

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 988**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2006 E 06707853 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 1850834**

54 Título: **Comprimidos recubiertos que contienen lisinato de ibuprofeno**

30 Prioridad:

**09.02.2005 EP 05002682**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.12.2014**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (50.0%)  
Binger Strasse 173  
55218 Ingelheim am Rhein, DE y  
DR. R. PFLEGER GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ANSCHÜTZ, SERGEJ;  
SCHNEIDER, ROLAND;  
JUNG, GERD y  
SCHAUPP, ALBERT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 523 988 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**

Comprimidos recubiertos que contienen lisinato de ibuprofeno

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## 1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere a comprimidos recubiertos que contienen lisinato de ibuprofeno, dotados de estabilidad y biodisponibilidad mejoradas y una mayor aceptación ("compliance") por parte del paciente, así como al uso de estos comprimidos recubiertos para preparar un medicamento para el tratamiento de dolores agudos y/o crónicos.

## 2. ESTADO DE LA TÉCNICA

15 La solicitud de patente británica GB 1 471 910 describe el lisinato de ibuprofeno como una forma hidrosoluble de ibuprofeno, con una acción terapéutica mejorada. La solicitud de patente europea EP 0 172 014 propone formulaciones de ibuprofeno con un elevado contenido en ibuprofeno, que contienen como vehículo 1 hasta 15% en peso de croscarmelosa sódica. En la solicitud de patente europea EP 0 411 952 se describen comprimidos masticables con una liberación más rápida del principio activo, en los que el principio activo, en especial ibuprofeno, se encuentra  
20 contenido en forma de gránulos comprimidos, que han sido granulados con polivinilpirrolidona y laurilsulfato sódico. La solicitud de patente europea EP 0 505 180 propone un comprimido exento de dispersantes, con un contenido en lisinato de ibuprofeno mayor de 90% en peso.

25 El documento WO 97/30699 da a conocer comprimidos de ibuprofeno de rápida descomposición.

El preparado conocido Dolormin® es un comprimido recubierto, compuesto por lisinato de ibuprofeno, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (povidona), estearato de magnesio, dióxido de titanio, hipromelosa e hidroxipropilcelulosa.

30 En este caso, la polivinilpirrolidona (povidona) actúa como aglutinante seco. Esta sustancia, sin embargo, es ligeramente higroscópica y da lugar a que las correspondientes mezclas para comprimidos tiendan a la adhesión entre sí durante la compresión, sobre todo en condiciones de elevada humedad del aire, lo que puede conducir a la aparición de considerables inconvenientes durante el proceso de producción (por ejemplo, adhesión a los instrumentos). Adicionalmente, la povidona, en función de la composición global del producto, interactúa con otras sustancias, y se  
35 pueden producir, por ejemplo, decoloraciones.

Si se utilizan cantidades mayores en las formulaciones de comprimidos, no cabe excluir un efecto retardante del tiempo de desintegración de la forma de administración, causado por la buena solubilidad en agua de la sustancia, en función de la composición global.

40 La presente invención tuvo como misión poner a disposición un comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, que exhibe una eficacia terapéutica comparable o superior a la de Dolormin®, evitando los inconvenientes anteriormente mencionados.

## 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que mediante el uso de una determinada combinación de vehículos en el núcleo del comprimido se puede renunciar al empleo del aglutinante seco povidona, con lo cual se evitan los inconvenientes a los que ésta se encuentra asociada, conservando o, incluso, mejorando, a la vez, las favorables  
50 propiedades terapéuticas.

Objeto de la invención es, por lo tanto, un comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, en el que el núcleo del comprimido está constituido por los siguientes componentes:

- (a) 80,0-85,0% en peso de lisinato de ibuprofeno racémico (R/S),
- 55 (b) 12,5-17,5% en peso de celulosa microcristalina,
- (c) 0,1-1,0% en peso de SiO<sub>2</sub> altamente disperso, y
- (d) 0,75-1,5% en peso de estearato de magnesio.

60 Un objeto adicional de la invención es el uso de este comprimido recubierto que contiene ibuprofeno para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolores agudos y/o crónicos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65 La expresión lisinato de ibuprofeno significa, tanto en lo precedente como en lo sucesivo, la sal lisina del ácido (±)-2-(p-isobutilfenil)-propiónico, en particular en su forma monohidrato.

Preferentemente, el núcleo del comprimido está compuesto por (los datos porcentuales se refieren al núcleo del comprimido):

- (a) 83,0-84,0, en especial aproximadamente 83,4% en peso de lisinato de ibuprofeno racémico (R/S),
- (b) 14,5-15,5, en especial aproximadamente 15,0% en peso de celulosa microcristalina,
- (c) 0,3-0,4, en especial aproximadamente 0,37% en peso de SiO<sub>2</sub> altamente disperso, y
- (d) 1,0-1,4, en especial aproximadamente 1,22% en peso de estearato de magnesio.

Preferentemente, un comprimido recubierto individual contiene 342, 684 ó 1026 mg de lisinato de ibuprofeno, correspondientes a 200, 400 ó 600 mg de ibuprofeno, en particular 684 mg de lisinato de ibuprofeno, correspondientes a 400 mg de ibuprofeno.

Como celulosa microcristalina se utiliza, preferentemente, Sanaq® 102 o Vivapur® 102, una celulosa microcristalina con un grado de polimerización medio de 215-240, y una densidad (a granel) de 0,28-0,33 g/cm<sup>3</sup>, que se puede adquirir, por ejemplo, de JRS – J.Rettenmaier USA LP, Schoolcraft, MI 49087.

Como dióxido de silicio altamente disperso se utiliza, preferentemente, Aerosil® 200, un ácido silícico coloidal de elevada pureza, que se puede adquirir, por ejemplo, de Degussa AG, Weissfrauenstrasse 9, 60311 Frankfurt am Main.

La naturaleza del formador de película utilizado no es crítica en sí misma. Por lo general, se aplica una solución acuosa de un sistema de formador de película sobre los núcleos de los comprimidos. Preferentemente, se utiliza como formador de película alguno de los materiales mencionados en la siguiente Tabla 1:

TABLA 1

Marca	Ingredientes	Fabricante
Opadry® I	HPMC, PEG y pigmento	Colorcon, West Point, PA
Opadry II®	HPMC, PEG, maltodextrina y pigmento	Colorcon, West Point, PA
Klucel®	Hidroxipropilcelulosa	Hercules/Aqualon, Wilmington, DE
Natrosol®	Hidroxietilcelulosa	Hercules/Aqualon, Wilmington, DE
Kollidon®	Polivinilpirrolidona	BASF, Parsippany, NJ
Kelton®	Alginato sódico	Kelco, San Diego, CA
Gelatina farmacéutica	Gelatina	Hormel Foods Corp., Austin, MN

HPMC: hidroxipropil-metilcelulosa  
 PEG: polietilenglicol  
 Pigmento: dióxido de titanio

Una forma de realización adicional preferida de los comprimidos recubiertos según la invención es un comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, en el que la película del comprimido se preparó a partir de Opadry II®, de la compañía Colorcon.

Se prefiere en especial un comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, en el que la película del comprimido contiene 0,5 hasta 5,0, en especial 2,0 hasta 3,0% en peso de Opadry II®, referido al peso total del comprimido recubierto.

El comprimido según la invención se puede preparar por mezcla directa y compresión de los componentes, o por granulación y compresión.

La solución de película se prepara mezclando el formador de película con agua. Esta solución se puede aplicar sobre los núcleos de los comprimidos con una cuchara de recubrimiento convencional.

Las fuerzas de compresión necesarias para preparar comprimidos con las resistencias a la rotura adecuadas y, por lo tanto, con los tiempos de desintegración deseados, dependen de las formas y tamaños de los troqueles utilizados. Preferentemente, la fuerza de compresión se encuentra dentro de un intervalo de 2-20 kN. Fuerzas de compresión más elevadas pueden dar lugar a comprimidos con una liberación retardada del principio activo. Fuerzas de compresión menores pueden dar lugar a comprimidos mecánicamente inestables. Los núcleos de los comprimidos pueden tener diferentes formatos, siendo preferidas las formas redondas biplanas o biconvexas, y ovaladas o alargadas.

Los comprimidos recubiertos según la invención son apropiados para el tratamiento de estados dolorosos agudos y crónicos, en especial, de dolores de cabeza, dientes y de la menstruación, así como de la migraña. En estos casos, con la ayuda de los comprimidos recubiertos según la invención, se alcanzan muy rápidamente elevadas concentraciones en sangre y en el punto de acción, que son suficientes para combatir el dolor.

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar las formulaciones según la invención. Se le debe entender únicamente como procedimiento posible, expuesto a modo de ejemplo, sin que limite la invención en su contenido.

Ejemplo 1

Composición	mg por comprimido	Marca comercial o proveedor
Lisinato de ibuprofeno	684,000	Sanaq® 102 / Vivapur® 102 Aerosil® 200
Celulosa microcristalina 102	123,000	
Dióxido de silicio altamente disperso	3,000	
Estearato de magnesio	10,000	
Núcleo del comprimido	820,000	
Opadry® blanco	20,000	Colorcon
+ 6% de suplemento de fabricación	1,200	
Agua purificada *	152,000	
	840,000	

\*ausente en el producto terminado.

5 La compresión directa comprende la preparación de una mezcla de los componentes del núcleo de los comprimidos con una mezcladora. La mezcla se tamiza y se comprime en forma de comprimidos de cantos redondeados.

A continuación, se prepara una solución del formador de película en agua, que se aplica sobre los comprimidos.

10 En las investigaciones *in vitro* de la liberación del principio activo, los comprimidos según la invención, obtenidos de esta forma, muestran un comportamiento de liberación del principio activo comparable o, en parte, algo más rápido y regular que el de Dolormin®.

**REIVINDICACIONES**

1. Comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, caracterizado porque el núcleo del comprimido está constituido por los siguientes componentes:
- 5 (a) 80,0-85,0% en peso de lisinato de ibuprofeno racémico (R/S),  
(b) 12,5-17,5% en peso de celulosa microcristalina,  
(c) 0,1-1,0% en peso de SiO<sub>2</sub> altamente disperso, y  
(d) 0,75-1,5% en peso de estearato de magnesio,
- 10 en donde los datos porcentuales indicados de los respectivos componentes se refieren al peso total del comprimido recubierto.
2. Comprimido recubierto que contiene ibuprofeno según la reivindicación 1, en el que el núcleo del comprimido está constituido por los siguientes componentes (los datos porcentuales se refieren al núcleo del comprimido):
- 15 (a) 83,0-84,0% en peso de lisinato de ibuprofeno racémico (R/S),  
(b) 14,5-15,5% en peso de celulosa microcristalina,  
(c) 0,3-0,4% en peso de SiO<sub>2</sub> altamente disperso, y  
(d) 1,0-1,4% en peso de estearato de magnesio.
3. Comprimido recubierto que contiene ibuprofeno según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la película de recubrimiento del comprimido se preparó con Opadry II®, componiéndose Opadry II® de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, maltodextrina y dióxido de titanio.
- 20 4. Comprimido recubierto que contiene ibuprofeno según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la fracción de la película de recubrimiento del comprimido representa 0,5 hasta 5,0% en peso, referido al peso total del comprimido recubierto.
- 25 5. Comprimido recubierto que contiene ibuprofeno según la reivindicación 4, caracterizado porque la fracción de la película de recubrimiento del comprimido representa 2,0 hasta 3,0% en peso, referido al peso total del comprimido recubierto.
- 30 6. Uso de un comprimido recubierto que contiene ibuprofeno, según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolores agudos y/o crónicos.
- 35 7. Uso según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para alcanzar rápidamente concentraciones suficientemente elevadas en sangre y en el punto de acción para combatir el dolor.