero 188, alrededor de 0,08% de hidróxido sódico, alrededor de 0,48% de Carbómero 934P (Carbopol® 974P), alrededor de 5,0% de sorbitol (cristalino), alrededor de 10,0% de propilenglicol, alrededor de 1,79% de ibuprofeno, alrededor de 39,0% de glicerina, alrededor de 0,40% de concentrado líquido de sucralosa, alrededor de 0,20% de agente enmascarador y alrededor de 0,83% de sabor a baya.

15

Un ejemplo de una suspensión con un conservante puede comprender alrededor de 43% de agua purificada, alrededor de 0,005% de Amarillo nº 6 de FD&C, alrededor de 0,05% de Poloxámero 188, alrededor de 0,08% de hidróxido sódico, alrededor de 0,5% de Carbómero 934P (Carbopol® 974P), alrededor de 5,0% de sorbitol (cristalino), alrededor de 10,0% de propilenglicol, alrededor de 0,018% de butilparabeno, alrededor de 1,79% de ibuprofeno, alrededor de 39,0% de glicerina, alrededor de 0,40% de concentrado líquido de sucralosa, alrededor de 0,20% de agente enmascarador y alrededor de 0,83% de sabor a baya.

20

Una concentración de glicerina apropiada de la fórmula es 39% p/p, y 10% de propilenglicol. Todos los porcentajes en esta invención se dan como peso-peso pues la densidad de las formulaciones difiere de la del agua.

25

Es un objeto de la invención impedir que el ingrediente activo flote en la suspensión. Por lo tanto, se requiere agente humectante apropiado como los discutidos anteriormente con un olor y sabor agradables. Un ejemplo de un buen agente humectante es Poloxámero 188, que a una concentración de 0,05% de la solución podría humedecer completamente las partículas de ibuprofeno.

30

Con el fin de optimizar la viscosidad del gel, se puede evaluar la relación de carbómero frente a viscosidad. Un nivel de carbómero requerido de alrededor de 0,3% puede impartir una viscosidad de aproximadamente 10.000 mPa.s, que proporcionaría propiedades de no derrame de la fórmula deseables. No obstante, otros excipientes tales como concentrado de sabor también pueden afectar a la viscosidad de la fórmula.

35

Todavía en otra realización, la suspensión puede contener además un conservante, tal como butilparabeno, en cantidades de alrededor de 0,006 hasta alrededor de 0,05%, y más específicamente alrededor de 0,018%.

En contraste a las formulaciones anteriores, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.788.220, de Mody et al., y la patente de Estados Unidos 5.374.659, de Gowan, Jr., la suspensión farmacéutica resistente al derrame no contiene agentes de suspensión similares a caucho, tales como goma xantana. Tales espesantes son incompatibles con las características deseadas de las formulaciones resistentes al derrame inventivas.

40

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un agente farmacéutico en una cantidad eficaz para el tratamiento sistémico por administración oral en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un agente espesante en una cantidad que proporcione un semisólido, tal como una suspensión en gel o en pasta. El semisólido tiene una viscosidad Brookfield en el intervalo de al menos alrededor de 5.000, 6.000, 7.000, 8.000 mPa.s y menor que alrededor de 11.000, 12.000, 13.000 o 15.000. Así, los intervalos deseados incluyen alrededor de 5.000-15.000 mPa.s, 5.000-20.000 mPa.s, 6.000-17.000 mPa.s o alrededor de 8.000 hasta alrededor de 11.000 mPa.s. En la presente solicitud, la viscosidad se refiere a viscosidad Brookfield, medida a alrededor de 25°C y a una velocidad del husillo de 10 rpm, a menos que se indique de otra forma, que mide la viscosidad de materiales pseudoplásticos.

45

En general, la viscosidad de las composiciones de la invención se puede variar por la elección y cantidad de agente espesante y otros componentes hasta una consistencia que permita que la composición sea exprimida fácilmente y fluya a través de un orificio relativamente estrecho, es decir, del orden de alrededor de 1 hasta 10 mm de diámetro.

50

Tratamiento sistémico se refiere a tratamiento que afecta al cuerpo como un todo, comparado con tratamiento tópico, que afecta sólo a aquella parte del cuerpo a la que se aplica, es decir, piel, dientes o membrana mucosa particular, tal como el recubrimiento del estómago.

Las composiciones semisólidas de la invención tienen una fase líquida, que es un solvente farmacéuticamente aceptable de sabor agradable, que puede disolver o suspender el agente farmacéutico activo. Los solventes incluyen agua, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol y sus mezclas.

5 La suspensión farmacéutica inventiva para administración oral se adapta a ser usada junto con un dispositivo o envase que lo haga particularmente fácil para medir unidades de dosificación unitarias de un agente farmacéutico útil para tratamiento sistémico y apropiado para administrarlas oralmente en una composición semisólida. Estos dispositivos serían particularmente apropiados para administración a niños y para autoadministración por adultos mayores y adultos con problemas motores. Son resistentes a la manipulación por niños pequeños o individuos con capacidad mental limitada debido a un cierre a prueba de niños.

10 Por ejemplo, botellas de diferentes tipos de resinas, tales como polietileno (PE) y polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés), y diferentes formas se pueden usar para administrar diversas composiciones farmacéuticas resistentes al derrame. La aptitud para ser exprimida de una botella de 113,4 g hecha de encargo hecha usando material de poli(tereftalato de etileno) (PETG) es satisfactoria y de administración controlada de las composiciones farmacéuticas resistentes al derrame. El PETG tiene un peso molecular promedio numérico de aproximadamente 26.000. También se pueden usar diversos tapones de diferente arquitectura, por ejemplo, son aceptables tapones de LDPE, incluyendo de PE 2030 de Huntsman u otro polímero con similares características. La formulación inventiva se puede usar con variedad de otros componentes de envasado.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no deberían interpretarse como que limitan la invención de ninguna manera.

20 **EJEMPLO 1**

Suspensión de ibuprofeno resistente al derrame SUSPENSIÓN DE CON SABOR A BAYA,

IBUPROFENO USP 1,79% (equivalente a 100 mg/5 ml)

Carga de 50 kg

Tabla 1

INGREDIENTES	% DEC	CANTIDAD (gramos)
Ibuprofeno	1,79	895,0
Agua purificada	42,0	21.322,5
Glicerina	39,0	19.500
Sorbitol (cristalino)	5,0	2.500,0
Propilenglicol	10,0	5.000
Carbómero 934P (Carbopol® 974P)	0,48	240,0
Poloxámero 188	0,05	25,0
Amarillo nº 6 de FD&C	0,005	2,5
Hidróxido sódico	0,08	40,0
Concentrado líquido de sucralosa	0,40	200,0
Agente enmascarador nº 141.18074	0,20	100,0
Sabor a baya	0,83	415,0

25 La desviación permitida para 50 kg es desde alrededor de 47,5 kg hasta alrededor de 50,5 kg, equivalentes a alrededor de 95% hasta alrededor de 101%.

Preparación de la suspensión

Etapa 1

- 30 (a) 21.322,5 gramos de agua purificada, 2,5 gramos de Amarillo nº 6 de FD&C y 25 gramos de Poloxámero 188
- (b) Añadir el agua purificada en una olla de acero inoxidable y retener aproximadamente 200 gramos para enjuague en la etapa nº 7. Añadir y disolver el Amarillo nº 6 de FD&C y el Poloxámero 188 agitando manualmente con una espátula hasta que se disuelva completamente.

Etapa 2

- 35 (a) 360 gramos de agua purificada, 40 gramos de hidróxido sódico
- (b) Añadir el agua purificada a una olla de acero inoxidable. Añadir y disolver el hidróxido sódico manualmente usando una espátula hasta formar una solución clara. Cubrir la solución y retener para usar en la etapa nº 8.

ES 2 379 464 T3

Etapa 3

- (a) 20.000 gramos de agua purificada, 240 gramos de Carbómero 934P
- 5 (b) Añadir el agua purificada en la marmita de preparación. Instalar el mezclador (Lightnin, Rochester, NY) y ajustar la velocidad y la posición del mezclador para dar un vórtice y mantener el vórtice. Lentamente añadir el carbómero a la marmita de preparación. Mezclar durante un mínimo de 20 minutos o hasta que se haya formado una dispersión sin terrones. Sumergir una espátula en la lechada. Cuando se forme una lechada sin grumos sin que queden terrones de carbómero sobre la espátula, el carbómero está completamente dispersado.

Etapa 4

- 10 (a) 2.500 gramos de sorbitol cristalino
- (b) Añadir el sorbitol cristalino a la dispersión de carbómero. Mantener la velocidad del mezclador de la etapa nº 3 hasta que se disuelva todo el sorbitol. Sumergir una espátula en la lechada. Cuando se forme una lechada sin grumos sin que queden terrones de sorbitol sobre la espátula, el sorbitol cristalino está completamente disuelto.
- 15 (c) Ajustar la velocidad de agitación hasta conseguir un movimiento de la masa sin vórtice. Continuar mezclando hasta el inicio de la etapa nº 6.

Etapa 5

- (a) 5.000 gramos de propilenglicol, 895 gramos de ibuprofeno
- 20 (b) Añadir el propilenglicol en una olla de acero inoxidable y separar alrededor de 1.000 gramos para enjuague en la etapa nº 6. Añadir el ibuprofeno al propilenglicol y mezclar manualmente hasta que se haya formado una dispersión sin terrones. Sumergir una espátula en la lechada. Cuando se forme una lechada sin grumos sin que queden terrones de ibuprofeno sobre la espátula, el ibuprofeno está completamente dispersado.

Etapa 6

- (a) 19.500 gramos de glicerina, 200 gramos de concentrado líquido de sucralosa
- 25 (b) Añadir la glicerina y el concentrado líquido de sucralosa en el recipiente de mezcla Brogli. Fijar la velocidad del agitador en 40 ± 15 rpm. Añadir la dispersión de ibuprofeno de la etapa nº 5 en el recipiente de mezcla Brogli. Enjuagar el recipiente con el propilenglicol retenido de la etapa nº 5 y añadir la enjuagadura al recipiente de mezcla Brogli.
- 30 (c) Añadir la dispersión de carbómero de la etapa nº 3 al recipiente de mezcla Brogli. Continuar mezclando durante 10 ± 2 minutos.

Etapa 7

- (a) 100 gramos de agente enmascarador, 415 gramos de sabor a baya artificial
- 35 (b) Fijar la velocidad del agitador en 45 ± 10 rpm. Añadir el sabor a baya, el agente enmascarador, Amarillo nº 4 de F.D.C. y la solución de Poloxámero 188 de la etapa nº 1 al recipiente de mezcla Brogli. Enjuagar con el agua retenida de la etapa nº 1 y añadir la enjuagadura al recipiente de mezcla Brogli. Continuar mezclando durante 10 ± 5 minutos.

Etapa 8

- (a) Ajustar la velocidad del agitador a 40 ± 10 rpm. Calcular como $(\text{gramos de carbómero} \times 280)/24 = \text{peso de NaOH}$. Añadir solución de hidróxido sódico de la etapa nº 2. Mezclar durante 10 ± 5 minutos.
- 40 (b) Comprobar el pH del gel sin diluir. Objetivo: 5,3. Límite: 5,0 a 5,6.
- (c) Si fuera necesario, ajustar el pH del gel con incrementos de 10 gramos de solución de hidróxido sódico preparada en la etapa nº 2. Mezclar la carga durante 10 ± 5 minutos después de cada adición de solución de hidróxido sódico. Registrar el peso de adición de solución de hidróxido sódico usado para ajustar el pH.

El proceso de fabricación se puede entender mejor con la figura 1.

45 EJEMPLO 2

Suspensión de ibuprofeno resistente al derrame SUSPENSIÓN CON SABOR A BAYA (con conservante)

IBUPROFENO USP 1,79% (equivalente a 100 mg/5 ml)

Tamaño de la carga de 50,0 kg

Tabla 2

INGREDIENTES	%	CANTIDAD (g)
Ibuprofeno	1,79	895,0
Agua purificada	43,0	21.313,5
Glicerina	39,0	19.500
Sorbitol (cristalino)	5,0	2.500,0
Propilenglicol	10,0	5.000
Carbómero 934P (Carbopol® 974P)	0,50	250,0
Poloxámero 188	0,05	25,0
Amarillo nº 6 de FD&C	0,005	2,5
Hidróxido sódico	0,08	40,0
Concentrado líquido de sucralosa	0,40	200,0
Agente enmascarador nº 141.18074	0,20	100,0
Sabor a baya	0,83	415,0
Butilparabeno	0,018	9,0

5 EJEMPLO 3

Propiedades y ensayos de no derrame

Las "propiedades de no derrame" se refieren a la capacidad del producto para pasar una serie de ensayos que se desarrollan para evaluar la resistencia al derrame del producto. Las propiedades de no derrame se correlacionan con la viscosidad a una temperatura dada. El ensayo de agitación, el ensayo de inclinación y el ensayo de inversión se usan para determinar la resistencia al derramamiento, y el cuarto, el ensayo de flujo, está destinado a asegurar que la viscosidad del producto es tal que dispensar y dosificar a una cuchara de 5,0 ml es satisfactorio (como se describe en la patente de Estados Unidos nº 6.071.523).

Las propiedades de no derrame para las suspensiones de ibuprofeno resistentes al derrame y las formulaciones de la técnica anterior se compararon en la tabla 3.

15

Tabla 3: Resultados del ensayo de no derrame para varias cargas

Muestra	Lote nº	Viscosidad ¹ (mPa.s)	Ensayos de no derrame según el protocolo (Tiempo de resistencia al derrame)			
			Extensión ²	Inversiones	Vibracións	Inclinacións
Suspensión de ibuprofeno resistente al derrame con sabor a cereza	S177-52679	8810	2	> 60	> 60	> 60
Suspensión de ibuprofeno resistente al derrame con sabor a cereza	S177-52683	8150	2	> 60	> 60	> 60
Advil	992186	1810	1	Inmediatamente	Inmediatamente	Inmediatamente
Motrin	DMF014	550	1	Inmediatamente	Inmediatamente	Inmediatamente

¹ VIS-02, husillo C, 20 rpm, temperatura ambiente

² La extensión se midió en una escala donde 1 es más fluido, 2 es un semisólido que no se derrama, 3 es un semisólido más duro y 4 es muy duro (el producto no se extendió).

Las propiedades de no derrame de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame para varias medidas de viscosidad se exponen en la Tabla 4. Las propiedades de no derrame dependen de la viscosidad a una temperatura específica.

A 23°C, el producto exhibe propiedades de no derrame deseables a una viscosidad mayor que alrededor de 6.000 mPa.s. No obstante, a esta temperatura, el producto puede no extenderse bien si la viscosidad es mayor que alrededor de 13.000 mPa.s. Por lo tanto, la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame tiene buenas

características de no derrame y de extensión en un intervalo de viscosidad desde alrededor de 6.000 mPa.s hasta alrededor de 13.000 mPa.s.

Tabla 4: Relación de la viscosidad y las propiedades de no derrame

Viscosidad (mPa.s)	pH	Temp. (°C)	Ensayos de no derrame según el protocolo (Tiempo de resistencia al derrame)			
			Inversión s	Vibración s	Inclinación s	Extensión ¹
4050	4,57	23	< 1	14	1	1
4490	4,66	23	4	> 60	1	1
6670	4,85	23	> 60	> 60	7	1,5
7270	4,90	23	> 60	> 60	13	1,5
7700	5,04	23	> 60	> 60	> 60	1,5
8710	5,18	23	> 60	> 60	> 60	2
9560	5,18	20	> 60	> 60	> 60	2
10460	5,18	18	> 60	> 60	> 60	2
11260	5,18	16	> 60	> 60	> 60	2
12310	5,18	14	> 60	> 60	> 60	2
13140	5,18	12	> 60	> 60	> 60	2,5
14460	5,18	10	> 60	> 60	> 60	3

5 ¹ La extensión se midió en una escala donde 1 es más fluido, 2 es un semisólido que no derrama, 3 es un semisólido más duro y 4 es muy duro (es decir, el producto no se extendió).

La viscosidad de la formulación también dependía del grado de neutralización del carbómero. El intervalo del punto final de pH de 4,9 hasta 5,8 se determinó en una etapa de desarrollo inicial. El gráfico de pH frente a viscosidad mostró que la viscosidad máxima se alcanza a alrededor de pH 5,3 para fórmulas con sabor a baya. Véase la figura 2.

Se usó hidróxido sódico para neutralizar el carbómero siendo el intervalo de pH preferido 4,8 hasta 5,5. La meseta de máxima viscosidad se obtiene a este intervalo de pH. La relación con el valor de pH, viscosidad y las propiedades de no derrame se pueden ver en la Tabla 5.

Tabla 5: Relación entre pH, viscosidad y las propiedades de no derrame

Valor de pH	Viscosidad (mPa.s)	Propiedades de no derrame			
		Inversión s	Inclinación s	Agitación s	Extensión ¹
4,57	4050	< 1	14	1	1
4,66	4490	4	> 60	1	1
4,85	6670	> 60	> 60	7	1,5
4,9	7270	> 60	> 60	13	1,5
5,04	7700	> 60	> 60	> 60	1,5
5,18	8710	> 60	> 60	> 60	2
5,36	8480	> 60	> 60	> 60	1,5
5,52	7610	55	> 60	> 60	1,5
5,57	7820	54	> 60	> 60	1,5
5,74	6410	19	> 60	> 60	1,5
5,94	4640	1	37	2	1
6,13	3020	< 1	2	1	1

15 ¹ La extensión se midió en una escala donde 1 es más fluido, 2 es un semisólido que no derrama, 3 es un semisólido más duro y 4 es muy duro (es decir, el producto no se extendió).

La fórmula mantenía las propiedades de no derrame en el intervalo de pH de alrededor de 4,8-5,5 (viscosidad no menor que 6.000 mPa.s). El flujo es no mayor que 2 dentro de este intervalo. Por lo tanto, el valor de pH para esta formulación debería estar dentro del intervalo de alrededor de 4,9 hasta alrededor de 5,5.

20 **EJEMPLO 4**

Relación de temperatura – viscosidad

La viscosidad de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame variaba con la temperatura. La suspensión de ibuprofeno resistente al derrame se ajustó a diferentes temperaturas usando un baño de agua y los datos de la viscosidad se recogieron bajo cada condición.

En este ejemplo, la viscosidad de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame cambió a medida que cambiaba la temperatura. La suspensión de ibuprofeno resistente al derrame se calentó desde 15°C hasta 45°C y después de volvió a enfriar hasta 15°C. Los datos de viscosidad se recogieron a intervalos de cada 5°C para observar el efecto de la temperatura sobre la viscosidad. La figura 3 muestra el efecto de la temperatura sobre la viscosidad de una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame. Los resultados indican que la viscosidad disminuía a medida que la temperatura aumentaba, y la viscosidad se recuperaba completamente a medida que la temperatura disminuía.

EJEMPLO 5

Perfil de flujo y viscosidad

La suspensión de ibuprofeno resistente al derrame se sometió a un estudio de comportamiento de la viscosidad. Para este fin se usó un reómetro modelo VIS02 (Brookfield, Middleboro, MA, EE.UU.) equipado con adaptador para pequeñas muestras. La velocidad del husillo fijada al inicio fue 0,01 rpm. La velocidad se incrementó 0,01 rpm cada 15 segundos hasta que la velocidad alcanzó 0,31 rpm. Después, se disminuyó la velocidad 0,01 rpm cada 15 segundos hasta que la velocidad volvió a 0,01 rpm. La velocidad y el esfuerzo de cizalla se midieron cada vez antes de que cambiase la velocidad. Se generó el reograma de curva de flujo. La figura 4 muestra el perfil de flujo y viscosidad de una suspensión de ibuprofeno resistente al derrame (23°C, husillo 21).

Estos ejemplos demuestran que la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame es un fluido no newtoniano e independiente del tiempo y pseudoplástico. La viscosidad del gel disminuía al aumentar la velocidad de cizalla, y el comportamiento fue completamente reversible. A partir del reograma se calculó que el valor de fluencia de Bingham era 156,0 D/cm².

EJEMPLO 6

Estudios de calor – frío de ibuprofeno

Se llevaron a cabo estudios de calor – frío para comprobar el crecimiento del cristal y la disolución del ingrediente activo en la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame. Los estudios se llevaron a cabo a diferentes temperaturas, como en las Tablas 6-8.

Tabla 6: Resumen de resultados del estudio de calor-frío de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame

Lote N° "A"	Aspecto microscópico después de (días a 30°C/días a 6°C)					
Días	4/2	2/3	2/2	3/2	2/3	2/2
Crecimiento del cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Viscosidad (mPa.s) ¹	8250	8390	7940	8010	7820	7840

¹ VIS-02, husillo C a 21-23°C, 20 rpm. La viscosidad inicial es 8600 mPa.s

Tabla 7: Resumen de resultados del estudio n° 2 de calor-frío de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame

Lote N° "A"	Aspecto microscópico después de (días a 40°C/días a 6°C)					
Días	4/2	2/3	2/2	3/2	2/3	2/2
Crecimiento del cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Viscosidad (mPa.s) ¹	8540	7890	7740	7740	7870	7750

¹ VIS-02, husillo C a 21-23°C, 20 rpm. La viscosidad inicial es 8600 mPa.s

Tabla 8: Resumen de resultados del estudio n° 3 de calor-frío de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame

Lote N° "A"	Aspecto microscópico después de (días a 45°C/días a temperatura ambiente)				
Días	3/1	1/1	1/3	1/1	1/1
Crecimiento del cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Disolución del ingrediente activo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Después de que la muestra se almacenase a 30°C, 40°C, o 45°C durante 2 a 3 días y se enfriase hasta temperatura ambiente, no se observó ninguna disolución de ibuprofeno y no hubo crecimiento del cristal obvio en la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame durante todos los estudios de ciclo calor- frío.

Estudio de calor – frío de la suspensión de ibuprofeno

Se sometió una suspensión a una serie de estudios de calor (45°C) durante 1 día y se enfrió (temperatura ambiente, 23°C) durante 1 día para determinar si se disolvía el ingrediente activo y si se producía crecimiento del cristal. Los resultados se dan en la Tabla 9.

Tabla 9: Estudio de calor/frío de 1 día

Sorbitol % p/p	Glicerina % p/p	Agua % p/p	Actividad de agua calculada	Actividad de agua real*	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3
5	39	42	0,838	0,756	Sin crecimiento de cristal obvio	Sin crecimiento de cristal obvio	Sin crecimiento de cristal obvio

* Los datos se obtuvieron del equipo de actividad de agua que no estaba calibrado

Los resultados mostraron que el cristal de ibuprofeno no se disolvía bajo las condiciones del estudio (es decir, no se observó crecimiento del cristal después de 5 ciclos de 45°C/23°C)

5 Estudio de congelación-descongelación de la suspensión de ibuprofeno

Se almacenaron cargas de ibuprofeno a 6°C durante estudios de congelación/descongelación de 1 día para determinar si se producía cristalización y si se produce crecimiento del cristal. Los resultados mostraron que no se observó cristal después de 5 ciclos de estudio (datos no mostrados).

EJEMPLO 7

10 Liberación/disolución in vitro

Se usaron tres productos, Motrin, Advil y gel Taro NonSpil, para ensayar los límites de disolución. La cantidad de ingrediente activo disuelto (% declarado en la etiqueta) se adoptó directamente del procedimiento Ibuprofen Suspension USP Dissolution para suspensión oral de ibuprofeno. Los resultados de ensayo de disolución miden la cantidad de ibuprofeno disuelto en 60 minutos en un aparato de disolución usando un husillo a 50 rpm (revoluciones por minuto) a 37°C. Para el ensayo se empleó un aparato de disolución (Distek o equivalente) equipado con 6 a 8 recipientes sumergidos en un baño de agua mantenido a 37±0,5°C y equipado con husillos individuales para cada recipiente. Se tomaron muestras mediante jeringa a intervalos regulares de cada recipiente y se midió el ingrediente activo por HPLC de fase inversa, usando columna de Phenomenex Luna C18, conteniendo la fase móvil metanol/acetonitrilo/tampón de fosfato a pH 2,3 (120/360/520), eluyendo a 1,5 ml/min durante 25 minutos, después 3,0 ml/min durante 12 minutos para el lavado de la columna, y detección por absorción de UV a 220 nm. Las muestras de ibuprofeno se prepararon para análisis disolviendo alrededor de 5,5 gramos de producto en el solvente de la muestra y su posterior dilución en el solvente de la muestra hasta la concentración deseable. El tiempo de retención típico del conservante (butilparabeno) es 6,76 minutos, del ibuprofeno 15,20 minutos y de la impureza identificada (4-isobutilacetofenona) 17,22 minutos.

25 Tabla 10: Ensayo de disolución usando cuantificación por HPLC usando el método USP24

Muestra	3 min	6 min	9 min	12 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Motrin-1	92,6	94,0	93,3	92,6	92,1	91,2	88,9	88,9
Motrin-2	93,2	94,0	93,4	92,6	92,3	91,1	89,3	89,1
Advil-1	35,4	44,8	49,9	56,3	63,2	91,7	92,9	92,7
Advil-2	39,5	48,1	52,9	61,5	67,6	91,9	92,5	92,2
Taro-1	50,6	66,4	75,0	83,0	86,8	91,5	90,2	89,1
Taro-2	50,1	66,3	76,8	82,7	86,9	92,1	90,6	89,4

EJEMPLO 8

30 Un método para determinar una cantidad apropiada de componentes del vehículo para conseguir una suspensión en la que el ingrediente activo ni se hunda ni flote implica valorar la concentración de los componentes como sigue. Con el fin de igualar la densidad, se llevó a cabo un experimento variando la cantidad de glicerina. Se compusieron diez cargas de suspensión de ibuprofeno con diferentes niveles de glicerina. Una muestra no neutralizada de cada una de las anteriores diez cargas se centrifugó a 2500 rpm durante una hora a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Investigación de glicerina

Lote N°	Tamaño de carga	Concentración de propilenglicol	Concentración de glicerina	Observación
1	1,0 kg	10%	33%	Se hunde
2	1,0 kg	10%	35%	Se hunde
3	1,0 kg	10%	36%	Se hunde
4	1,0 kg	10%	37%	Se hunde
5	1,0 kg	10%	38%	Se hunde
6	1,0 kg	10%	39%	Suspensión
7	1,0 kg	10%	40%	Flota
8	1,0 kg	10%	41%	Flota

5 Basados en el resultado de la muestra 6, la densidad se igualó a 39% de glicerina (1,113 g/ml teóricos) y todas las cargas posteriores tuvieron una concentración de glicerina de 39%. La concentración de propilenglicol de la fórmula se finalizó en 10% p/p, y todas las cargas posteriores usaron 10% de propilenglicol.

Muestras completamente neutralizadas de cada una de las anteriores cargas se transfirieron a tubos de centrifuga, por duplicado, a 30 ml/tubo. Todas las muestras se centrifugaron a 2500 rpm durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se midió ibuprofeno de la parte superior y del fondo del tubo de centrifuga (Tabla 14).

Tabla 12: Estudio de centrifugación de ibuprofeno NSG neutralizado con diferentes niveles de glicerina

Lote N°	Concentración de glicerina	Valoración de analito (mg/g)		Diferencia (%)
		Parte superior	Fondo	
1	33%	17,64	17,05	-3,5
		17,71	17,18	-3,1
2	35%	13,54	20,01	32,3
		17,54	19,89	-3,9
3	36%	17,29	17,17	-0,7
		17,45	17,29	-0,9
4	37%	17,24	16,91	-2,0
		17,03	17,03	0
5	38%	16,92	17,05	0,8
		17,18	16,74	-2,6
6	39%	16,85	16,96	0,5
		16,48	16,95	2,8
7	40%	17,02	16,96	-0,4
		16,95	16,81	-0,8
8	41%	17,09	17,04	-0,3
		16,81	16,96	0,9

10 Estos resultados muestran que no hay diferencia significativa en la concentración de ibuprofeno entre el nivel de la parte superior y el del fondo del tubo de la centrifuga.

EJEMPLO 9

15 Se pesaron las siguientes cantidades de Poloxámero 188 e ibuprofeno y se pusieron en una superficie sin perturbaciones de 500 gramos de agua. Se midió el tiempo requerido para humedecer completamente y hundir el polvo.

Tabla 13: Estudio de la concentración de Poloxámero 188

Muestra N°	% de ibuprofeno (p/p)	% de Poloxámero 188 en agua (p/p)	% de Poloxámero 188 en la fórmula (p/p)	Tiempo requerido para humedecer
1	1,74%	0,00%	0,00%	Incapaz de humedecer
2	1,74%	0,05%	0,025%	Alrededor de 24 horas
3	1,74%	0,10%	0,05%	Alrededor de 7 horas
4	1,74%	0,20%	0,10%	Alrededor de 5 horas

20 El ibuprofeno se humedeció en los tres niveles de las muestras de Poloxámero 188. Un nivel apropiado de Poloxámero 188 en la fórmula es 0,05% p/p.

EJEMPLO 10

Se usó sorbitol cristalino a alrededor de 5% p/p para facilitar la dispersión del carbómero (datos no mostrados). Con el fin de optimizar la viscosidad del gel, se estudió la relación de carbómero frente a viscosidad para la fórmula con sabor a cereza. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

5

Tabla 14: Relación de concentración de carbómero – viscosidad

Muestra	% de Carbómero 934P	pH	Viscosidad ¹ (mPa.s)
1	0,50%	4,57	36660
2	0,40%	4,73	23180
3	0,30%	4,45	10370
4	0,28%	4,71	8470

¹ Viscosímetro Brookfield VIS-02 con husillo C a 20 rpm a temperatura ambiente (PD039, p 26-29, 34-39)

Sustituir una concentración de alrededor de 0,0015% de sabor a cereza por una concentración de alrededor de 0,0083% dio como resultado una disminución de la viscosidad como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15: Efecto del sabor a baya sobre la viscosidad

Sabor a baya en la carga	Viscosidad ¹ (mPa.s)
No	8800
Si	8100

10

¹ Viscosímetro Brookfield VIS-02 con husillo C a 20 rpm a temperatura ambiente

Se llevó a cabo un experimento para investigar el efecto de butilparabeno sobre la viscosidad de la suspensión de ibuprofeno. Se concluyó que la viscosidad disminuía a medida que se añadía butilparabeno a la carga. Los resultados se dan en la Tabla 16.

Tabla 16: Efecto de butilparabeno sobre la viscosidad

Lote N°	Butilparabeno (%)	Viscosidad ¹ (mPa.s)	
		23°C	45°C
1	0	7570	1980
2	0,18	7100	1860

15

¹ Viscosímetro Brookfield VIS-02 con husillo C a 20 rpm

También se llevó a cabo una investigación sobre la concentración de carbómero para una suspensión de ibuprofeno que contenía sabor a cereza. Las siguientes tres cargas de 1,0 kg se compusieron para la investigación sobre la concentración de carbómero. Se recomendó la concentración de butilparabeno (0,018%) basados en los niveles medidos en el Tylenol (suspensiones de uva y chicle). Los resultados se muestran en la Tabla 17.

20

Tabla 17

Lote N°	Butilparabeno	Carbómero 934P	Viscosidad* (mPa.s)
1	0,018%	0,40%	7100
2	0,018%	0,47%	11030
3	0,018%	0,45%	10190
4	0,0%	0,44%	9130

* VIS02, husillo C, 20 rpm a 23°C

También se ensayó una investigación sobre la concentración de carbómero para una suspensión de ibuprofeno que contenía sabor a baya. Se compuso 1,0 kg de ibuprofeno NSG. Esta carga contenía 0,018% de butilparabeno y 0,47% de carbómero. La viscosidad de la carga fue 10250 mPa.s a 23°C y 8520 mPa.s a 26,9°C. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

25

Tabla 18

Lote N°	Butilparabeno	Carbómero 934P	Viscosidad (mPa.s)	Temperatura
1	0,018%	0,47%	10250	23°C
2	0,018%	0,47%	8520	26,9°C
3	0,0%	0,46%	9880	23°C

Las formulaciones con sabor a baya se ensayaron con y sin el conservante butilparabeno. Se compusieron las siguientes formulaciones de Ibuprofeno NSG con sabor a baya:

- 1 1,0 kg, 0,0% de butilparabeno, 0,41% de carbómero, viscosidad 7200 mPa.s
- 2 1,0 kg, 0,018% de butilparabeno, 0,42% de carbómero, viscosidad 7870 mPa.s
- 3 1,0 kg, 0,018% de butilparabeno, 0,43% de carbómero, viscosidad 8070 mPa.s

Las cargas anteriores se compusieron para la investigación sobre viscosidad. Se encontró que la densidad relativa del Ibuprofeno NSG era diferente de los datos obtenidos anteriormente. Por lo tanto, la densidad relativa se volvió a medir y se determinó que el dato promedio era 1,11915 g/ml. Basados en estos resultados, se ajustó la concentración de ibuprofeno a 1,79%. Las dos cargas siguientes se compusieron para evaluar la viscosidad de la fórmula después de cambiar la concentración de ibuprofeno.

Tabla 19

Lote N°	Tamaño	% de butilparabeno	% de carbómero	Viscosidad (mPa.s)
1	1,0 kg	0,018%	0,43%	8250
2	1,0 kg	0,0%	0,42%	7570

Para investigar adicionalmente si la concentración de Carbómero 934P se puede ajustar para dar la viscosidad óptima, se compusieron las siguientes cargas con diferentes niveles de Carbómero 934P.

Tabla 20: Relación de carbómero – viscosidad para fórmula con conservante

Lote N°	% de Carbómero 934P	Sabor	Viscosidad ¹ (mPa.s)
1	0,40%	Cereza	7100
2	0,45%	Cereza	10190
3	0,47%	Cereza	11030
4	0,42%	Baya	7870
5	0,43%	Baya	8070
6	0,47%	Baya	10250

¹ Viscosímetro Brookfield VIS-02 con husillo C a 20 rpm, 23°C

Basados en toda la anterior información, se concluyó que una concentración de Carbómero 934P apropiada es 0,43% para la fórmula con sabor a baya y 0,41% para la fórmula con sabor a cereza. No obstante, las propiedades físicas pueden ser diferentes entre diferentes lotes de Carbómero 934P. Esto afecta a la viscosidad final y a la propiedad de no derrame de la fórmula. Por lo tanto, dependiendo del control de calidad, si se usa un lote de carbómero diferente, entonces la concentración de carbómero debería ser ensayada y reestablecida.

EJEMPLO 11

Las muestras se sometieron a un ensayo microbiano estándar de chequeo como se requiere para la evaluación de la eficacia del conservante. Se revisaron cultivos para determinar el crecimiento de organismos después de dos semanas y cuatro semanas. En todas las cargas, las bacterias mostraron una reducción logarítmica de no menor que 2,0 desde el recuento inicial a los 14 días y sin incremento desde el recuento a los 14 días a los 28 días. Las levaduras (*C. albicans*) y mohos (*A. niger*) no mostraron incremento a partir del recuento inicial calculado a 14 y 28 días en las tres cargas anteriores. Por lo tanto, estas tres cargas cumplen los requisitos para el ensayo de desafío del conservante. No se requieren conservantes para la fórmula de la suspensión de ibuprofeno resistente al derrame, basado en los resultados del ensayo de desafío del conservante.

EJEMPLOS 12-16

En los siguientes ejemplos, la densidad del ingrediente ibuprofeno es 1,11, del sorbitol es 1,50, de la glicerina es 1,26, del propilenglicol es 1,04 y del agua es 1,00. Estos ejemplos proporcionan variaciones en la cantidad de ciertos ingredientes del vehículo mientras que mantienen la integridad inventiva de la suspensión. Esto es posible equilibrando las cantidades de componentes que tienen densidades similares y calculando y manteniendo la densidad de los componentes del vehículo para igualar a la del ingrediente activo. Por ejemplo, maximizando el agua mientras que se minimiza la glicerina, teniendo ambos densidades similares, y maximizando el sorbitol mientras que se minimiza la glicerina, ambos cuales tienen densidades elevadas. La cantidad de propilenglicol está limitada por la solubilidad que imparte al ibuprofeno.

Otros ingredientes están en bajas cantidades y tendrían un impacto mínimo sobre la densidad del sistema. Los ingredientes organolépticos mejoran el sabor y el aspecto y no afectan negativamente a la estabilidad de la suspensión. El carbómero está presente para impartir características de no derrame. Se cree que el agente humectante contribuye a la facilidad de procesamiento pero podría ser eliminado con las condiciones de procesamiento correctas. Los agentes organolépticos en los siguientes ejemplos incluyen agentes colorantes y

5 saborizantes, edulcorantes y agentes enmascaradores y, junto con el ibuprofeno, constituyen alrededor de 4% de las formulaciones. Estos ejemplos pueden contener un agente humectante (por ejemplo, alrededor de 0,05% de Poloxámero 188), ajustador del pH (por ejemplo, alrededor de 0,008% de hidróxido sódico), conservante (por ejemplo, alrededor de 0,018% de butilparabeno), alrededor de 1,435% de agentes organolépticos, alrededor de 0,41% de carbómero y alrededor de 1,79% de ibuprofeno.

Tabla 21: Vehículos que igualan la densidad

Ingrediente	Ej. 12		Ej. 13		Ej. 14		Ej. 15		Ej. 16	
	% Vol	Peso	% Vol	Peso	% Vol	Peso	% Vol	Peso	% Vol	Peso
Agua	42,217	(42,217)	52	(52)	64	(64)	46	(46)	29	(29)
Glicerina	39	(49,14)	0		12,4	(15,6)	50	(63)	47	(59,2)
Sorbitol	5	(7,5)	24	(36)	19,6	(29,4)	0		0	
Propilenglicol	10	(10,4)	20	(20,8)	0		0		20	(20,8)
	96,217	((96,257))	96	((94,8))	96	((94))	96	((93))	96	((92))

EJEMPLO 17

10 Se hizo un ensayo de estabilidad a 0 meses, 6 meses, 12 meses y 18 meses tras la fabricación de las cargas de exhibición. Se hicieron los siguientes ensayos:

- A. Descripción de las propiedades físicas del producto
- B. El pH del producto sin diluir se midió usando un pHmetro (Objetivo: 5,3. Límite: 5,0 a 5,6).
- C. La viscosidad se midió usando un viscosímetro Brookfield con un husillo `T-C`, 20 rpm, a 20-25°C.
- 15 D. El contenido de analito, impureza y conservante se midió por HPLC de fase inversa, usando columna de Phenomenex Luna C18, conteniendo la fase móvil metanol/acetonitrilo/tampón de fosfato a pH 2,3 (120/360/520), eluyendo a 1,5 ml/min durante 25 minutos, después 3,0 ml/min durante 12 minutos para el lavado de la columna, y detección por absorción de UV a 220 nm. Se prepararon muestras de ibuprofeno para análisis disolviendo alrededor de 5,5 gramos de producto en el solvente de la muestra y su posterior dilución en el solvente de la muestra hasta la concentración deseable. El tiempo de retención típico del conservante (butilparabeno) es 6,76 minutos, del ibuprofeno 15,20 minutos y de la impureza identificada (4-isobutilacetofenona) 17,22 minutos.
- 20 E. La uniformidad en la botella es una medida del ibuprofeno en los niveles de la parte superior, el medio y el fondo de la botella. La cantidad de ingrediente activo se midió por HPLC como se explica anteriormente (etapa D).
- 25 F. La cantidad de ingrediente activo disuelto (% declarado en la etiqueta) se adoptó directamente del procedimiento Ibuprofen Suspension USP Dissolution para suspensión oral de ibuprofeno. El ensayo de disolución midió la cantidad de ibuprofeno disuelto en 60 minutos en un aparato de disolución usando un husillo a 50 rpm (revoluciones por minuto) a 37°C. Para el ensayo se empleó un aparato de disolución (Distek Inc., North Brunswick, NJ) equipado con 6 a 8 recipientes sumergidos en un baño de agua
- 30 mantenido a 37±0,5°C. Para el ensayo se emplearon husillos individuales para cada recipiente. Se tomaron muestras mediante jeringa a intervalos regulares de cada recipiente y se midieron por HPLC.

Los resultados se dan en la Tabla 22.

Tabla 22: Datos de estabilidad

	0 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Descripción	Material naranja, opaco, viscoso, como gelatina, con olor a baya característico	Material naranja, opaco, viscoso, como gelatina, con olor a baya característico	Material naranja, opaco, viscoso, como gelatina, con olor a baya característico	Material naranja, opaco, viscoso, como gelatina, con olor a baya característico
pH	5,3	5,3	5,2	5,2
Viscosidad	8320 mPa.s	8000 mPa.s	6900 mPa.s	7900 mPa.s
Valoración de ibuprofeno (media de uniformidad de la botella)	99,1%	101,5%	101,9%	102,1%
Uniformidad de la botella (con desviación estándar relativa)	Superior: 99,1% Medio: 99,0% Fondo: 99,2% % DER 0,1%	Superior: 101,5% Medio: 102,6% Fondo: 101,9% % DER 1,3%	Superior: 100,6% Medio: 101,8% Fondo: 103,2% % DER 1,3%	Superior: 98,9% Medio: 102,2% Fondo: 105,2% % DER 3,1%
Valoración de butilparabeno	103,1%	104,4%	104,6%	103,4%
Disolución	V ₁ = 96% V ₂ = 96% V ₃ = 96% V ₄ = 97% V ₅ = 102% V ₆ = 99%	V ₁ = 102% V ₂ = 102% V ₃ = 102% V ₄ = 100% V ₅ = 101% V ₆ = 101%	V ₁ = 102% V ₂ = 102% V ₃ = 102% V ₄ = 102% V ₅ = 102% V ₆ = 102%	V ₁ = 102% V ₂ = 102% V ₃ = 102% V ₄ = 102% V ₅ = 102% V ₆ = 102%
Examen microbiológico	Menor que 10 microorganismos/g (no Salmonella o E. Coli)	ND	ND	ND
Productos de degradación				
4- Isobutilacetofenona	No detectada	Menor que 0,050%	No detectada	No detectada
No identificado individual	Menor que 0,050%	Menor que 0,050%	Menor que 0,050%	No detectado
Totales	Menor que 0,050%	Menor que 0,050%	Menor que 0,050%	No detectado

- 5 El mismo procedimiento se hará sobre muestras de una carga de exhibición a 24, 30 y 36 meses tras la fabricación. Se espera que no habrá cambio en los datos de estabilidad en fechas futuras. Basados en los datos de los primeros dieciocho meses de ensayo de estabilidad, el pH, la viscosidad, la uniformidad en la botella, la disolución, el examen microbiológico, el agente activo y los productos de degradación permanecerán estables a lo largo de la vida de almacenamiento útil de la carga.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una suspensión que comprende (p/p) 0,5 hasta 5% de ibuprofeno, hasta 1% de agentes organolépticos, desde 0,4 hasta 0,5% de Carbómero 934P, desde 5% hasta 10% de sorbitol cristalino, desde 10% hasta 20% de propilenglicol, desde 33% hasta 41% de glicerina y hasta 0,4% de concentrado líquido de sucralosa, en la que el Carbómero 934P ha sido neutralizado hasta un intervalo de pH de 4,8 hasta 5,6.
2. La suspensión de la reivindicación 1, que comprende 1,79% de ibuprofeno.
3. La suspensión de la reivindicación 1, que comprende además 42% de agua, 39% de glicerina, 5% de sorbitol y 10% de propilenglicol.
- 10 4. La suspensión según la reivindicación 1, que comprende 1,79% de ibuprofeno (p/p), 0,48% hasta 0,50% (p/p) de Carbómero 934P, 0,08% (p/p) de hidróxido sódico, 0,05% (p/p) de Poloxámero 188, 10,0% (p/p) de propilenglicol, 39,0% (p/p) de glicerina, 5,0% (p/p) de sorbitol cristalino, 0,40% (p/p) de concentrado líquido de sucralosa, 0,005% (p/p) de color amarillo número 6 para alimentos y medicamentos, 0,20% (p/p) de agente enmascarador, 0,83% de sabor a baya y 42% de agua purificada.
5. La suspensión de la reivindicación 4, que comprende además hasta 0,18% (p/p) de butilparabeno.
- 15 6. La suspensión de la reivindicación 4, que comprende además hasta alrededor de 0,04% (p/p) de propilparabeno.

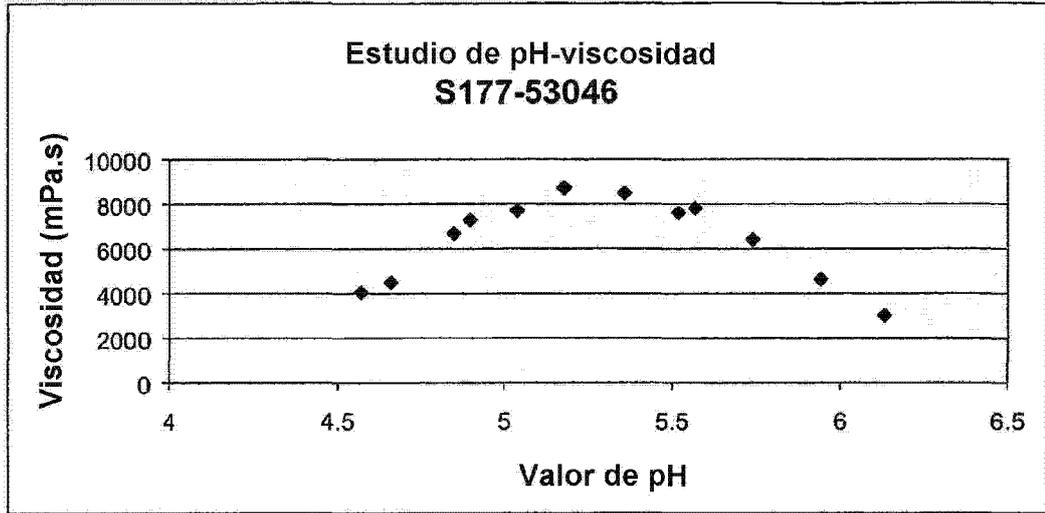


Figura 1

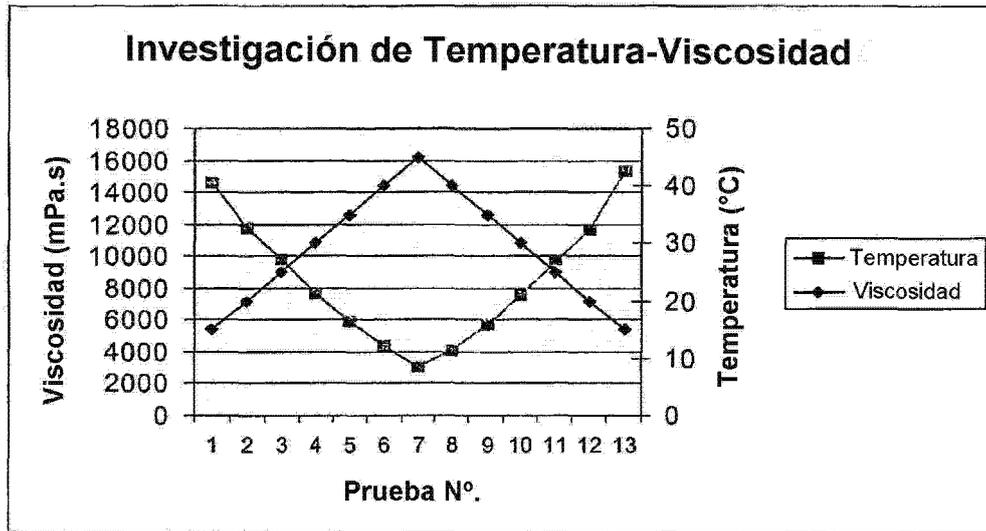


Figura 2

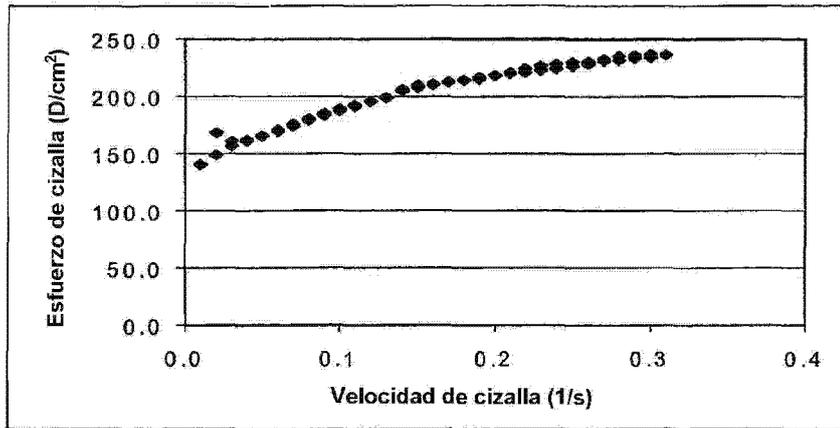


Figura 3