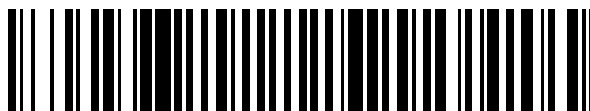


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 006**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2008 E 08750437 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2279731**

54 Título: **Formulación farmacéutica mejorada a base de ibuprofeno y codeína**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.04.2013**

73 Titular/es:

**FARMASIERRA MANUFACTURING, S.L. (100.0%)**  
**Carretera de Irún Km. 26,2**  
**28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**FERNÁNDEZ DE GATTA GARCÍA, MARÍA,**  
**ROSARIO;**  
**JÁUDENES SALAZAR, EDUARDO y**  
**OLLEROS IZARD, TOMÁS**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

ES 2 400 006 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulación farmacéutica mejorada a base de ibuprofeno y codeína.

**5    Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas mejoradas que comprenden ibuprofeno y codeína (como sustancias activas), a su procedimiento de obtención y a su uso en terapia. El sector técnico al que se adscribe es el farmacéutico.

10

**Estado de la Técnica**

15    El ibuprofeno pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) derivados del ácido arilpropiónico y posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Es una mezcla racémica de dos enantiómeros (S(+) y R(-)). Su nombre químico es ácido 2-(4-isobutil-fenil) propiónico.

El ibuprofeno es un principio activo que requiere relativamente altas dosificaciones y su compresión está dificultada por dos hechos: sus malas características de fluidez y su bajo punto de fusión.

20    La codeína es un analgésico opiáceo, con menor potencia que la morfina y con menor capacidad para producir adicción, se utiliza como antitusígeno, antidiarreico y analgésico, en este último caso, sola o asociada a AINES. Su nombre químico es 7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metil-morfinan-6-ol.

25    La asociación de estas dos sustancias activas se basa en que la suma de la analgesia obtenida es superior a la de sus componentes en forma individual. Por lo tanto, ante la falta de respuesta analgésica de un AINE en dolor leve a moderado, la OMS recomienda la combinación de un opioide débil como la codeína con un AINE, en este caso el ibuprofeno.

30    Sin embargo, se ha encontrado que las formulaciones farmacéuticas, que contienen una asociación de ibuprofeno y codeína presentan problemas durante el almacenamiento. Esto se observa especialmente en los comprimidos, que con el paso del tiempo, se decoloran y comienzan a disgregarse.

35    Los comprimidos a base de ibuprofeno y codeína son conocidos, por ejemplo, en ES2187566. Los problemas de estabilidad durante su almacenamiento que presentan dichos comprimidos, principalmente debido a la aparición de una coloración amarilla y a la tendencia a disgregarse que presentan con el paso del tiempo, son resueltos en dicha patente con la adición como excipiente de un lubricante a base de un aceite vegetal hidrogenado.

40    Una solución también utilizada con anterioridad para resolver el mismo problema se puede encontrar en ES2035086. En dicha patente los problemas de decoloración (amarilleo del comprimido) y de desintegración, al expandirse, agrietarse o fracturarse el mismo, con la consiguiente degradación de alguno de los integrantes de la combinación de principios activos, bien del ibuprofeno, bien de la codeína o, incluso, de ambos, se solucionan añadiendo como excipiente sales insolubles de carboximetil celulosa.

45    Obviamente, la resolución de los problemas de almacenamiento anteriormente enunciados, no puede ir en menoscabo de otros parámetros que hacen que la formulación sea aplicable de forma eficaz en terapia. Nos estamos refiriendo, por ejemplo, a que los excipientes que se utilicen para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento prolongado de los comprimidos, no deben retrasar, por ejemplo la disponibilidad de los principios activos. Para evitar posibles afecciones negativas de alguno de los excipientes seleccionados para mejorar la estabilidad de los comprimidos a base de ibuprofeno y codeína durante su almacenamiento, sobre la disponibilidad de los mismos, EP0220805 propone una tableta bifásica, en la que cada principio activo se formula por separado en su fase respectiva, añadiendo preferentemente celulosa microcristalina como compuesto lubricante que facilita la compresión directa, en cada una de dichas fases correspondientes a cada principio activo. La producción de estas formulaciones bifásicas, además de garantizar la estabilidad de los comprimidos producidos durante su almacenamiento, no perjudica su disponibilidad por parte del paciente que lo ingiere como parte de su tratamiento. Sin embargo, esta solución complica y encarece el proceso de fabricación de estos comprimidos al necesitar de etapas diferenciadas para formar cada fase de la tableta final.

60    Sin embargo, ninguna de la soluciones propuestas en el estado de la técnica, encaminadas a optimizar la estabilidad de los comprimidos durante su almacenamiento, soluciona un problema inherente al propio proceso de compresión, como es la tendencia de todas las formulaciones con lubricantes como los propuestos en el estado de la técnica: aceite vegetal hidrogenado, sales insolubles de carboximetil celulosa o celulosa microcristalina, el Lutrol micro 68 o el Lutrol micro 127, a presentar problemas de adhesión a los punzones, e incluso en las paredes de las matrices de la máquina de comprimir. Este problema disminuye el rendimiento del proceso de obtención de comprimidos al dañar los punzones de compresión y afectar a otras partes de la máquina de comprimir, de forma no deseada, así como provocar, en algunos casos, exfoliaciones en los comprimidos producidos (capping).

65

El problema arriba mencionado aumenta, además, en el caso de comprimidos a base de pequeñas partículas de Ibuprofeno cuando se requiere una dosis por comprimido alta (400), frente a las dosis habitualmente empleadas en farmacopea (200). La ventaja de fabricar comprimidos con dosis altas de Ibuprofeno es facilitar la pauta de dosificación al ser necesario, por ejemplo, solo 1 comprimido diario, frente a los 2 ó 3 necesarios con las actuales dosis existentes en el mercado. Especialmente en pacientes con problemas de memoria, facilitar la pauta de prescripción es una ventaja adicional para su mejor tratamiento.

#### Descripción de las figuras

10 Figura 1: Perfil de disolución de Ibuprofeno en la formulación propuesta en el Ejemplo 1.

Figura 2: Perfil de disolución de Codeína fosfato hemidrato en la formulación propuesta en el Ejemplo 1

#### Descripción general de la invención

15 Para evitar el problema del “capping”, la presente invención, sin perder de vista el resto de parámetros que la formulación a base de ibuprofeno y codeína, debe cumplir, tales como:

- Dureza adecuada del comprimido
- Estabilidad durante el almacenamiento (que no amarillee y que no se disgregue, ni cemente)
- Grado de humedad del comprimido
- Velocidad de disolución de cada principio activo
- Tiempo de disgregación del comprimido
- No interacción entre los principios activos y el resto de ingredientes de la formulación;

25 encontró de forma inesperada y sorprendente que, la L-leucina, como excipiente lubricante, evitaba la adhesión de la formulación a los componentes de la máquina de compresión durante la formación de los comprimidos, sin menoscabar el resto de características técnicas arriba indicadas, propias de las formulaciones en forma de comprimido. La incorporación de L-leucina a la formulación de ibuprofeno y codeína en comprimidos, no provocó amarilleo, ni retraso en la disgregación de los comprimidos durante su almacenamiento prolongado, ni afectó negativamente al resto de parámetros de la formulación anteriormente enumerados. En concreto, durante el almacenamiento de comprimidos con la formulación de la invención, en condiciones de elevada temperatura y humedad, no se produjo alteración significativa en la disolución de los principios activos, ni en la disgregación del propio comprimido.

35 Con la formulación de la presente invención, al utilizarse L-Leucina como lubricante, se resuelven los problemas de lubricación insuficiente, se produce mayor estabilidad en la disgregación de los comprimidos en condiciones de alta temperatura y humedad, puede usarse mayores concentraciones de lubricante sin afectar la liberación de los principios activos y se obtienen comprimidos con bajos tiempos de disgregación. Las formulaciones de la invención se pueden utilizar, además, con partículas de Ibuprofeno muy pequeñas que son las más difíciles de someter a compresión directa. Sin embargo, la presente invención no se limita al método de compresión directa, tanto si es en un solo paso, como si comprende más de uno, sino que se puede aplicar con otros métodos tales como, por ejemplo, la granulación por vía seca.

45 Asimismo, con la inclusión de la celulosa microcristalina silicificada (SMCC), la formulación de la invención consigue mejorar la fluidez, obtener comprimidos que tienen buena uniformidad de peso (por tanto de principios activos), baja friabilidad, y bajos tiempos de disgregación. Frente al uso extendido existente en el Estado de la Técnica de la celulosa microcristalina sin silicificar (MCC) que presenta peor fluidez, menor densidad aparente y produce comprimidos con menor dureza.

50 Es un objeto de la presente invención, por consiguiente, proporcionar una preparación estable de la combinación de Ibuprofeno y codeína (preferiblemente fosfato de codeína hemidrato) que resista condiciones de almacenamiento de los comprimidos de modo que no se decoloren, no se agrieten, expandan y que mantengan un nivel de disgregación y de disolución in vitro de los principios activos de acuerdo con lo exigido en la Farmacopea Europea, durante el período de validez establecido para el producto. Se ha observado que no hay degradación ni del Ibuprofeno ni de la codeína, reteniendo la composición por tanto su actividad terapéutica.

Otro objetivo de la presente invención es asegurar que el proceso de obtención de los comprimidos se produce sin problemas derivados de la falta de lubricación, y que por tanto no hay pegado de la fórmula a los punzones ni a las matrices en las máquinas de comprimir.

#### Descripción detallada de la invención

La L-leucina se añadió a la formulación en forma de partículas con una granulometría superior a las 200 micras, para un 90% de las partículas añadidas y con un porcentaje menor o igual a 25% de partículas menores de 50 micras.

65

La relación Diluyente principal/Ibuprofeno es importante en la presente invención.

En concreto en la Tabla I se muestra la disolución de Ibuprofeno en una formulación con una relación Diluyente/Ibuprofeno/Lubricante de 0.5 y L-leucina como lubricante, mostró una disolución del Ibuprofeno del 95% a los 45 min, mientras que usando como lubricante aceite vegetal hidrogenado, para la misma relación de diluyente con dicho principio activo de 0,5, presentó una disolución de Ibuprofeno de solo el 67% a los 45 min. La alteración negativa de los susodichos parámetros: disminución de la velocidad de disolución de cada principio activo y aumento del tiempo de disgregación del comprimido ("cementación"), es indicativa de una reducción de la biodisponibilidad "in vivo" de los principios activos presentes en la formulación. En la presente invención se ha encontrado sorprendentemente que para valores de relación Diluyente/ Ibuprofeno  $\geq 0,5$  y, preferentemente  $\geq 0,7$ , dichos problemas de cementación se evitan y, por tanto, se asegura la biodisponibilidad del Ibuprofeno.

Tabla I

PARÁMETRO	FÓRMULA Leucina T=0	FÓRMULA Leucina T= 4 sem. a 40°C y 75% HR	FÓRMULA Ac. Veget. Hidrog. T=0	FÓRMULA Ac. Veget. Hidrog. T= 4 sem. a 40°C y 75% HR
Dureza	9,6 Kp	11,4 Kp	9,3 Kp	12,2 Kp
Disgregación	33"	5' 18"	36"	19' 37"
Disolución Ibuprofeno (% disuelto a 10, 20, 30 y 45 minutos)	59, 84, 93, 93 %	41, 82, 94, 95 %	86, 99, 100, 101 %	15, 27, 43, 67 %
Disolución Codeína (% disuelto a 10, 20, 30 y 45 minutos)	101, 101, 100, 99 %	69, 100, 99, 98 %	101, 105, 103, 104 %	31, 43, 67, 94%
HR: Humedad Relativa en %				

15

La concentración de L-leucina presente en la formulación osciló entre el 4-15%, preferentemente entre el 5-10%. Una de las realizaciones preferidas de la invención es aquella en la que se añaden 40 mg de L-leucina por comprimido de 800 mg de núcleo (sin recubrimiento). Este hecho es importante ya que otros lubricantes empleados en las formulaciones existentes en el estado de la técnica, como los aceites vegetales hidrogenados, a concentraciones superiores al 4% producen matrices lipídicas que retrasan la disponibilidad del principio activo.

20

En la Tabla II se observa como en el caso de la formulación de la invención, porcentajes de lubricante L-Leucina del 10 o el 15% no afectan a la disolución in Vitro ni del Ibuprofeno, ni de la codeína al cabo de 45 min.

25

Tabla II

FORMULA	ENSAYOS	Resultados t = 0	Resultados tras 4 semanas a 40°C y 75 % HR
Formulación según Ejemplo 1 pero con <b>10% L-Leucina</b>	Dureza	15,5 Kp	17,3 Kp
	Disgregación	6'57"	15'09"
	Disolución Ibuprofeno (% a 10,20,30 y45 min)	63,89,94,94 %	36,65,91,93 %
	Disolución Codeína (% a 10,20,30 y 45 min)	94,100,100,99 %	36,74,99,98 %
Formulación según el ejemplo 1 pero con <b>15 % L-Leucina</b>	Dureza	15,1 Kp	17,0 Kp
	Disgregación	4'51"	8'25"
	Disolución Ibuprofeno (% a 10,20,30 y45 min)	70,87,94,95 %	37,82,94,95 %
	Disolución Codeína (% a 10,20,30 y 45 min)	99,101,101,100 %	53,91,98,98 %

Preferentemente, la L-leucina se añadió en combinación con talco como antiadherente, para complementar la acción lubricante de aquélla. El porcentaje de talco presente en la formulación osciló entre el 0.5 y el 5%, preferentemente en el rango 0.8-2%. En una de las realizaciones preferidas de la invención se añaden 10 mg de talco por cada comprimido de 800 mg de núcleo (sin recubrimiento).

5

La presencia de L-leucina en la formulación en los rangos de concentración mencionados, evitó la adhesión de la mezcla formulada a las partes de la máquina de formación de comprimidos. La presencia de L-leucina y talco, en las concentraciones descritas, evitó, además, que se produzca coloración amarillenta en los comprimidos durante su almacenamiento y cementación en los mismos (incremento del tiempo necesario para su desintegración una vez ingeridos).

10

Para mejor evitar la cementación de los comprimidos, además de la presencia de L-leucina y talco, una realización preferida de la invención, añade también a la formulación celulosa microcristalina silicificada. Con la celulosa microcristalina silicificada como excipiente adicional, se consigue, aparte de evitar la cementación del comprimido, que el mismo presente las siguientes características técnicas mejoradas, frente a las que presenta la celulosa microcristalina sin silicificar:

15

- a) Mejores uniformidades de mezcla en procesos de compresión directa
- b) Más dureza y, por consiguiente, comprimidos más robustos, para la misma fuerza de compactación
- c) Menor friabilidad y por tanto comprimidos mejores para un proceso posterior de recubrimiento de los mismos.
- d) Menores porcentajes de disgregante para tener el mismo tiempo de disgregación
- e) Mejor compresión para principios activos de baja compactabilidad, como son el ibuprofeno y la codeína.

20

La celulosa microcristalina silicificada se añade a la formulación en un porcentaje del 20-80%, preferentemente del 30-50%. En una de las realizaciones preferidas de la invención se añaden 295 mg de celulosa microcristalina silicificada por cada comprimido de 800 mg de núcleo (sin recubrimiento).

25

Un aspecto importante de la presente invención es la relación o ratio existente entre la celulosa microcristalina silicificada y el ibuprofeno. En una realización preferida de la presente invención dicho ratio debe ser  $> 0,7$  siendo dicho ratio la causa de que se produzca una mejor disolución de los principios activos presentes en la formulación.

30

En concreto, para una relación ibuprofeno/celulosa cristalina silicificada de 0,75, la disolución de cada principio activo fue  $> 75\%$  a los 45 minutos del ensayo de disolución y no se produjo cementación del comprimido en condiciones de elevada temperatura (40°C) y humedad durante 4 semanas.

35

Una realización preferida de la invención es disponer un núcleo de la formulación que contenga el ibuprofeno y la codeína, recubriéndolo con un recubrimiento a base de un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) en dispersión al 30%. En concreto, el que la formulación disponga de un recubrimiento del núcleo comporta las siguientes ventajas:

40

- a) El ibuprofeno presenta un cierto sabor amargo y también pica bastante cuando se ingiere directamente en forma de comprimidos sin recubrir. Evitar estas sensaciones desagradables mediante la aplicación de una capa de recubrimiento es uno de los motivos de recubrir los comprimidos. Se mejora así el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.
- b) Proporcionar protección a los principios activos contenidos en el núcleo frente a la humedad, y la luz, mejorando el perfil de estabilidad del producto, fuera de su material de acondicionamiento.
- c) Mejorar el manejo de comprimidos en máquinas envasadoras de alta velocidad al aumentar con el proceso de recubrimiento la estabilidad mecánica del comprimido, sin comprometer las disoluciones de los principios activos.
- d) El recubrimiento de comprimidos facilita la ingesta de los mismos por parte de los pacientes (se tragan mejor) y así mejora también el cumplimiento terapéutico.

45

50

Por último, la invención también comprende un procedimiento de fabricación de la formulación anteriormente descrita en forma de comprimidos, tanto por el método de granulación en seco como por el método de compresión directa. El procedimiento básicamente comprende los siguientes pasos operados de forma secuencial:

55

- 1) Tamizado a través de tamiz de 1000 micras del Ibuprofeno y del almidón glicolato sódico
- 2) Mezclado de productos tamizados previamente junto con Codeína fosfato y la celulosa cristalina silicificada durante 15 minutos.
- 3) Añadir a la mezcla anterior el 100% de talco y el 60% de la L-leucina. Mezclar durante 5 minutos.
- 4) Precomprimir y granular los comprimidos obtenidos a través de malla de 1,6 mm de apertura.
- 5) Mezclar el granulado obtenido con el 40% restante de L-Leucina y mezclar durante 5 minutos.
- 6) Obtención final de comprimidos de la mezcla anterior en máquina de comprimir rotativa
- 7) Recubrimiento de los Núcleos (comprimidos sin recubrir) mediante la aplicación mediante pulverización a través de pistola neumática, de la suspensión de recubrimiento acuosa.

60

65

## ES 2 400 006 T3

Los siguientes ejemplos, no limitativos, ponen de manifiesto una composición cuantitativa y cualitativa preferida de la invención y los ensayos satisfactorios medidos acerca de los parámetros de estabilidad del comprimido y de perfil de disolución de los principios activos, ibuprofeno y codeína, contenidos en la formulación.

### 5 Ejemplo 1: *Formulación Núcleo/Recubrimiento*

<b>COMPONENTE</b>	<b>Mg/comprimido</b>	<b>Función</b>	<b>% Uso</b>
Ibuprofeno	400	Principio activo	50%
Codeína fosfato hemidrato	30	Principio activo	3,75%
Celulosa microcristalina silicificada	295	Diluyente para Compresión directa	36,9% respecto a peso total; 74% respecto a Ibuprofeno
EXPLOTAB (almidón glicolato sódico)	25	Disgregante	3,1 %
L-Leucina	40	Lubricante	5,0 %
Talco	10	Lubricante	1,25 %
<b>Total NUCLEO</b>	<b>800 mg</b>		
<b>Recubrimiento</b>			
EUDRAGIT L 30 D 55 (Poli (ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1)	9,530 (2,859 residuo seco)	Polímero de recubrimiento	
Talco	4,51	Antiadherente	
Bióxido de titanio	2,86	Opacificante	
Polietilenglicol 6000	1,43	Plastificante	
Emulsión de simeticona	0,16	Antiespumante	
Carboximetilcelulosa sódica	0,16	Plastificante	
Agua	csp	Solvente	
<b>Total NUCLEO RECUBIERTO</b>	<b>812 mg</b>		

### 10 Ejemplo 2: *Pruebas de compatibilidad y de funcionalidad de los lubricantes seleccionados*

Con el fin de evaluar el grado de compatibilidad entre la L-leucina y el resto de los componentes de la formulación del Ejemplo 1 y a la vez constatar el grado de lubricación proporcionado, se decidió realizar una mezcla en la que se añadió como lubricante la L-leucina.

15 Se obtuvieron comprimidos a partir de la mezcla ensayada según la formulación del Ejemplo 1, evaluando cómo fue el proceso de compresión, verificando si se produjo pegado o no del producto en los punzones y evaluando el aspecto de los comprimidos obtenidos y el proceso de compresión.

20 Los comprimidos obtenidos que funcionalmente se comportaron mejor, se sometieron a un Estudio de Estabilidad en condiciones aceleradas, y se expusieron durante 4 semanas sobre vidrios de reloj directamente a condiciones de 40°C y 75% de Humedad Relativa, y en paralelo a 5°C.

25 Se analizaron los comprimidos cada dos semanas, estudiando aspectos como dureza, humedad y tiempo de disgregación que se puede relacionar con la disolución de los principios activos.

A continuación, en la Tabla III, se describen los resultados del estudio de compatibilidad durante 4 semanas.

30

Tabla III

Condiciones Almacenamiento	Aspecto	Dureza (Kp)			Grosor (mm)	Disgreg (seg)	Humedad K-F (%)
		x	Min	max			
T = 0	C. Blanco. Sin Recub	13,1	12,0	14,3	6,22	36''	2,03
5°C , 2 sem	C. Blanco. Sin Recub	10,7	8,6	11,7	6,17	16''	2,90
5°C, 4 sem	C. Blanco. Sin Recub	11,4	10,1	12,1	6,36	24''	2,87
40°C 75%HR, 2 sem	C. Blanco. Sin Recub	13,4	12,6	14,3	6,21	1'49''	2,86
40°C 75%HR, 4 sem	C. Blanco. Sin Recub	13,6	12,9	14,3	6,41	3'16''	2,75

5 A la vista de los resultados obtenidos, se decidió continuar el estudio de formulación con el nuevo lubricante L-Leucina al 5% pero, como las pruebas anteriores se realizaron a nivel de laboratorio en una pequeña máquina de comprimir, se decidió realizar con la mezcla seleccionada correspondiente a la formulación del Ejemplo 1, una fabricación de mezcla de unos 10 Kg. para:

- 10
- Poder tener datos más representativos del proceso industrial de compresión.
  - Tener comprimidos suficientes para recubrir en un bombo no perforado GS-10 (con control automático de flujo y extracción aire, y temperaturas de aire, de núcleos, flujo de spray).
  - Poder estimar si se producía algún tipo de interacción entre la formulación y los componentes de la suspensión de recubrimiento.
- 15
- Empaquetar en blisters los comprimidos recubiertos e iniciar un Estudio de Estabilidad en el material de acondicionamiento definitivo.

20 Se comprimieron los núcleos en una máquina rotativa industrial y posteriormente se recubrieron los 10 Kg de núcleos de cada una de las formulaciones en un bombo GS-10, de la misma marca que el bombo de recubrir industrial con las siguientes condiciones:

- 25
- Carga de comprimidos: 10 Kg.
  - Temperatura del aire de entrada: 60-70° C
  - Temperatura del aire de salida: 35-45° C
  - Temperatura de los núcleos durante el recubrimiento: 32-36° C
  - Cantidad de aire de impulsión: 7-8
  - Depresión en el bombo: suficiente
  - Presión de pulverización: 1 Kg. /cm<sup>2</sup>

30 Los comprimidos así obtenidos se utilizaron para iniciar un estudio de pre-estabilidad para verificar la estabilidad física y química de la formulación correspondiente al Ejemplo 1, diseñado del siguiente modo:

- Calendario: Tiempos de muestreo: Inicio del estudio y tras 3, 6 9 meses en las condiciones de almacenamiento:
- 35
- 25°C y 60% HR
  - 30°C y 65 % HR
  - 40°C y 75% HR (a T=1, y 2 meses aspecto, dureza y disgregación)
- Materiales de acondicionamiento: Blisters de Aluminio-PVDC
- 40
- Ensayos: Aspecto, grosor, dureza, disgregación, humedad, disolución, valoración y productos de degradación de los dos principios activos. (T=0 y T=3, 6 y 9 meses)

45 En la Tabla IV siguiente se muestran los resultados de dicho estudio de estabilidad. Hay que tener en cuenta los límites de detección y cuantificación en la valoración del contenido en impurezas de los dos principios activos:

**Contenido en impurezas:** n.d.= no detectado - n.c.= no cuantificado.

Codeína fosfato hemihidrato:

límite de detección: < 0,01%,

límite de cuantificación: < 0,05%

Ibuprofeno :

límite de detección: < 0,01%,

límite de cuantificación: < 0,05%

**Aspecto:** CBOR = comprimido blanco oblongo recubierto

**Resultados de pre-estabilidad** - Condiciones: 40°C y 75% HR

Tabla IV

Ensayo	Especificaciones Tentativas	T= 0 meses	T= 1 mes	T= 2 meses	T= 3 meses	T= 6 meses
Aspecto	CBOR *	Cumple	Lig. Col. crema	Color crema	Color crema oscuro	Color crema oscuro
Humedad	4,0%	2,67%			3,37%	2,09
Dureza	Indicar (Kp)	13,7	15,4	16,0	15,8	15,8
Grosor	Indicar (mm)	6,93	7,04	6,98	7,04	7,10
Disgregación	15min.	4'00''	5'30''	5'49''	9'08''	9'28''
Disolución (a los 45 min.)						
Codeína						
Ibuprofeno	≥75 % ≥ 75 %	104,1% 98,8%			104,2% 99,8%	107,0% 103,3%
Valoración de codeína fosfato de hemihidrato	95,0%-105,0%	98,3 %			99,5 %	99,0 %
Ibuprofeno	95,0%-105,0%	99,3 %			97,3 %	98,6 %
Productos de degradación						
Derivados de fosfato de codeína hemidrato:						
Imp. A						
Imp. B	1,00 %	0,23 %			0,27 %	0,27 %
Imp. C	0,20%	n.c.			n.c.	n.c.
Imp. D	0,20%	n.d.			n.d.	n.d.
Imp. E	0,20%	n.d.			n.d.	n.d.
Codeinona	0,20%	0,09 %			0,07 %	0,08 %
Otras impurezas (individual)	0,10%	n.d.			n.c.	n.c.
Impurezas totales (Excep A)	0,10%	n.d.			n.d.	n.d.
	1,00%	0,09%			0,07%	0,08%
Ibuprofeno:						
Imp. A	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. B	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. E	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. J	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. K	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. L	0,30%	n.d			n.d	n.d
Imp. M	0,30%	0,1%			n.c.	n.d.%
Otras impurezas (individual)	0,30%	n.d			n.d	n.d
Impurezas totales	1,00%	0,10%			< 0,05%	< 0,05%

Finalmente, puesto que una condición indispensable en la nueva formulación de la presente invención, era el asegurar y mantener un perfil de disolución de la formulación elegida que asegurara una correcta disolución in vitro de estos comprimidos, para poder garantizar que se producía una correcta liberación de los principios activos, con un perfil de disolución para ambos principios activos que les permita ser biodisponibles in vivo.



Por ello, se decidió realizar el ensayo de disolución in Vitro, en un reservorio acuoso para ambos principios activos.

Para elegir las condiciones del Ensayo de Disolución se tuvieron en cuenta:

5 - Características de solubilidad de los principios activos

El Ibuprofeno es prácticamente insoluble en agua y soluble en soluciones alcalinas diluidas.  
El fosfato de codeína es soluble en agua.

10 Al llevar los comprimidos ambos principios activos, se descarta el uso de agua como medio del ensayo de disolución, debido a la insolubilidad del Ibuprofeno. Además, como ambos activos se absorben en el tracto gastro-intestinal, parece indicado elegir como medio de disolución tampón de pH ligeramente alcalino, es decir, de acuerdo con los descritos en farmacopea tampón fosfato de pH 7,2.

15 - Recomendaciones de la Farmacopea Europea para el ensayo de disolución, que indican que el volumen del medio de disolución debe estar comprendido entre 500 y 1000 ml, y la velocidad de agitación entre 50 y 100 r.p.m.

20 Considerando los puntos anteriores, y basándonos en las indicaciones de la Farmacopea americana (USP 28) para el ensayo de disolución de comprimidos de Ibuprofeno (tampón pH 7,2; 900 ml, paletas, 50 r.p.m. y 60 minutos como tiempo del ensayo) y de comprimidos de fosfato de codeína (Agua, 900 ml, paletas, 50 r.p.m. y 45 minutos como tiempo del ensayo), se decide probar con las siguientes condiciones para la realización del ensayo de disolución:

- 25
- Medio de disolución: tampón fosfato de pH 7, 2 .
  - Volumen del medio de disolución: 900 ml por vaso
  - Aparato: paletas
  - Velocidad de agitación: 50 r.p.m.
  - Tiempo de muestreo final: 45 minutos

30 Además se decide hacer muestreos adicionales a 5, 10 y 30 minutos para poder estimar el perfil de disolución in Vitro de los dos principios activos en la formulación ensayada correspondiente al Ejemplo 1.

En las Figuras 1 y 2 se muestran, respectivamente, los resultados obtenidos para Ibuprofeno y para Codeína con el ensayo de disolución descrito.

35 Los resultados obtenidos en los comprimidos de la formulación correspondiente al Ejemplo 1 fueron aceptables para todos los objetivos propuestos: comprimidos obtenidos sin problemas de pegado o adherencia a las distintas partes de la máquina de comprimir, sin problemas de exfoliación, con una dureza alta, con una friabilidad adecuada para permitir un posterior recubrimiento, con valores de disgregación inferiores a 15 minutos, con valores de disolución para ambos principios activos acordes con lo establecido en las Farmacopeas en vigor ( $\geq 75\%$  de cada principio activo disueltos a los 45 minutos).

40

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Formulaci3n en forma de comprimido que contiene ibuprofeno y codeina caracterizada por contener L-leucina en una concentraci3n de entre el 4-15% del peso del comprimido.
- 2.- Formulaci3n segun la reivindicaci3n 1 en que la concentraci3n de L-leucina oscila preferentemente entre el 5-10% del peso del comprimido.
- 10 3.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizada por contener, adem3s, talco en una concentraci3n de entre 0.5-5.0% del peso del comprimido.
- 4.- Formulaci3n segun la reivindicaci3n 3 en la que el talco est3 presente preferentemente en un rango de concentraci3n del 0.8-2.0% del peso del comprimido.
- 15 5.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada por contener, adem3s, celulosa microcristalina silicificada en una concentraci3n de entre el 20-80% del peso del comprimido
- 20 6.- Formulaci3n segun la reivindicaci3n 5 caracterizada por que el rango de concentraci3n de la celulosa microcristalina silicificada oscila preferentemente entre un 30-50%.
- 7.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 5 3 6 en la que el rango de celulosa microcristalina silicificada:ibuprofeno es igual o superior a 0,5, preferiblemente igual o superior a 0,7.
- 25 8.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizada por comprender opcionalmente, adem3s, cualquier otro excipiente farmac3uticamente aceptable, preferentemente almid3n glicolato s3dico.
- 30 9.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada por que comprende un n3cleo que contiene los siguientes principios activos: ibuprofeno y fosfato de codeina hemidrato, junto con los siguientes excipientes: L-leucina, talco, celulosa microcristalina silicificada y, opcionalmente, almid3n glicolato s3dico; y un recubrimiento de dicho n3cleo.
- 35 10.- Formulaci3n segun la reivindicaci3n 9 caracterizada por que la composici3n de recubrimiento del n3cleo comprende una dispersi3n al 30% de un cop3lmero de 3cido metacr3lico y acrilato de etilo (1:1).
- 11.- Formulaci3n segun cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 caracterizado por que la composici3n de recubrimiento del n3cleo comprende, adem3s, un compuesto seleccionado entre: talco, di3xido de titanio, polietilenglicol, simeticona y/o carboximetil celulosa s3dica, o combinaciones de los mismos.
- 40 12. Procedimiento de fabricaci3n de la formulaci3n de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado por los siguientes pasos operados secuencialmente:
- i.- Tamizado, a trav3s de tamiz de 1000 micras, del ibuprofeno y del almid3n glicolato s3dico
- 45 ii.- Mezclado de los productos previamente tamizados junto con codeina fosfato hemihidrato y celulosa cristalina silicificada durante 15 minutos.
- iii.- A3adir a la mezcla anterior el 100% de talco y el 60% de la L-leucina y mezclar durante 5 minutos.
- iv.- Precomprimir y granular los comprimidos obtenidos a trav3s de malla de 1,6 mm de apertura.
- v.- Mezclar el granulado obtenido con el 40% restante de L-Leucina y mezclar durante 5 minutos.
- 50 vi.- Obtenci3n final de los comprimidos de la mezcla anterior en m3quina de comprimir rotativa.
- vii.- Recubrimiento de los n3cleos de los comprimidos de la etapa anterior mediante la aplicaci3n de una suspensi3n de recubrimiento acuosa.

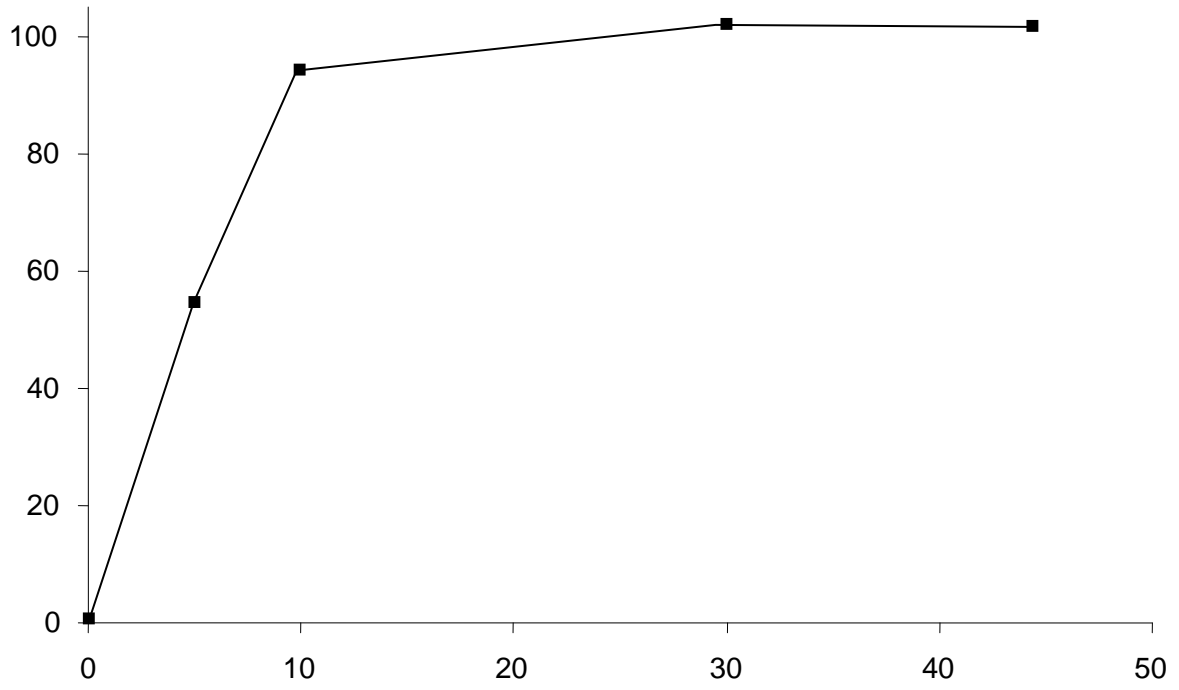


Fig. 1

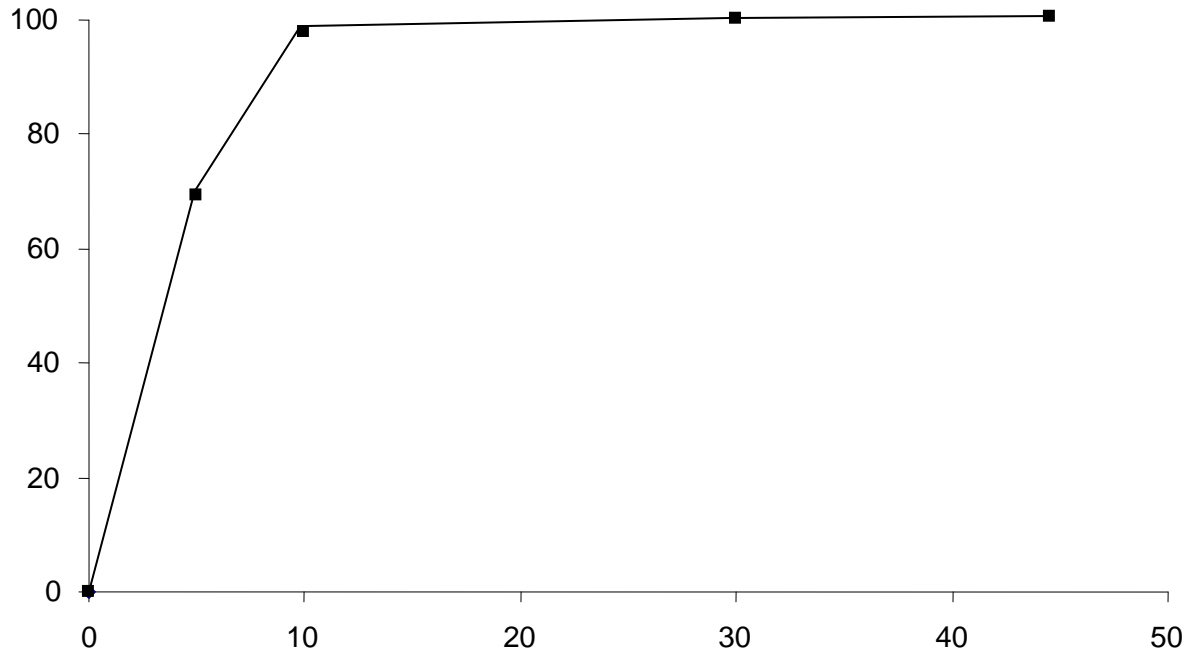


Fig. 2

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- ES 2187566 [0007]
- ES 2035086 [0008]
- EP 0220805 A [0009]