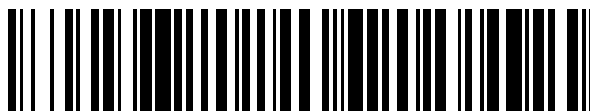


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 592**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11009132 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2594266**

54 Título: **Composiciones sólidas farmacéuticas que contienen sales de ibuprofeno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2014

73 Titular/es:

ZAMBON S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso MI, IT

72 Inventor/es:

MORETTO, ALBERTO;
DE LAZZARI, ALESSANDRA y
DICORATO, LUCIA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 519 592 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

Composiciones sólidas farmacéuticas que contienen sales de ibuprofeno.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que contienen sales de ibuprofeno, que no producen irritación sensorial a la cavidad bucal, especialmente a la parte posterior de la boca y la garganta, cuando se tragan en soluciones orales farmacéuticas líquidas, particularmente cuando se administra ibuprofeno en dosis altas, mientras se mantiene un inicio terapéutico rápido.

Antecedentes de la invención

El ibuprofeno, es decir, el ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, es un principio activo farmacéutico conocido con propiedades analgésicas, antiflogísticas y antipiréticas, que en particular se emplea para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y contra el dolor, tales como enfermedades reumáticas, cefaleas, jaquecas, dolores de muelas, dolores de espalda, dolor muscular, dolor posoperatorio y similares.

La forma terapéuticamente eficaz es el S(+)-ibuprofeno, mientras que el R(-)-enantiómero es prácticamente ineficaz, pero se convierte en el cuerpo parcialmente en la forma S(+) eficaz. Aunque en los últimos años algunos preparados que contienen ibuprofeno en la forma S(+) han llegado a estar disponibles en el mercado, el ibuprofeno se utiliza todavía en su mayoría en forma racémica.

Es bien conocido que las sales de ibuprofeno tienen un sabor muy amargo y producen irritación de la garganta con sensación de ardor, en particular, cuando se administran en formas de dosificación alta, por ejemplo cuando la sal contiene el equivalente a 400 mg, 600 mg u 800 mg de ibuprofeno disuelto en un líquido adecuado para la dilución, para ser tragado como solución líquida.

Junto al peculiar sabor desagradable, los pacientes que adoptan una composición oral que comprende sales de ibuprofeno perciben irritación sensorial incómodo hacia la parte posterior de la boca y la garganta, por lo general descritas como sensaciones de ardor, picor y hormigueo. Además, en algunos casos, la adopción de sales de ibuprofeno en una forma galénica oral líquida provoca tos.

Este problema es particularmente relevante para preparados farmacéuticos pediátricos, en los que incluso el más mínimo residuo de irritación puede implicar un rechazo total del fármaco por el niño.

Dicha irritación asociada a productos a base de ibuprofeno es por lo tanto un problema, lo que repercute en la observancia por el paciente, el éxito comercial y la gestión del ciclo de vida del producto.

Se han realizado algunos intentos para resolver el problema de la irritación anteriormente identificado. Aunque se han aplicado estrategias basadas en la aplicación de barreras físicas entre el ingrediente activo del producto y la mucosa bucal (es decir, sistema coloidal con aumento de viscosidad), reducción de la solubilidad ingrediente activo del producto en un entorno de pH adecuado o mediante técnicas de encapsulación (granulación, recubrimiento, microencapsulación, etc.), complejamiento del ingrediente activo del producto con polímeros insolubles o resinas de intercambio iónico insolubles, complejos de inclusión con ciclodextrinas, la mayoría de los planteamientos anteriores conllevan la modificación física o química del principio activo del producto, lo que influye en la situación reglamentaria de la misma, la forma galénica, y puede reducir la biodisponibilidad o el comienzo de la acción. Además, dichos procedimientos son costosos y pueden aumentar la complejidad de fabricación.

Además, el enfoque clásico de la adición de irritantes conocidos a la composición, que sobreestimulan el nervio trigémino con el fin de confundir a la percepción cerebral, muestra una eficacia limitada con ibuprofeno, y siempre está relacionado con la sensibilidad y la percepción individuales.

La patente US nº 5.262.179 describe composiciones solubles en agua no efervescentes de sales de ibuprofeno solubles en agua, en las que el sabor desagradable de la sal que contiene el equivalente a 200 mg y 400 mg de ibuprofeno disuelto en 100 ml de agua se mejoró por la adición de un exceso molar de bases débiles, tales como bicarbonatos, fosfatos monobásicos o citratos tribásicos. La mayoría de los ejemplos demostraron claramente que sólo un exceso molar de la base débil era capaz de hacer desagradable el sabor y sensación de ardor normalmente asociada a las sales de ibuprofeno, especialmente ibuprofeno sódico, sustancialmente indetectable en la solución resultante por la mayoría de los pacientes. Según la patente US nº 5.262.179, el bicarbonato sódico era la mejor opción para mejorar el sabor y, por lo general, dicho compuesto enmascarador del sabor está presente en un exceso molar con respecto a la sal de ibuprofeno calculado como ibuprofeno libre. Además, en la columna 3, líneas 39-42 de la patente US nº 5.262.179 se describe con detalle que las bases fuertes tales como, por ejemplo, los carbonatos y fosfatos de metales alcalinos no pueden utilizarse para mejorar el sabor, ya que, en posibles cantidades de enmascaramiento del sabor, la solución acuosa resultante tiene un pH inaceptablemente alto para administración oral, siendo el pH de la solución obtenida demasiado alto para la tolerancia de las mucosas. Además, el aumento de

la concentración de sodio, debido a un exceso molar de bicarbonato sódico al ibuprofeno puede ser perjudicial para algunas personas, especialmente los pacientes que necesitan una dieta baja en sodio.

A pesar de los diversos esfuerzos para encontrar medios eficaces para eliminar la sensación de ardor en la boca y la garganta después de la ingestión de sales de ibuprofeno, todavía existe una necesidad de preparados sólidos de sales de ibuprofeno, particularmente cuando las sales de ibuprofeno contienen el equivalente de ibuprofeno en alta dosis, adecuada para administración en forma de formulaciones orales líquidas, que no producen irritación sensorial oral y evitan el exceso de contenido de iones metálicos en solución (por ejemplo, de sodio o potasio), proporcionando mientras tanto un rápido inicio de la acción.

La presente invención satisface dicha necesidad proporcionando composiciones farmacéuticas sólidas farmacéuticamente y comercialmente aceptables útiles para la preparación de formulaciones farmacéuticas para el empleo oral de sales de ibuprofeno, en particular sales de ibuprofeno que contienen el equivalente de ibuprofeno en dosis altas, tales como, por ejemplo, 400 mg, 600 mg y 800 mg, que se administran en forma de preparados líquidos que evitan la irritación en la cavidad bucal, con el fin de hacerlos más agradables y para optimizar la mejor observancia por parte del paciente. En particular, las soluciones en agua potable que se pueden obtener disolviendo las composiciones farmacéuticas sólidas de sales de ibuprofeno, según la presente invención podrían representar, en muchos casos, en particular medios ventajosos de administración, en especial para los niños, ancianos y aquellos que por cualquier razón no pueden o no prefieren tragar formas galénicas sólidas de medicamentos.

Descripción de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que la adición de una base fuerte farmacéuticamente aceptable, elimina totalmente la irritación de la cavidad bucal, cuando se disuelve y se traga la composición sólida que comprende una sal de ibuprofeno en forma de formulación líquida, especialmente cuando dicho fármaco se administra en altas dosis, tal como, por ejemplo, valor equivalente de ibuprofeno de 400 mg a 800 mg.

En particular, se ha descubierto que, con el fin de eliminar la irritación sensorial incómoda hacia la parte posterior de la boca y la garganta, la cantidad molar de una base fuerte a sal de ibuprofeno debe ser por defecto, es decir, la relación molar de un fuerte de base a la sal de ibuprofeno en una composición sólida puede variar de 0,01:1 a 0,8:1, preferentemente de 0,5:1 a 0,8:1, de modo que cuando dicha composición sólida se disuelve en un líquido adecuado para dilución, tal como, por ejemplo, una solución acuosa, particularmente agua potable, se obtiene un pH de la solución final comprendido en el intervalo de 9 a 9,5. Este intervalo de pH es compatible con una administración oral farmacéutica líquida.

Este pH específico oscila entre 9,0 y 9,5 es fácil de conseguir utilizando muy pequeña cantidad de base fuerte mientras que es muy difícil de obtener utilizando una base débil. Para misma base débil, por ejemplo bicarbonato sódico, la forma intervalo de pH 9 a 9,5 es imposible de conseguir, para otras bases débiles es posible obtener pero sólo con gran cantidad de base débil a ibuprofeno.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es un producto farmacéutico, no efervescente, composición sólida que comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable en una relación molar de 1:0,01 a 1:0,8; preferentemente de 1:0,5 a 1:0,8, siendo dicha composición tal que, cuando se disuelve en un líquido adecuado para dilución, tal como, por ejemplo, una solución acuosa, particularmente agua potable, confiere un valor de pH que oscila entre 9 y 9,5, preferentemente un valor de pH de 9,2, a dicha solución líquida. En un aspecto preferido, la cantidad farmacéuticamente eficaz de sal de ibuprofeno contiene el equivalente de dosis alta de ibuprofeno tal como, 400 mg, 600 mg u 800 mg.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un producto farmacéutico, composición sólida no efervescente para la preparación de una solución líquida, preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable, que tiene un valor de pH comprendido entre 9 y 9,5, preferentemente un valor de pH de 9,2, en la que dicha composición comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable en una relación molar de 1:0,01 a 1:0,8, preferentemente de 1:0,5 a 1:0,8, y en la que la composición sólida se puede disolver en un líquido adecuado para dilución, preferentemente un disolvente acuoso, más preferentemente agua potable, que tiene un volumen de 25 ml a 100 ml, preferentemente un volumen de 50 ml.

Una formulación líquida no irritante que puede obtenerse disolviendo la composición anterior en un líquido adecuado para dilución preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable, comprendida también por el alcance de la presente invención. Aunque la cantidad de líquido adecuado para dilución que debe utilizarse no es vinculante, una formulación líquida según la presente invención puede prepararse por lo general disolviendo de 2000 mg a 5000 mg de dicha composición, preferentemente de 3000 mg a 4000 mg, en un volumen que oscila entre 50 ml y 100 ml, preferentemente 50 ml de agua potable.

Con el término "formulación líquida no irritante" se hace referencia a una formulación líquida que cuando se ingiere no causa sensación desagradable de irritación de la cavidad bucal.

Un objeto adicional de la presente invención está representado por un procedimiento para eliminar la sensación desagradable de irritación de la cavidad bucal que suele seguir a la ingestión de sales de ibuprofeno como una solución líquida, mediante la disolución de una composición según la presente invención en un líquido adecuado para dilución, preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable.

La composición farmacéutica según la invención puede ser útil para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas no efervescentes para uso oral que comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable en una relación molar comprendida entre 1:0,01 y 1:0,8; siendo la formulación tal que, si se disuelve en una solución líquida, preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable, la solución resultante tiene un valor de pH comprendido entre 9 y 9,5, preferentemente 9,2.

Según la presente invención, una sal de ibuprofeno se selecciona de entre, por ejemplo, sal de L-arginina, L-lisina, de sodio o potasio de ibuprofeno, siendo la preferida la sal de L-arginina de ibuprofeno. Dichas sales pueden formarse previa o, alternativamente, prepararse directamente *in situ* según técnicas conocidas por el experto en la materia.

Según la presente invención, se selecciona una base fuerte de entre, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo, carbonato sódico o potásico; un hidróxido de metal alcalino tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico; un fosfato tribásico de metal tal como, por ejemplo, fosfato tribásico de sodio y de potasio, siendo el preferido el carbonato sódico.

En un aspecto preferido, en la composición según la presente invención, la sal de ibuprofeno es sal de L-arginina de ibuprofeno y la base fuerte es el carbonato sódico. La cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno presente en las composiciones según la presente invención puede variar, siempre que sea eficaz para lograr el propósito pretendido de la composición, por ejemplo, para el tratamiento de dolor, en particular del dolor relacionado con la sistema musculoesquelético, pero también de cefaleas, del dolor posoperatorio, dismenorrea, etc. En particular, la cantidad equivalente de ibuprofeno contenida en las composiciones según la invención puede oscilar entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg.

Preferentemente, las composiciones según la presente invención contienen una cantidad de ibuprofeno igual a 400 mg, 600 mg u 800 mg.

Como se menciona anteriormente, una composición según la invención comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable en una relación molar de 1:0,01 a 1:0,8, de tal manera que dicha composición farmacéutica cuando se disuelve una solución líquida, preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable, proporciona una solución líquida que tiene un pH en el intervalo de 9 a 9,5, preferentemente 9,2.

Cuando la base fuerte seleccionada de un carbonato de metal alcalino es, carbonato sódico y la sal de ibuprofeno es ibuprofeno sódico, el hecho de que la base fuerte está presente en la composición farmacéutica en defecto molar a la sal de ibuprofeno representa una gran ventaja para la persona que la necesita, por que ayuda a mantener a dicha persona bajo el umbral de sodio diario recomendado, sobre todo cuando estas personas están bajo dieta baja en sodio. Por lo tanto, las composiciones según la presente invención pueden ser particularmente apreciadas no sólo en virtud de la eliminación de la sensación de ardor de la cavidad bucal, sino también debido a que permiten la preparación de composiciones bebibles que contienen sales sódicas de ibuprofeno que contienen el equivalente a dosis altas de ibuprofeno, con un contenido de sodio aceptable.

La composición de la invención también puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de, por ejemplo, agentes conservantes, agentes diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromáticos y colorantes artificiales. Según la presente invención, los excipientes preferidos se seleccionan de entre sacarina sódica, aspartamo, ciclamato sódico, acesulfamo potásico, aromas de frutas o de crema, sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, sorbitol y maltodextrina.

En un aspecto preferido de la presente invención, una composición farmacéutica sólida no efervescente comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de sal de L-arginina de ibuprofeno, y carbonato sódico o hidróxido sódico en una relación molar de 1:0,5 a 1:0,8; siendo dicha composición tal que, cuando se disuelve en un líquido adecuado para la dilución, tal como una solución acuosa, particularmente agua potable, confiere un valor de pH que oscila entre 9 y 9,5, preferentemente un valor de pH de 9,2 a dicha solución líquida.

Las composiciones según la invención están en forma de polvo adecuadamente contenido en bolsitas. Una bolsita de la presente invención por lo general contiene una sal de ibuprofeno en una cantidad equivalente a una dosis unitaria oral alta de ibuprofeno tal como 800 mg, 400 mg o 600 mg, preferentemente 400 mg o 600 mg (calculado como ibuprofeno libre).

El término bolsita se emplea en la presente memoria para describir cualquier recipiente, paquete o bolsa adecuado para contener la composición farmacéutica o formulación según la presente invención. Preferentemente la bolsita se cierra herméticamente, utilizando cualquier método apropiado. Preferentemente, la bolsita es desechable. La bolsita puede estar formada de cualquier material adecuado, como por ejemplo plástico, hoja metálica, papel o una combinación de los mismos. La bolsita puede estar provista de cualquier medio adecuado para la apertura de la misma, como por ejemplo una zona perforada o una muesca en el borde de la bolsita para la facilidad de rasgado. La bolsita puede ser de cualquier tamaño adecuado. Preferentemente, la bolsita es de un tamaño para ajustarse cómodamente en un bolsillo, cartera o bolso. La bolsita puede venderse por separado o como una colección de dos o más bolsitas.

La presente invención también proporciona kits, donde dichos kits incluyen al menos uno o más, por ejemplo, un gran número de bolsitas, tal como se describió anteriormente. Las bolsitas en los kits pueden estar presentes en un paquete. Los kits también incluyen generalmente instrucciones de cómo utilizar las composiciones.

Un procedimiento para preparar una composición como se describió anteriormente puede llevarse a cabo según técnicas convencionales bien conocidas por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, la presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica oral, no efervescente, sólida que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable para conferir un valor de pH que oscila entre 9 y 9,5 a una solución líquida de dicha composición, comprendiendo dicho procedimiento:

- (i) mezclar una cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de ibuprofeno y una base fuerte de manera que la relación molar de sal de ibuprofeno a una base fuerte puede oscilar entre 1:0,01 y 1:0,8, preferentemente entre 1:0,5 y 1:0,8;
- (ii) preparar una composición oral sólida mediante la adición de, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables;
- (iii) llenar dicha composición oral sólida en una bolsita; y, si se desea,
- (iv) insertar uno o más bolsitas en un paquete.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para evitar la irritación sensorial a la cavidad bucal producida por una sal de ibuprofeno seleccionado de entre el grupo que consiste en sales de L-arginina, L-lisina, sodio y potasio de ibuprofeno cuando se ingieren en una solución oral farmacéutica líquida no efervescente de la misma, comprendiendo dicho procedimiento mezclar dicha sal de ibuprofeno con una base fuerte seleccionada de entre el grupo que consiste en un carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo, carbonato sódico o potásico; un hidróxido de metal alcalino tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico; un fosfato tribásico de metal tal como, por ejemplo, fosfato tribásico de sodio y de potasio en una proporción molar de 1:0,01 a 1:0,8, preferentemente de 1:0,5 a 1:0,8, con respecto a la sal de ibuprofeno, disolviendo antes dicha sal de ibuprofeno en un líquido adecuado para dilución, preferentemente una solución acuosa, más preferentemente agua potable.

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención sin limitarla, se proporcionan a continuación los siguientes ejemplos.

Estos ejemplos son significativos para demostrar que, para conseguir la eliminación de la irritación de garganta normalmente caracterizada como una picadura, picor u hormigueo asociado a una sal de ibuprofeno, especialmente cuando la sal contiene el equivalente a ibuprofeno en dosis altas en una preparación líquida, es de importancia primordial para alcanzar un pH que oscila entre 9,0 y 9,5 en la solución, independientemente de las moléculas presentes en la solución, por ejemplo, carbonato, sodio, potasio, arginina, lisina u otro.

Ejemplo 1

Se preparó una composición farmacéutica, sólida, no efervescente, mezclando juntos todos los componentes enumerados en la siguiente tabla y llenándolos en bolsitas de dosis unitarias.

Componente	mg	% p/p
Sal de L-arginina de ibuprofeno	1105 (equivalente a 600 mg de ibuprofeno)	38,9
Carbonato sódico	230	7,7
Sacarosa	1309	44,1
Aspartamo	47	1,6
Sacarina sódica	47	1,6
Aromatizante de limón	180	6,1
total	2968	100,0

La solución acuosa obtenida disolviendo 2968 g de la mezcla resultante en 50 ml de agua potable a temperatura ambiente por agitación manual tiene pH = 9,21 medido con pHmetro Mettler Toledo modelo MA235.

5 La solución obtenida fue probada por un grupo de 5 personas que bebieron la solución para evaluar el efecto sobre la irritación de la cavidad bucal.

El procedimiento de evaluación necesitó en orden:

- 10
- 1) mantener en la boca 10 ml de agua potable durante 10 segundos, seguido de un trago de agua,
 - 2) mantener en la boca 10 ml de solución de fármaco durante 10 segundos, seguido de su deglución.

15 Se pidió al especialista que informara de la sensación instantánea de irritación de garganta después de la administración y después de 5 minutos.

Ningún especialista experimentó irritación en la garganta o en la boca lo que demuestra la eficacia de la composición según la presente invención.

20 **Ejemplo 2**

Se preparó una composición farmacéutica, sólida, no efervescente, mezclando todos los componentes enumerados en la siguiente tabla y llenándolos en bolsitas de dosis unitarias.

Componente	mg	% p/p
Sal de L-arginina de ibuprofeno	1105 (equivalente a 600 mg de ibuprofeno)	43,0
Hidróxido sódico	68	2,5
Sacarosa	1285	47,8
Frutas del bosque	180	6,7
total	2688	100,0

25 La solución acuosa obtenida disolviendo 2,688 g de la mezcla resultante en 50 ml de agua potable a temperatura ambiente por agitación manual tiene pH = 9,23 medido con el pHmetro Mettler Toledo modelo MA235.

30 La solución obtenida fue probada por un grupo de 5 personas que bebieron la solución para evaluar el efecto sobre la irritación de la cavidad bucal siguiendo el mismo procedimiento indicado en el ejemplo 1.

Ningún especialista experimentó irritación en la garganta o en la boca.

35 **Ejemplo 3**

Se preparó una composición farmacéutica, sólida, no efervescente, mezclando todos los componentes enumerados en la siguiente tabla y llenándolos en bolsitas de dosis unitarias.

Componente	mg	% p/p
Sal sódica de ibuprofeno	664 (equivalente a 600 mg de ibuprofeno)	31,0
Carbonato sódico	10	0,5
Sacarosa	1285	60,1
Aromatizante de naranja	180	8,4
total	2139	100,0

40 La solución acuosa obtenida disolviendo 2139 g de la mezcla resultante en 50 ml de agua potable a temperatura ambiente por agitación manual tiene pH = 9,21 medido con pHmetro Mettler Toledo modelo MA235.

La solución obtenida fue probada por un grupo de 4 personas que bebieron la solución para evaluar el efecto sobre la irritación de la cavidad bucal siguiendo el mismo procedimiento indicado en el ejemplo 1.

45 Ningún especialista experimentó irritación en la garganta o en la boca.

Ejemplo de referencia 4

50 Se preparó una composición farmacéutica, sólida, no efervescente, mezclando todos los componentes enumerados en la siguiente tabla y llenándolos en bolsitas de dosis unitarias.

ES 2 519 592 T3

Componente	mg	% p/p
Sal sódica de ibuprofeno	664 (equivalente a 600 mg de ibuprofeno)	31,2
Sacarosa	1285	60,3
Aromatizante de albaricoque	180	8,5
total	2129	100,0

La solución acuosa obtenida disolviendo 2129 g de la mezcla resultante en 50 ml de agua potable a temperatura ambiente por agitación manual tiene pH = 7,93 medido con pHmetro Mettler Toledo modelo MA235.

5 La solución obtenida fue probada por un grupo de 5 personas que bebieron la solución para evaluar el efecto sobre la irritación de la cavidad bucal siguiendo el mismo procedimiento indicado en el ejemplo 1.

10 Todos los especialistas experimentaron intensa irritación en la garganta similar al ejemplo 4, esta sensación aparece en el momento de tomarlo y se mantiene durante un período prolongado.

Ejemplo de referencia 5

15 Se preparó una composición farmacéutica, sólida, no efervescente, mezclando juntos todos los componentes enumerados en la siguiente tabla y llenándolos en bolsitas de dosis unitarias. Se añadió la base débil bicarbonato sódico en lugar de la base fuerte carbonato sódico.

Componente	mg	% p/p
Sal de L-arginina de ibuprofeno	1105 (equivalente a 600 mg de ibuprofeno)	41,7
Bicarbonato sódico	183 (los mismos moles de carbonato sódico del Ejemplo 1)	6,6
Sacarosa	1253	45,2
Frutas del bosque	180	6,5
total	2771	100,0

20 La solución acuosa obtenida disolviendo 2771 g de la mezcla resultante en 50 ml de agua potable a temperatura ambiente por agitación manual tiene un pH = 8,01 medido con pHmetro Mettler Toledo modelo MA235.

La solución obtenida fue probada por un grupo de 3 personas que bebieron la solución para evaluar el efecto sobre la irritación de la cavidad bucal siguiendo el mismo procedimiento indicado en el ejemplo 1.

25 Todos los especialistas experimentaron intensa irritación en la garganta, que aparece en el momento de tomarlo y se mantiene durante un período prolongado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición sólida, no efervescente, farmacéutica, que comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable en una relación molar de 1:0,01 a 1:0,8, en la que dicha cantidad farmacéuticamente eficaz de sal de ibuprofeno es de 100 mg a 800 mg expresada como cantidad equivalente de ibuprofeno, siendo dicha composición tal que, cuando se disuelve en agua potable con un volumen de 25 ml a 100 ml, confiere un valor de pH comprendido entre 9,0 y 9,5 a la solución obtenida.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la sal de ibuprofeno y la base fuerte farmacéuticamente aceptable se encuentra en una relación molar de 1:0,5 a 1:0,8.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el valor de pH es 9,2.
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de ibuprofeno se selecciona de entre sal de ibuprofeno de L-arginina, L-lisina, sodio y potasio.
5. Composición según la reivindicación 4, en la que la sal de ibuprofeno es L-arginina de ibuprofeno.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la base fuerte se selecciona de entre un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino y un fosfato tribásico de metal.
7. Composición según la reivindicación 6, en la que el carbonato de metal alcalino es carbonato sódico.
- 25 8. Composición según la reivindicación 6, en la que el hidróxido de metal alcalino es el hidróxido sódico.
9. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que la composición está en forma de polvo contenido adecuadamente en bolsitas.
- 30 10. Composición según la reivindicación 9, en la que la bolsita contiene una sal de ibuprofeno en una cantidad equivalente a una dosis unitaria oral convencional de ibuprofeno.
11. Composición según la reivindicación 10, en la que la dosis unitaria oral convencional de ibuprofeno es igual a 400 mg, 600 mg u 800 mg.
- 35 12. Utilización de una composición según la reivindicación 1, para la preparación de una solución acuosa que presenta un valor de pH comprendido entre 9 y 9,5, en la que dicha composición es soluble en agua potable que presenta un volumen de 25 ml a 100 ml.
- 40 13. Utilización según la reivindicación 12, en la que el agua potable presenta un volumen de 50 ml.
14. Formulación líquida no irritante que puede obtenerse disolviendo la composición según la reivindicación 1 en agua potable, que presenta un volumen de 25 ml a 100 ml.
- 45 15. Formulación líquida no irritante para su utilización en la evitación de la irritación sensorial a la cavidad bucal producida por una sal de ibuprofeno seleccionada de entre el grupo que consiste en sales de ibuprofeno de L-arginina, L-lisina, sodio y potasio cuando se ingiere en una solución oral farmacéutica líquida no efervescente de la misma, siendo dicha formulación líquida no irritante obtenida: mezclando conjuntamente una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicha sal de ibuprofeno con una base fuerte farmacéuticamente aceptable seleccionada de entre el grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico; hidróxido sódico, hidróxido potásico; fosfato tribásico de sodio y fosfato tribásico de potasio en una relación molar de 1:0,01 a 1:0,8, con respecto a la sal de ibuprofeno antes de disolver y disolver a continuación la mezcla resultante en agua potable.
- 50 16. Formulación líquida no irritante según la reivindicación 15 en la que el agua potable presenta un volumen de 25 ml a 100 ml.
- 55 17. Formulación líquida no irritante para su utilización en la eliminación de la sensación de irritación desagradable de la cavidad bucal que sigue habitualmente a la ingestión de una sal de ibuprofeno como una solución líquida, obteniéndose dicha formulación líquida por disolución de una composición según la reivindicación 1 en agua potable que presenta un volumen de 25 ml a 100 ml.
- 60 18. Procedimiento de preparación de una composición oral sólida, no efervescente, farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de ibuprofeno y una base fuerte farmacéuticamente aceptable para conferir un valor de pH comprendido entre 9 y 9,5 a una solución en agua potable de dicha composición, que presenta un volumen de 25 ml a 100 ml, comprendiendo dicho procedimiento:
- 65

- 5 (i) mezclar conjuntamente una cantidad farmacéuticamente aceptable de una sal de ibuprofeno y una base fuerte de manera que la relación molar de la sal de ibuprofeno a una base fuerte puede estar comprendida entre 1:0,01 y 1:0,8, en el que dicha cantidad farmacéuticamente aceptable de sal de ibuprofeno es de 100 mg a 800 mg expresada como cantidad equivalente de ibuprofeno;
- (ii) preparar una composición oral sólida añadiendo excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- (iii) llenar una bolsita con dicha composición oral sólida.
- 10 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho procedimiento comprende una etapa (iv) adicional después de la etapa (iii), y en el que dicha etapa (iv) adicional comprende insertar una o más de dichas bolsitas en un paquete.
- 15 20. Composición sólida no efervescente farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una mezcla de una cantidad farmacéuticamente eficaz de sal de L-arginina de ibuprofeno, y carbonato sódico o hidróxido sódico en una relación molar de 1:0,5 a 1:0,8.