

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 258**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2006** **E 12190933 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015** **EP 2559430**

54 Título: **Ibuprofeno solubilizado**

30 Prioridad:

22.03.2005 EP 05006188

23.12.2005 EP 05028321

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.09.2015

73 Titular/es:

STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel, DE

72 Inventor/es:

GRUBER, PETER y

MOHR, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ZEА CHECA, Bernabé

ES 2 546 258 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

Ibuprofeno solubilizado

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a un procedimiento para producir ibuprofeno solubilizado, en particular, granulado de ibuprofeno.

10 Antecedentes

[0002] El ibuprofeno es uno de los analgésicos utilizados más comúnmente debido a su eficacia y su alta tolerabilidad en dosis de 200 mg y 400 mg. A partir de las cantidades de ibuprofeno producidas a nivel mundial, se puede suponer un consumo de alrededor de 30 mil millones de comprimidos al año. Las formas de dosificación disponibles contienen en su mayoría ibuprofeno en la forma de ácido en vista de los costes más bajos. El ibuprofeno sin embargo tiene una solubilidad escasa y altamente dependiente del pH. Como la solubilidad aumenta solamente por encima de un pH de 6,5, el principio activo se disuelve y se absorbe solamente en el tracto intestinal, pero no en el estómago. En función de las condiciones de pH en el tracto intestinal, la absorción puede retrasarse aún más debido a razones fisiológicas. Esto se confirma por numerosos ensayos de concentración sanguínea que muestran una concentración sanguínea máxima de 1,5 a 2 horas después de la ingestión. Este retraso es una gran desventaja, ya que los pacientes al tomar un analgésico esperan un inicio rápido del efecto analgésico y tienden a aumentar innecesariamente la dosis cuando se retrasa el efecto.

[0003] Por las razones anteriores, se han realizado numerosos intentos para acelerar el inicio de la acción a través de medidas farmacéuticas, tales como la micronización del principio activo o el desarrollo de comprimidos recubiertos con película de desintegración particularmente rápida. Sin embargo, dicho intento no pudo mejorar la situación significativamente, ya que el inicio de la acción es dependiente principalmente de las condiciones de pH en el tracto intestinal. El pH en la parte superior del intestino (duodeno) se encuentra predominantemente entre 5 y 6, pero no por encima de 6,5 como sería necesario para disolver y absorber el principio activo. Por tanto, la absorción puede tener lugar solamente en partes más bajas del intestino.

[0004] Sin embargo se logró una clara mejora a través del uso de sales de ibuprofeno con buena solubilidad en agua, tales como lisinato de ibuprofeno, arginato de ibuprofeno y sal de sodio de ibuprofeno. La visible aceleración de la absorción es sorprendente, ya que las sales de ibuprofeno se liberan generalmente en condiciones ácidas en el estómago que conducen a la precipitación del ibuprofeno. La aceleración parece ser una consecuencia de la composición compleja de los jugos gástricos por la cual el ibuprofeno precipita en forma extremadamente fina que facilita la rápida disolución y resorción después del paso al duodeno. Se han publicado numerosos ensayos de concentración sanguínea con las sales anteriores y dieron consistentemente las concentraciones sanguíneas máximas de 35 a 40 minutos después de la ingestión en condiciones clínicas. Sin embargo, las sales tienen que producirse en una etapa adicional y la formación de sal aumenta el peso molecular. Como el ibuprofeno de sodio puede utilizarse solamente en forma de dihidrato, 256 mg de la sal son equivalentes a 200 mg de ibuprofeno. Para lograr la misma dosis de 200 mg de ibuprofeno, deben utilizarse 342 mg en el caso del lisinato de ibuprofeno y 370 mg en el caso del arginato de ibuprofeno. Por otra parte, la sal de sodio es aproximadamente 2,8 veces más cara y el lisinato y el arginato son aproximadamente 6 veces más caros, en comparación con los costes del ibuprofeno. La sal de potasio de ibuprofeno es extremadamente higroscópica y nunca se ha utilizado en comprimidos comerciales. En vista de los precios muy bajos de los analgésicos de ibuprofeno, los costes más altos puede ser la razón principal por la que rara vez se utilizan las sales comercialmente.

[0005] En el documento WO 89/09053 se preparan sales de metales alcalinos de ibuprofeno disolviendo una cantidad predeterminada de un bicarbonato de metal alcalino en un medio acuoso y después disolviendo una cantidad predeterminada de ibuprofeno en el medio acuoso que contiene la composición de bicarbonato. La sal de metal alcalino puede aislarse de los medios acuosos por evaporación o por un procedimiento de secado por congelación. El procedimiento desvelado produce grandes cantidades de dióxido de carbono (110 l por 1 kg de ibuprofeno) e intensa formación de espuma y la sal debe aislarse a altos costes. Además, los comprimidos desvelados tienen que producirse en un procedimiento costoso de múltiples pasos. Es evidente para la persona experta que aquellos procedimientos de fabricación muy caros no son apropiados para la producción de formas de dosificación de ibuprofeno que puedan competir con los analgésicos de ibuprofeno disponibles en el mercado.

[0006] El documento WO 94/10994 desvela una composición de polvo o comprimido que comprende una sal de ibuprofeno farmacéuticamente aceptable hidrosoluble en mezcla íntima con un par efervescente farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un componente ácido y al menos un componente de carbonato en el que el 95 % o más de la sal de ibuprofeno tiene un tamaño de cristal de 180 micrómetros a 800 micrómetros, y en el que la relación en peso del carbonato/ácido del par efervescente es de 2-6 (para minimizar la precipitación del ibuprofeno causada por la reacción de la sal con el componente ácido) de tal forma que el pH de una solución acuosa formada a partir de 1 g de la composición en 100 ml de agua purificada es mayor que 5,0. Los comprimidos ilustrados

contienen dihidrato de ibuprofeno de sodio en cantidades de solamente 6,0-14,5 % en peso. El dihidrato de ibuprofeno de sodio se prepara de una manera cara mediante disolución de 900 kg de ibuprofeno y 185,5 kg de hidróxido de sodio en 3.078 kg de alcohol desnaturalizado y aislamiento y secado de la sal.

5 **[0007]** El documento US-A-4 834 966 enseña composiciones que comprenden ibuprofeno, L-arginina y bicarbonato de sodio en una relación en peso de (33-46):(34-51):(9-29). Según la divulgación, aquellas composiciones deberán ser útiles en la preparación de composiciones solubles de granulado y permitir la
10 preparación rápida de soluciones acuosas en el momento de su uso. Los granulados desvelados en realidad contienen grandes cantidades de excipientes adicionales. Se obtienen mediante granulación de ibuprofeno y L-arginina con agua a 90 °C, posterior secado y tamización del granulado húmedo y mezcla de los componentes
15 adicionales. No se desvelan formulaciones de comprimidos. El documento US-A-6 197 336 en su lugar afirma que los inventores intentaron preparar comprimidos pero descubrieron que era imposible obtener resultados satisfactorios debido a que los comprimidos resultantes eran demasiado quebradizos y objeto de fragmentación durante la fabricación y el embalaje.

[0008] Las composiciones descritas en el documento US-A-6 197 336 para su uso en comprimidos de disolución rápida junto con excipientes comprenden ibuprofeno, de 1,1 a 1,5 moles de arginina por mol de ibuprofeno, 0,5-10 % en peso de PVP y 5-10 % en peso de un bicarbonato. Dicha composición se prepara mediante fusión del ibuprofeno en un mezclador planetario a 80 °C con agitación continua, después, adición de arginina, PVP y agua hirviendo,
20 agitación de la mezcla durante 10 minutos, enfriamiento de la masa cremosa lentamente y secado de la masa granular obtenida en un horno estático de remolino. En un método alternativo, la arginina se disuelve parcialmente en agua, después, se añaden el ibuprofeno y el PVP, la mezcla se calienta con agitación continua y la masa cremosa obtenida se seca a vacío y se tamiza. La patente establece que es posible que durante la preparación de la composición y/o los comprimidos, pueda tener lugar alguna interacción o reacción entre dos o más componentes,
25 pero no hace mención alguna acerca del grado y tipo de dicha interacción. Los comprimidos desvelados se disuelven en aproximadamente 10 minutos en una solución amortiguadora de pH de fosfato de pH 7,2 a 37 °C. Los comprimidos que contienen 200 mg de ibuprofeno pesan 600 mg lo cual es bastante grande para dicha dosis; los comprimidos que contienen 400 mg de ibuprofeno pesan 980 mg que difícilmente pueden tragarse. Además, la gran cantidad de arginina cara requerida aumenta significativamente los costes.

[0009] El documento EP 0 478 838 A1 enseña preparaciones que contienen ibuprofeno y excipientes convencionales que se caracterizan por que contienen la sal de calcio de ibuprofeno. Las preparaciones también pueden contener preferentemente la sal de sodio, potasio o amonio de ibuprofeno o ibuprofeno en forma de ácido. Las preparaciones se obtienen mediante tratamiento del ibuprofeno con una solución o suspensión de óxido de calcio, hidróxido de calcio o carbonato de calcio, granulación de la mezcla y secado del producto obtenido. Los
35 excipientes pueden añadirse antes o después de la granulación. Se desvela que la sal de calcio de ibuprofeno mejora las propiedades para la fabricación de comprimidos, pero tiene también una mala solubilidad y por tanto no es adecuada para producir comprimidos que permitan un aumento rápido de la concentración sanguínea y el inicio de la acción rápido.

[0010] El documento WO 89/07439 enseña un procedimiento para regular la velocidad de absorción de fármacos que comprende un derivado de ácido carboxílico que se caracteriza por que el agente que regula la velocidad de absorción comprende un compuesto alcalino seleccionado entre $Mg(OH)_2$, MgO y $Al(OH)_3$ y una mezcla de estos compuestos. El ejemplo 11 describe un comprimido que tiene un peso de comprimido de 700 mg y que contiene
45 200 mg de ibuprofeno, 200 mg de óxido de magnesio y varios excipientes adicionales.

[0011] El documento WO 02/083105 desvela una composición que contiene un FAINE, preferentemente ibuprofeno, un agente de disgregación y de disolución, tal como un bicarbonato y un agente anti-precipitación. El documento establece que se cree que el bicarbonato aumenta la solubilidad mediante la promoción de la formación de una sal y que el bicarbonato incorporado comienza a reaccionar con el ibuprofeno. En el procedimiento más preferido, el ibuprofeno, por tanto, se mezcla con un bicarbonato en condiciones no acuosas. El perfil de disolución de una mezcla de ibuprofeno y bicarbonato de sodio (1:1 en base molar) incluido en el documento muestra solamente, en comparación con el ibuprofeno, una mejora muy débil del ibuprofeno disuelto en una solución de ácido clorhídrico 0,1 molar después de una hora (15 % en lugar del 10 % del ibuprofeno disuelto).
55

[0012] En el documento WO 97/30699, se desvela una forma de dosificación comprimida no efervescente sólida que comprende un medicamento de ibuprofeno y un vehículo que comprende un componente de carga compresible combinado con un componente disgregante en la que el medicamento de ibuprofeno está presente en una medida del 35 % o más en peso de la forma de dosificación, caracterizada por que el vehículo incluye un carbonato o
60 bicarbonato de metal alcalino en una cantidad de manera que la forma de dosificación tiene una resistencia al aplastamiento en el intervalo de 6,5-15 Kp y un tiempo de desintegración menor de 10 minutos, a condición de que el medicamento de ibuprofeno no contenga una sal de calcio de ibuprofeno en combinación con una sal de metal alcalino de ibuprofeno. En todos los ejemplos, el medicamento de ibuprofeno es dihidrato de ibuprofeno de sodio o lisinato de ibuprofeno. La preparación de las sales no se desvela. Se desvela que la sal de sodio es particularmente
65 difícil de comprimir o pre-granular. Preferentemente no se añade ningún líquido, tal como agua, a la formulación en

ninguna etapa opcional de pre-granulación previa a la compresión. El carbonato o bicarbonato se usa para mejorar la compresibilidad; las cantidades utilizadas son por lo general demasiado bajas para mejorar significativamente la disolución mientras que cantidades más altas de carbonato, tal como en el ejemplo 3 hacen la formulación extremadamente alcalina lo cual puede causar lesiones significativas en el esófago.

5

[0013] El documento WO 2004/035024 enseña un comprimido no efervescente para la administración oral de ibuprofeno de sodio que comprende un núcleo de comprimido y, si se desea, un recubrimiento de azúcar o pelicular sobre el núcleo del comprimido, en el que el núcleo del comprimido consiste en hidrato de ibuprofeno de sodio del 50 al 100 % en peso y en un componente de material auxiliar del 50 al 0 % en peso, según el peso del núcleo del comprimido y no contiene ningún lubricante ni ningún disgregante, teniendo el hidrato de ibuprofeno de sodio un contenido de agua del 8 al 16 % en peso del hidrato. El componente de material auxiliar comprende preferentemente materiales auxiliares básicos y/o cargas, de neutras a débilmente ácidas, que mejoren la compresibilidad. Antes de la compresión, el hidrato de ibuprofeno de sodio se granula preferentemente en forma seca, opcionalmente junto con el material auxiliar o una parte del material auxiliar. Se utilizó dihidrato de ibuprofeno de sodio convencionalmente preparado que es aproximadamente 3 veces más caro que la forma de ácido.

[0014] En las patentes de los EE.UU. 5.741.519 y 6.322.816 B1 se describen soluciones sólidas de ibuprofeno, que se producen por medio de una extrusora. Las patentes se ocupan de la producción de composiciones de ibuprofeno en la forma de una solución sólida del ibuprofeno en una matriz de polímero y de las composiciones de ibuprofeno producidas mediante este procedimiento. La expresión "solución sólida" es conocida por el experto (véase Chiou y Riegelmann, *J. Pharm Sci* 60 (9), (1971) 1281-1301) y significa que un principio activo se disuelve en una masa polimérica fundida a temperaturas elevadas de 100 °C y superiores. En la patente de los EE.UU. 6.322.816B1, por tanto, se describen también ejemplos en los que la proporción de polímero hidrosoluble es del 41-67 %. Así, la mejora de la solubilidad del ibuprofeno ligeramente soluble se consigue a través de la disolución del principio activo en una matriz de polímero hidrosoluble y no a través de una solubilización con adyuvantes alcalinos. Se excluye resolver el problema de la baja solubilidad mediante la conversión del ibuprofeno en compuestos de sales altamente hidrosolubles, porque, por ejemplo, el ibuprofeno de sodio es higroscópico y solamente puede comprimirse mal (véase 1, línea 22-25). La gran cantidad de matriz polimérica hidrosoluble necesaria eleva los costes de producción significativamente debido al alto coste de los polímeros. Los comprimidos de ibuprofeno de 200 mg descritos tienen un peso de comprimido inaceptable de aproximadamente 800 mg. Además de los polímeros hidrosolubles, la matriz adyuvante comprende carbonatos.

[0015] Una granulación en lecho fluido de ibuprofeno con la ayuda de una solución aglutinante acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa se describe en la patente WO 00/27368. El hidrogenocarbonato de sodio ayuda al procedimiento de disolución del ibuprofeno en agua, pero en las condiciones de producción descritas y en la cantidad descrita de hidrogenocarbonato de sodio no es capaz de transformar el ibuprofeno en su sal de sodio.

[0016] La patente de los EE.UU. 5.262.179 desvela composiciones hidrosolubles no efervescentes de sales de ibuprofeno hidrosolubles en las que el sabor desagradable de la sal está enmascarado por carbonatos, monohidrógenofosfatos y citratos tribásicos en solución acuosa. La enseñanza de la patente emana de sales de ibuprofeno ya existentes y no se refiere a la solubilización del ibuprofeno con adyuvantes alcalinos. Los aditivos alcalinos tienen la tarea de amortiguar el pH de una solución de una sal de ibuprofeno tan fuertemente que al beberla el pH no descienda tanto en la boca a través de la saliva que el ibuprofeno, que ya tiene una baja solubilidad a un valor de pH 5-6, re-precipite y conduzca a la irritación de la mucosa oral. En la página 3/39 se describe en detalle que los carbonatos y fosfatos de metales alcalinos no pueden utilizarse porque en cantidades de enmascaramiento potencial del sabor, la solución acuosa resultante tiene un pH inaceptablemente alto para la administración oral.

[0017] En la patente de los EE.UU. 6.171.617B1 (DE 19606151 A1) se describen granulaciones de ibuprofeno con carbonato de sodio, carbonato de potasio y otros adyuvantes básicos, en las que se utiliza en cada caso agua o mezclas de disolventes orgánicos y agua. Para obtener granulados considerablemente anhidros para comprimidos efervescentes se ha hecho patente que en condiciones de producción los lotes de producción tienen que secarse al vacío hasta 24 horas. No se describe en ninguna parte que una reacción pueda realizarse, por ejemplo, con carbonato de potasio en condiciones anhidras o que una conversión con carbonato de sodio pueda dirigirse de manera que con la conversión de 1 mol de ibuprofeno con un mol de carbonato de sodio y 2 moles de agua se obtenga una sal mixta de ibuprofeno de sodio.2H₂O/hidrogenocarbonato de sodio, que sin ningún tipo de secado pueda comprimirse inmediatamente en comprimidos. En contraste, la utilización de hidrogenocarbonato de sodio en realidad no demuestra ser de ningún valor en absoluto después de todo, puesto que ya en condiciones de 60 °C, el hidrogenocarbonato de sodio se desintegra térmicamente con formación de agua, CO₂ y carbonato de sodio. Tampoco se describe que la utilización de dos adyuvantes básicos mejore claramente las propiedades físico-técnicas de los granulados de ibuprofeno solubilizados resultantes, tales como, disolución, propiedades de compresión.

[0018] Además se ha hecho evidente a partir de la aplicación del ejemplo 1 de esta patente de los EE.UU. en condiciones de producción que el hidrogenocarbonato de sodio se desintegra de manera totalmente incontrolada

formando dióxido de carbono y agua, y carbonato de sodio, y que no puede obtenerse ningún producto uniforme. En las condiciones del ejemplo 2, el secado tiene que tener lugar a temperaturas por debajo de 60 °C, de modo que el proceso de secado tiene una duración de 24 horas. El agua tiene que retirarse por completo, porque un ibuprofeno de sodio solubilizado que corresponde a esta patente, en presencia de ácidos, conduce a un comprimido efervescente inestable. En consecuencia, debido al tiempo de secado extremadamente largo no pueden producirse comprimidos efervescentes económicamente competitivos a partir de esta patente. Las mismas observaciones negativas se hicieron acerca de la conversión correspondiente al ejemplo número 3.

[0019] La patente de los EE.UU. 5.631.296 A (EP 0 607 467 A1) desvela gránulos de S(+)-ibuprofeno que contienen el 90,0-99,0 % en peso de S(+)-ibuprofeno y el 0,1-10 % en peso de un compuesto básico seleccionado entre el grupo que consiste en sales inorgánicas básicas, soluciones diluidas de hidróxidos de metales alcalinos y mezclas de los mismos. En el ejemplo 1, para 1 mol de S(+)-ibuprofeno solamente se usan 0,04 moles de carbonato de sodio. A través de esta cantidad extremadamente baja es ciertamente posible una mejora de la disolución en un tampón con un pH 7,2, en el que el ibuprofeno ya se disolvería rápidamente sin la adición de adyuvantes alcalinos, sin embargo dichas cantidades de álcalis son sustancialmente demasiado bajas para equivaler a concentraciones sanguíneas más rápidas de ibuprofeno en condiciones *in vivo*. Las cantidades nombradas son absolutamente incapaces de neutralizar cantidades apreciables de jugo gástrico, que actúa sobre la forma farmacéutica con la ingestión de un medicamento de este tipo en el estómago. La patente de los EE.UU. no tenía el objeto de proporcionar una forma farmacéutica de ibuprofeno de coste particularmente bajo con un aumento rápido de la concentración sanguínea (valor bajo de T_{máx}), sino más bien de lograr una mayor biodisponibilidad (AUC = área bajo la curva de concentración sanguínea) de los S(+)-enantiómeros eficaces mediante el uso de S(+)-ibuprofeno.

[0020] El documento EP 0 418 043 A1 enseña que el sabor desagradable de las sales de ibuprofeno hidrosolubles en solución acuosa se enmascara mediante la incorporación en la solución de una cantidad que enmascare el sabor de un bicarbonato de metal alcalino, monohidrógenofosfato de metal alcalino o citrato tribásico de metal alcalino.

[0021] El documento EP 0 667 149 A1 enseña una composición farmacéutica a base de ibuprofeno sustancialmente sin aditivos, que comprende una pluralidad de compuestos básicos y uno o más compuestos ácidos que forman un par efervescente para solubilizar el ibuprofeno, en la siguiente proporción:

2 partes en peso de ibuprofeno,
de 3,5 a 12 partes en peso de NaHCO₃,
de 3 a 9 partes en peso de KHCO₃,
de 1,7 a 3,0 partes en peso de Na₂CO₃ y
de 2,8 a 6,5 partes en peso de uno o más compuestos ácidos que forman dicho par efervescente.

[0022] La patente de los EE.UU. 5.445.827 A se refiere a preparaciones efervescentes de ibuprofeno de disolución clara y un procedimiento para su preparación. La patente no tenía el objeto de describir (la preparación de) un granulado de ibuprofeno muy hidrosoluble de una manera eficaz y barata a partir de ibuprofeno insoluble de acuerdo con la reivindicación 1, la patente se refiere exclusivamente al ibuprofeno de sodio anhidro, en el que un gran exceso de hidrogenocarbonato de sodio (19,4 mol por 1 mol ibuprofeno de sodio) se pulveriza en un lecho fluido con una solución de ibuprofeno de sodio y PVP a 100 °C. Posteriormente el carbonato de sodio se disuelve en agua y del mismo modo se pulveriza sobre el granulado. Para la granulación de 22 kilos de ibuprofeno de sodio, tienen que pulverizarse 130 kilos de agua, lo que significa que para la producción del granulado, 1 mol de ibuprofeno de sodio se trata con 72,2 moles de agua. El ibuprofeno de sodio es muy higroscópico y está presente en general como un dihidrato. Con el procedimiento descrito es, sin embargo, el dihidrato el que aparece en primer lugar. Tiene que secarse muy laboriosamente hasta obtener la forma anhidra. Este procedimiento de producción de comprimidos efervescentes de ibuprofeno no es económicamente competitivo. El ibuprofeno de sodio anhidro puede comprimirse solamente con una gran cantidad de adyuvantes, tales como los descritos en la patente de los EE.UU. y por otra parte también muestra la adherencia extrema a las herramientas de formación de comprimidos.

[0023] En la solicitud de los EE.UU. 0055107A1 se describe una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéuticamente activo y una sal de ese agente activo farmacéutico, que tiene la condición de que la composición no contenga celulosa hidrolizada en la que dicho agente activo farmacéutico es un ácido débil o base débil. Como ejemplo se nombra el ibuprofeno, que en una solución acuosa con hidróxido de potasio se neutraliza preferentemente al 50 %, de tal manera que después del secado de la solución surge una mezcla de ibuprofeno y la sal de potasio del ibuprofeno. La producción de una mezcla de ácido de ibuprofeno y sal de ibuprofeno de este tipo es muy laboriosa y tiene la desventaja de que dicha mezcla sólo contiene el 50 % de ibuprofeno solubilizado. A fin de lograr una rápida resorción del ibuprofeno es muy importante que, en presencia de jugo gástrico, el principio activo esté completamente presente en forma de sal solubilizada.

[0024] Por tanto, existe todavía una gran demanda de formas de dosificación de ibuprofeno que logren un inicio de la acción rápido, pero que pueda, sin embargo, producirse a costes que sean competitivos frente a los de las formas de dosificación que comprenden la forma de ácido del ibuprofeno.

[0025] En resumen, en ninguno de los documentos anteriores del estado de la técnica se presenta un método barato, comercialmente convincente, para la producción de granulados de ibuprofeno altamente hidrosolubles a partir de ibuprofeno de baja solubilidad. De una manera muy cara en un paso adicional se produce en primer lugar una sal de ibuprofeno a partir de ibuprofeno, o se utilizan sales de ibuprofeno muy caras, tales como, las sales de lisina y arginina, o se disuelve el ibuprofeno en la fusión de polímeros hidrosolubles caros por medio de un procedimiento de extrusión. En la mayoría de los casos, no se garantiza un inicio de la acción rápido del ibuprofeno y los costes de producción de los comprimidos, que son demasiado grandes en la mayoría de los casos, no son competitivos frente a los costes de producción de comprimidos de ibuprofeno recubiertos con película. En particular, sin embargo, en ningún caso se describen granulados de ibuprofeno solubilizados que se produzcan mediante la conversión de al menos dos adyuvantes alcalinos especialmente, en caso necesario con adición de adyuvantes altamente hidrosolubles con el ibuprofeno, ni se hace referencia a las ventajas físico-técnicas en particular, que son sorprendentes para el experto en la materia, tales como la compresibilidad de dichos compuestos de ibuprofeno solubilizados. Con la excepción del documento WO 2004/035024, ni siquiera se menciona la importancia del contenido en agua o si se refiere al anhidrato o al hidrato del ibuprofeno solubilizado.

Sumario de la invención

[0026] Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento nuevo y más económico para la producción de formas de ibuprofeno solubilizadas.

[0027] Es otro objeto de la invención proporcionar un nuevo procedimiento que facilite la producción de granulados en una forma muy eficaz para las formas de ibuprofeno solubilizadas.

[0028] Es otro objeto de la invención proporcionar nuevos granulados y otras formas de dosificación farmacéutica, especialmente formas de dosificación por vía oral, a partir de ibuprofeno, que proporcionen un aumento rápido de la concentración sanguínea y un inicio rápido de la acción analgésica.

[0029] De acuerdo con estos objetos, un procedimiento para producir un ibuprofeno solubilizado, preferentemente en forma de un granulado, se desvela y se reivindica de acuerdo con la reivindicación 1, con las etapas de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la base en estado esencialmente seco. La primera base es carbonato de sodio. Este procedimiento da como resultado la formación de ibuprofeno que es más procesable directamente sin secado. Además, se proporciona un nuevo granulado de ibuprofeno solubilizado obtenible mediante dicho procedimiento, así como nuevas formas de dosificación farmacéutica que comprenden dicho granulado.

Descripción detallada

[0030] Se ha descubierto sorprendentemente que un ibuprofeno solubilizado puede obtenerse directamente en una sola etapa mediante la reacción del ibuprofeno con una base en estado esencialmente seco. Por otra parte, el ibuprofeno solubilizado obtenido generalmente no necesita secarse sino que es adecuado para su uso directo o procesamiento adicional, por ejemplo, hasta obtener comprimidos. El ibuprofeno solubilizado obtenido en el procedimiento de la presente invención tiene preferentemente la forma de un granulado.

[0031] En contraste con esto, la preparación y granulación convencional del ibuprofeno de sodio o del ibuprofeno de potasio es un procedimiento de múltiples etapas que incluye por lo general la preparación de la sal en un medio acuoso por disolución del ibuprofeno y una base, la separación de los mismos, el secado y la granulación de la sal, si es posible, y el secado del granulado. Además, la granulación de estas sales es difícil de conseguir, mientras que pueden obtenerse sin dificultad granulados de ibuprofeno solubilizados procesables más directamente de acuerdo con el procedimiento de la invención.

[0032] Además, el procedimiento de la invención permite la incorporación de excipientes hidrosolubles en las mezclas de reacción, y se ha descubierto sorprendentemente que el ibuprofeno y los granulados de ibuprofeno obtenidos de esta manera, tanto en la forma de la sal de ibuprofeno de sodio puro o de sal de ibuprofeno de potasio como en la forma de mezclas físicas con excipientes altamente hidrosolubles, son superiores con relación a sus propiedades físico-tecnológicas como la fluidez y la compresión de comprimidos. Sin querer restringir el alcance de las presentes reivindicaciones, se cree que aquellas diferencias pueden ser debidas al menos en parte a la presencia de diferentes formas polimórficas y/o amorfas; donde se utiliza más de una base, también pueden formarse cristales mixtos.

[0033] Además, el procedimiento de la invención y las propiedades del granulado obtenible pueden variarse en gran medida, según se desee, en función de la selección y la combinación de las bases, la incorporación de excipientes hidrosolubles y la cantidad de agua añadida.

[0034] En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para producir ibuprofeno solubilizado, preferentemente en la forma de un granulado, que comprende las etapas de: proporcionar una mezcla que

comprende ibuprofeno sólido y una primera base y hacer reaccionar el ibuprofeno y la base en estado esencialmente seco.

[0035] La mezcla comprende preferentemente de 0,8 a 1,5 moles, preferentemente de 0,9 a 1,2 moles por mol de ibuprofeno de la primera base. Además de la primera base como se ha definido anteriormente, las mezclas pueden comprender otros compuestos básicos. Preferentemente, la cantidad total de compuestos básicos es de al menos 0,8 moles, preferentemente de 0,8 a 1,5 moles de compuestos básicos por mol de ibuprofeno. Las mezclas comprenden al menos 0,8 moles por mol de ibuprofeno de la primera base.

[0036] La cantidad de base o bases se ajusta preferentemente de tal manera que una cantidad de granulado de ibuprofeno solubilizado que corresponde a 20 mmol de ibuprofeno tenga en 100 ml de agua un valor de pH de 6 a 12 y preferentemente de 7 a 10.

[0037] En el ámbito de la presente invención, la expresión "ibuprofeno solubilizado" significa formas hidrosolubles de ibuprofeno en las que al menos parte del ibuprofeno está presente en forma de sal. A menos que se indique lo contrario, "ibuprofeno" se refiere a la forma de ácido racémica del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico. La expresión "fosfatos de sodio y de potasio tribásicos" abarca fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de fosfato de monopotasio y disodio y fosfato de dipotasio y monosodio, incluyendo los hidratos de los mismos; se prefieren el fosfato de trisodio y el fosfato de tripotasio.

[0038] El ibuprofeno y dicho uno o más compuestos básicos se hacen reaccionar en el estado seco esencialmente. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "en el estado seco esencialmente" o "en forma esencialmente seca" significa preferentemente que el procedimiento se realiza en ausencia de cantidades de agua libre que superen la cantidad necesaria para la formación de hidratos en más de 2 moles, preferentemente un mol, por mol de ibuprofeno, es decir, la mezcla comprende preferentemente agua en una cantidad que no supere la cantidad necesaria para la formación de hidratos sólidos en más de 2 moles por mol de ibuprofeno. Más preferentemente, no se añade agua libre en cantidades superiores a la cantidad necesaria para la formación de hidratos en más de 0,5 moles por 1 mol de ibuprofeno, o se añade agua libre solamente en cantidades necesarias para la formación de hidratos.

[0039] De acuerdo con la invención, la mezcla comprende menos de 2,5 moles de agua por mol de ibuprofeno, preferentemente de 0,1 a 2, más preferentemente de 0,1 a 1,2 moles de agua por mol de ibuprofeno. En otra realización preferida, el procedimiento se realiza en ausencia de más de 1 mol, preferentemente de 0,5 moles, de agua libre por mol de ibuprofeno o incluso en ausencia completa de agua libre.

[0040] El agua se añade preferentemente después de hacer reaccionar el ibuprofeno y el uno o más compuestos básicos comprendidos en la mezcla de reacción.

[0041] La adición de agua puede acelerar la reacción y/o puede convertir el ibuprofeno solubilizado en una forma hidratada menos higroscópica. En particular, los productos de reacción del ibuprofeno y una o más bases que contienen sodio generalmente forman hidratos estables que contienen hasta aproximadamente 2 moles de agua por 1 mol de ibuprofeno. El procedimiento de la presente invención tiene la ventaja de que el ibuprofeno solubilizado o el granulado de ibuprofeno obtenido es un producto sólido, seco, que no suele necesitar secarse antes de su uso o procesamiento adicional.

[0042] Por ejemplo, la reacción de 0,95 moles de hidróxido de sodio y 0,1 moles de hidróxido de potasio en presencia de 1 mol de excipiente hidrosoluble y 0,8 moles de agua da como resultado ibuprofeno solubilizado que no requiere secado adicional.

[0043] Además, si por ejemplo 1 mol de ibuprofeno se mezcla intensivamente con 0,95 moles de carbonato de sodio, 0,1 moles de carbonato de potasio, 1 mol de glicina y 0,3 moles de cloruro de potasio y se calienta a aproximadamente 50 °C, seguido de la adición de 2,1 moles de agua por 1 mol de ibuprofeno, entonces esto da un compuesto de ibuprofeno enteramente seco, de flujo libre, altamente hidrosoluble, que puede procesarse adicionalmente para obtener comprimidos.

[0044] Si se añade agua directamente después de la mezcla en seco de los componentes, la mezcla no necesita calentarse y se convierte sin problema en el granulado de ibuprofeno seco altamente hidrosoluble descrito. Si por el contrario, una mezcla de un mol de ibuprofeno se calienta con 0,9 moles de carbonato de potasio y 0,15 moles de hidróxido de potasio, se forma un granulado de ibuprofeno fino, altamente hidrosoluble, a una temperatura de aproximadamente 50-60 °C en poco tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1 hora. Si por mol de ibuprofeno se añaden con agitación 0,3 moles de agua (aproximadamente el 1,5 %), la mezcla se convierte sorprendentemente a los 20 minutos en un granulado de ibuprofeno altamente hidrosoluble. Sin embargo, la masa permanece sorprendentemente como un polvo sólido o como un granulado fino.

[0045] Además, ocasionalmente puede ser ventajoso utilizar pequeñas cantidades de un líquido de granulación no

acuoso seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄ alifáticos, tales como etanol y en particular isopropanol, acetona y mezclas de los mismos. Las cantidades utilizadas no deben superar preferentemente los 0,5 moles, y más preferentemente no superan los 25 moles, por mol de ibuprofeno, y la cantidad total de agua libre y líquido de granulación no acuoso preferentemente no superan los 2,5 moles por mol de ibuprofeno. Sin embargo, generalmente se prefiere realizar el presente procedimiento en ausencia de líquidos de granulación no acuosos. Según otra realización preferida la reacción se realiza esencialmente en ausencia de agua pero en presencia de un líquido no acuoso como se ha definido anteriormente.

[0046] En una realización adicional preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla que debe hacerse reaccionar comprende dos o más, preferentemente 3 compuestos básicos.

[0047] En aún otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla de reacción comprende al menos una base que tiene un pH de 7,5 a 10 como solución o dispersión acuosa 0,1 M. Esta base se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en citrato de trisodio, citrato de tripotasio, arginina y lisina.

[0048] En contraste, las bases utilizadas como primera base tienen un pH en solución acuosa 0,1 molar que es superior a pH 11,0.

[0049] En un procedimiento preferido adicional según la presente invención, la mezcla de reacción comprende al menos una base que contiene sodio y al menos una base que contiene potasio. La base o las bases que contienen sodio y la base o las bases que contienen potasio están presentes preferentemente en una relación molar de 1:20 a 20:1, más preferentemente de 1:9 a 9:1. Estas bases se seleccionan preferentemente a partir de bases que contienen hidróxido y bases que contienen carbonato.

[0050] La mezcla de reacción, preferentemente, también comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en cargas, aglutinantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento y agentes anti-precipitación.

[0051] Los excipientes neutros e hidrosolubles se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en cloruro de potasio, sulfato de potasio, acetato de potasio, urea, fosfato o citrato de disodio o de dipotasio, hexosas como sorbitol, xilitol y/o manitol, compuestos poliméricos, preferentemente polímeros solubles acuosos, tales como polivinilpirrolidonas no reticuladas, por ejemplo, Povidona K25 - K90, e hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, tales como palmitato de sacarosa, glicina y mezclas de los mismos. Los excipientes preferidos son glicina y/o cloruro de potasio. También se prefiere usar glicinato de sodio o glicinato de potasio como el excipiente neutro e hidrosoluble. El glicinato de sodio o el glicinato de potasio pueden prepararse *in situ* mediante la reacción de glicina con una base de sodio y/o potasio adecuada.

[0052] En general, se prefiere que la mezcla de reacción comprenda del 1 al 20 %, preferentemente del 1 al 15 %, más preferentemente del 1 al 9 % y lo más preferentemente del 4 al 7 % en peso de compuestos poliméricos. Según otra realización preferida, la mezcla comprende del 0 al 4 % en peso y aún más preferentemente del 0 al 3 % en peso de compuestos poliméricos. En particular, la mezcla de reacción comprende del 0 al 9 % en peso, preferentemente del 1 al 9 % en peso de polivinilpirrolidona. Estos y otros porcentajes en peso tal como se especifican en el presente documento se basan en el peso total de la mezcla si no se indica lo contrario.

[0053] La reacción puede realizarse ventajosamente a una temperatura de 20 a 95 °C, preferentemente de 20 a 85 °C, más preferentemente 20 a 65 °C, pero las temperaturas más altas también son útiles. El procedimiento de acuerdo con la presente invención es por lo general de ligeramente a fuertemente exotérmico. A veces puede ser útil calentar la mezcla de reacción, por ejemplo, a aproximadamente 35-50 °C para iniciar o acelerar la reacción. Cuando se utilizan hidróxidos o mezcla de hidróxidos, sin embargo, el enfriamiento puede ser más bien necesario o deseable, especialmente en el caso de lotes grandes.

[0054] El procedimiento de acuerdo con la presente invención puede, sorprendentemente, realizarse en dispositivos convencionales cualesquiera utilizados en la fabricación de formas de dosificación farmacéutica orales. En casos particularmente simples, donde no se requiere ningún tipo de calentamiento ni enfriamiento, el ibuprofeno y la base (o bases) se colocan en un recipiente de mezcla convencional y se mezcla hasta que se obtiene el granulado deseado. Por ejemplo, si el ibuprofeno se mezcla intensivamente con 0,4 moles de carbonato de sodio, 0,8 moles de carbonato de potasio y 0,3 moles de agua, la temperatura de la mezcla de reacción aumenta a aproximadamente 40 °C y la solubilización del ibuprofeno se completa en aproximadamente 30 minutos. No es necesario secar del ibuprofeno solubilizado.

[0055] Dicho recipiente de mezcla puede comprender medios para enfriar y/o calentar la mezcla en dicho recipiente con el fin de controlar sencillamente la reacción del ibuprofeno con los compuestos básicos. Preferentemente, el recipiente de mezcla está provisto de rodete y cuchilla.

[0056] Como alternativa, la mezcla de ibuprofeno, base o bases y excipientes opcionales puede tratarse primero en un recipiente de mezcla, que puede estar provisto preferentemente de rodete y cuchilla y después el ibuprofeno ya solubilizado se trata en mayor grado en un granulador de lecho fluido con el fin de agrandar la estructura del granulado.

5

[0057] Por ejemplo, se agitan 0,4 moles de hidróxido de sodio, 0,4 moles de carbonato de sodio, 0,3 moles de fosfato de tripotasio, 0,8 moles de glicina y 1,8 moles de agua durante 10 minutos. Pueden añadirse 1 mol de ibuprofeno y povidona K25 al 5 % (p/p) en un recipiente de mezcla y toda la mezcla se trata con el rodete y la cuchilla durante aproximadamente una hora. La mezcla permanece siempre seca y fluida. Después de una hora, la solubilización se completa y la cantidad del granulado obtenido que corresponde a 400 mg de ibuprofeno se disuelve de forma clara en agua en menos de 30 segundos. El granulado puede transferirse a un granulador de lecho fluido y tratarse, por ejemplo, con una solución acuosa de povidona K90 al 7 % (p/p) para dar un granulado más grueso, que después puede comprimirse de forma particularmente fácil en núcleos de comprimidos.

[0058] Un método adecuado adicional comprende la compactación de la mezcla de ibuprofeno, base o bases y excipientes opcionales.

[0059] Según una realización preferida de la invención, la mezcla se tritura después de la reacción con el fin de obtener un granulado. La mezcla compactada puede triturarse en una manera conocida *per se*, para dar el granulado deseado. La compactación puede efectuarse con compactadores convencionales, por ejemplo, un compactador de rodillos (compactador en seco) o por compresión en comprimidos (precompresión). Los compactados o comprimidos pueden dividirse en un tamiz adecuado, por ejemplo un tamiz giratorio. Ha resultado completamente sorprendente para una persona experta en la materia, que, por ejemplo durante la compactación de 1 mol de ibuprofeno con 1,05 moles de carbonato de potasio el estrés mecánico que ocurre con la compactación y el calor producido de esta manera son suficientes para obtener un granulado de ibuprofeno solubilizado completamente seco que es completamente hidrosoluble.

[0060] El granulado de ibuprofeno solubilizado obtenido por el procedimiento como se ha descrito tiene características estructurales ventajosas. En particular se prefiere un granulado de ibuprofeno solubilizado que comprende una sal de ibuprofeno de sodio y de potasio mixta.

[0061] También se prefiere un granulado de ibuprofeno solubilizado como el que se obtiene cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 65 °C en una mezcla con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles de carbonato de sodio; una polivinilpirrolidona no reticulada aproximadamente al 10 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno; laurilsulfato de sodio aproximadamente al 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno y hasta 0,3 moles máximo de agua, preferentemente sin ningún agua.

[0062] También se prefiere un granulado de ibuprofeno solubilizado como el que se obtiene cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 65 °C en una mezcla con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles de carbonato de sodio; una polivinilpirrolidona no reticulada aproximadamente al 5 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno; palmitato de sacarosa aproximadamente al 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno y hasta 0,3 moles máximo de agua, preferentemente sin ningún agua.

[0063] También se desvela una composición farmacéutica que comprende un ibuprofeno solubilizado o un granulado de ibuprofeno solubilizado preparado mediante el procedimiento de la presente invención. Esta composición farmacéutica también puede comprender, además del ibuprofeno solubilizado o del granulado de ibuprofeno, un compuesto básico que se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio y/o de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfatos tribásicos de sodio y potasio, y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son habituales en las composiciones a base de ibuprofeno. La composición farmacéutica es preferentemente una forma de dosificación farmacéutica, tal como un comprimido, comprimido recubierto con película, gragea, sobre o cápsula. Las obleas o las cápsulas se rellenan con ibuprofeno solubilizado o granulado de ibuprofeno opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente.

55

[0064] El hidrogenocarbonato de potasio y el hidrogenocarbonato de sodio deben añadirse después del procedimiento de solubilización, por ejemplo, a la mezcla final para los comprimidos. El uso de hidrogenocarbonatos y en particular de hidrogenocarbonato de sodio como adyuvante en la fabricación del granulado de ibuprofeno solubilizado según la presente invención generalmente no se prefiere ya que se desintegran térmicamente formando de ese modo carbonato de sodio, CO₂ y agua.

60

[0065] También se ha descubierto sorprendentemente que el ibuprofeno solubilizado y los granulados de ibuprofeno obtenibles de acuerdo con el procedimiento de la invención proporcionan un rápido aumento de la concentración sanguínea y un inicio de acción rápido que es al menos tan rápido o incluso más rápido que el conseguido con las sales de ibuprofeno obtenidas convencionalmente. Además, se ha descubierto que los

65

granulados son superiores en varias propiedades adicionales, tales como solubilidad en agua, velocidad de disolución, estabilidad de soluciones sobresaturadas, biodisponibilidad, compresibilidad, fluidez, dureza de los comprimidos preparados a partir de los mismos, etc., en función del granulado en particular, y que pueden procesarse para obtener formas de dosificación adecuadas que tengan propiedades mejoradas.

[0066] En una realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, dicho recipiente de mezcla es una extrusora; el procedimiento se realiza preferentemente de forma continua. Según una variante particularmente preferida del procedimiento según la invención, dicho procedimiento se realiza en un extrusor-granulador.

[0067] El procedimiento es preferentemente un procedimiento continuo. Los extrusores-granuladores convencionales, preferentemente una extrusora de doble husillo comprende uno o varios alimentadores gravimétricos para el principio activo, los componentes alcalinos y los excipientes hidrosolubles, un barril (cilindro), tornillos, ejes roscados, un sistema calentador/enfriador del barril, troqueles de salida y a veces un cortador del extrudado. El extrusor-granulador proporciona una variación libre de la presión de la composición y de la temperatura de moldeo a través de la elección de la geometría del tornillo, de la velocidad rotacional y de los elementos de tornillo que se montan en los ejes roscados. Si es necesario, el barril puede usarse en una variedad de combinaciones de longitud según el uso previsto y su temperatura también puede controlarse según se desee.

[0068] En función de la velocidad de rotación de los tornillos, el tiempo medio de permanencia del material en la extrusora - granulador es de aproximadamente 30 a 120 segundos. El material se descarga normalmente a través de un troquel de salida con un diámetro de 0,5 mm a varios centímetros. Es preferente una descarga de la masa en forma de una cuerda cilíndrica. En función de la temperatura de la masa extruida, el material puede molerse inmediatamente o después de un tiempo de enfriamiento corto.

[0069] En función del método de producción particular utilizado, la elección de la base o bases, la temperatura, los tamaños de partícula, la presencia de excipientes, la cantidad de agua añadida etc., el tiempo de reacción puede variar generalmente de menos de unos pocos segundos a varias horas. Se prefiere el procedimiento del extrusor-granulador con el tiempo de reacción de la solubilización de aproximadamente 30 a 120 segundos. El grado de solubilización puede comprobarse de vez en cuando, por ejemplo mediante la colocación una muestra del material solubilizado correspondiente a 400 mg de ibuprofeno en aproximadamente 100 g de agua. Al comienzo de la granulación, el ibuprofeno poco soluble nada en la superficie. Al progresar la solubilización mejora la humectación de los cristales de ibuprofeno. La solubilización se completa cuando ninguna cantidad de ibuprofeno permanece sin disolver. Si el granulado no contiene excipientes poco solubles tales como cargas, se forma generalmente una solución clara después de la finalización de la solubilización.

[0070] Un procedimiento de solubilización específico según la invención puede realizarse, por ejemplo, mediante la utilización de hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, preferentemente junto con el carbonato de sodio. El procedimiento de solubilización puede acelerarse mediante la utilización de hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio o K_2CO_3 , junto con el carbonato de sodio. La reacción con hidróxidos es particularmente rápida, altamente exotérmica y produce una cantidad equimolar de agua y acelera la reacción de las bases co-presentes si está presente.

[0071] No se ha descrito previamente en el estado de la técnica ninguna reacción directa (solubilización) del ibuprofeno con hidróxido de potasio e hidróxido de sodio en forma sólida, en presencia de solamente 0-1 mol de agua por mol de ibuprofeno. El calor de neutralización generado de esta manera es tan alto que con un tamaño de lote de aproximadamente 10 kilos y agitación se generan temperaturas de ya aproximadamente 100 °C en la mezcla sin calentamiento adicional. Con lotes más grandes, la temperatura aumenta incluso tanto que la mezcla puede decolorarse y pueden formarse productos de descomposición del ibuprofeno. Con lotes de tamaños de producción, por ejemplo, de 500 kilos, debe considerarse una reacción térmica explosiva, altamente peligrosa y no controlable, que pone en peligro gravemente al personal de producción y conduciría a una desintegración total del producto. Este problema del estado de la técnica ha sido resuelto por la presente invención por primera vez, mediante el uso de una extrusora - granulador de trabajo continuo para la reacción de solubilización del ibuprofeno. Una reacción directa y controlada de ibuprofeno e hidróxidos de álcalis en estado esencialmente seco, que es proporcionada por la presente invención, no había sido contemplada previamente como una posible ruta de reacción por los expertos en la materia. El calor de neutralización emergente se desecha de acuerdo con la presente invención por ejemplo, mediante (a) el enfriamiento del barril de la extrusora y/o (b) el consumo de la energía térmica en la fusión de la red cristalina del ibuprofeno durante la extrusión.

[0072] Los componentes de la reacción, por ejemplo, la base de ibuprofeno o la mezcla de bases, agua y preferentemente adyuvantes hidrosolubles adicionales, se dosifican en la extrusora - granulador continuo preferentemente mediante el uso de alimentadores gravimétricos. El calor de solución de las bases con el agua y el calor resultante de la neutralización casi conducen a una solubilización espontánea del ibuprofeno y, en función de la refrigeración empleada, el material solubilizado se entrega como un granulado o una dispersión aún fluida, que en cuestión de segundos, a través del enfriamiento, se convierte en estado sólido.

[0073] Los adyuvantes hidrosolubles pueden dosificarse en primer lugar con el adyuvante o adyuvantes alcalinos, sin embargo también pueden dosificarse junto con el ibuprofeno en la extrusora o añadirse a la masa viscosa inmediatamente después de la solubilización térmica en la extrusora. Se prefiere la adición junto con el adyuvante o adyuvantes alcalinos antes de la dosificación del ibuprofeno. Los costes de producción del compuesto de ibuprofeno solubilizado son muy bajos debido al método de producción sorprendentemente simple y el uso de los adyuvantes más baratos. Se ahorran costes adicionales por el hecho de que el compuesto creado puede procesarse inmediatamente sin una etapa de secado, por ejemplo, para obtener núcleos de comprimidos. Pueden elegirse segmentos individuales de los tornillos de modo que se cree un granulado que está casi libre de polvo, comprimido y tiene buenas capacidades de flujo. Si la masa solubilizada se enfría en un grado inferior por medio de boquillas adecuadas, los rastros o bandas de tipo espagueti pueden extruirse con las dimensiones de por ejemplo 5 cm de ancho y 0,5 mm de altura, que se solidifican después de unos pocos segundos a través del enfriamiento por aire y posteriormente pueden molerse inmediatamente en granulados bien estructurados.

[0074] A través de la conversión del ibuprofeno preferentemente con dos o más adyuvantes alcalinos y, si es necesaria, la adición de adyuvantes hidrosolubles adicionales, se crean granulados de ibuprofeno hidrosolubles con excelentes propiedades físico-técnicas, que son muy superiores a las sales de sodio y de potasio de ibuprofeno. Si, por ejemplo, un mol de ibuprofeno se hace reaccionar con 0,95 moles de hidróxido de sodio y 0,2 moles de glicina, se crea un nuevo compuesto de ibuprofeno único que muestra cambios drásticos en la DSC, el TGA, los rayos X de polvo y el IR (véase la descripción de las figuras 1-13). Los rastros de glicina ya tienen un fuerte impacto en el termograma de la DSC. El anterior pico agudo de fusión del ibuprofeno de sodio desaparece y es visible una amplia región de fusión con un pico de aproximadamente 175 °C y un hombro a 162 °C. El calor de deshidratación requerido disminuye significativamente. Aparentemente, con la adición de glicina se forma un cristal mixto de ibuprofeno de sodio solubilizado/glicina. Está claramente demostrado por el patrón de difracción de rayos X de polvo (véase figura 8-10) que ésta no es una masa amorfa solidificada. La adición de glicina al procedimiento de extrusión condujo a 3 nuevas bandas distintas 14,6, 21,8 y 25,3° (en 2 theta) en comparación con el dihidrato de ibuprofeno de sodio. Los picos adicionales al patrón del dihidrato de ibuprofeno de sodio están marcados en la figura con una estrella. Estas nuevas bandas se compararon con difracciones como (2 theta) del ibuprofeno que potencialmente podría estar presente debido a la reacción incompleta en el procedimiento de extrusión. No se descubrió más evidencia de la presencia de ibuprofeno sin reaccionar.

[0075] La espectroscopia de IR es otro indicador excelente para demostrar que la adición de glicina tiene una fuerte influencia en la estructura cristalina del ibuprofeno solubilizado principalmente con hidróxido de sodio. En todos los extrudatos que contienen glicina eran visibles dos nuevos picos distintos en torno a 1597 cm⁻¹ y 1335 cm⁻¹ que no podían asignarse a absorciones vibracionales de los excipientes utilizados, al glicinato de sodio intermedio (que podría posiblemente formarse en el procedimiento de extrusión), al ácido de ibuprofeno o al dihidrato de ibuprofeno de sodio (véase figura 11-13).

[0076] Las diferencias en la estructura cristalográfica de los granulados de ibuprofeno solubilizado con glicina probadas a través de métodos espectroscópicos también se manifiestan claramente en las propiedades físico-técnicas. No es el sentido real de la presente invención producir ibuprofeno de sodio en una forma nueva, económicamente sustancialmente más barata, sino superar, a través de la adición de adyuvantes, las propiedades técnicas extremadamente desfavorables del ibuprofeno de sodio críticas para una producción económica de nuevas formas farmacéuticas de ibuprofeno con un rápido aumento de la concentración sanguínea. El ibuprofeno de sodio anhidro es un polvo higroscópico que debido a las propiedades de compresión extremadamente malas y a la pegajosidad extrema a las herramientas de compresión, prácticamente no es susceptible de ser procesado. Incluso a humedades relativas de aproximadamente el 25 %, la sal absorbe rápidamente 2 moles de agua con formación del dihidrato. Sin embargo, tampoco el dihidrato de ibuprofeno de sodio puede procesarse directamente para obtener comprimidos. Tiene que convertirse en primer lugar en un granulado susceptible de ser comprimido a través de la mezcla con adyuvantes, de la compactación en seco o de la granulación con agua y el secado. (Véase, por ejemplo, las solicitudes de patente mencionadas en la introducción WO 97/30699 y WO 2004/035024). Así, por ejemplo, un granulado de ibuprofeno solubilizado que tiene buenas capacidades de flujo puede producirse a partir de ibuprofeno (1 mol) que es tres veces más barato que el ibuprofeno de sodio, con un mol de hidróxido de sodio, un mol de glicina y 1,0 mol de agua por medio de una extrusora. Este granulado de ibuprofeno puede comprimirse directamente en comprimidos sin secado. Los comprimidos tienen un peso de 333 mg, contienen 200 mg de ibuprofeno y tienen un diámetro de 10,5 mm. La dureza media de los comprimidos es de 55 N, la friabilidad es menor del 0,5 % (100 rpm). El tiempo de desintegración de los comprimidos en agua es de 4,8 minutos (ensayo de desintegración según la Farmacopea Europea). Comprimidos comparables producidos a partir de dihidrato de ibuprofeno (1 mol) mezclado con 75 mg de glicina (1 mol) no son susceptibles de ser presionados en comprimidos que sean adecuados para un procedimiento de producción. La dureza alcanzable es de entre 20 y 25 N, los comprimidos muestran descascarillado y los resultados del ensayo de friabilidad son inaceptables. Por tanto, está muy claro que la incorporación directa de la glicina en la red cristalina del sodio del ibuprofeno y las propiedades cristalográficas ligadas a ello, tales como la unión algo inferior del agua al hidrato (véase fig. 4-6) mejoran las propiedades de compresión de una manera que es completamente sorprendente para la persona experta en la materia (ejemplo 16a).

- [0077]** A través de los adyuvantes adicionales adecuados añadidos durante el procedimiento de extrusión, las propiedades de compresión del granulado de ibuprofeno solubilizado pueden optimizarse adicionalmente. En este caso, en particular, los adyuvantes utilizados habitualmente en la producción de comprimidos, tales como povidona K25, cloruro de potasio, dióxido de silicio, urea, fosfatos de hidrógeno de dipotasio, manitol y agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio han demostrado ser en sí mismos de valor. Es inesperado para un experto en la materia que a través de los adyuvantes elegidos y el procedimiento de extrusión puedan producirse granulados de ibuprofeno solubilizado muy altamente compresibles directamente y con costes favorables. Los núcleos de comprimido con un diámetro de 10,5 mm no muestran tendencia al descascarillado y logran una dureza de más de 130 N. Los granulados son apropiados para prensas de fabricación de comprimidos de alto rendimiento, que producen más de 600.000 comprimidos por hora. Los granulados según la invención para el procedimiento de la extrusora contienen por 1 mol de ibuprofeno, de 0,8 moles a 1,2 moles de hidróxido de sodio, 0-0,3 moles de hidróxido de potasio o carbonato de potasio o fosfato de tripotasio, 0,2-2 moles de glicina, 0-1 moles de cloruro de potasio, 5-20 % de povidona K25 (referido al peso de 1 mol de ibuprofeno), el 1-4 % de laurilsulfato de sodio (referido al peso de 1 mol de ibuprofeno) y 0 1,5 moles de agua y preferentemente por 1 mol de ibuprofeno 0,9-1,05 moles de hidróxido de sodio, 0,05-0,15 moles de hidróxido de potasio o carbonato de potasio, 0,4-1 moles de glicina, 0,25-0,7 moles de cloruro de potasio, 10-15 % de povidona K25, 1,5-3 % de laurilsulfato de sodio y 0,6-1,2 moles de agua
- [0078]** Dado que los comprimidos se exponen al jugo gástrico ácido después de la ingestión, es ventajoso que la sal de ibuprofeno solubilizado se proteja a través de otros adyuvantes básicos. Estos adyuvantes básicos adicionales favorecen el procedimiento de disolución del comprimido y la súper saturación del ibuprofeno disuelto en condiciones ácidas. Así, directamente después de la solubilización del ibuprofeno con los adyuvantes básicos nombrados, que tienen un valor de pH > 11 como solución acuosa 0,1 molar, pueden añadirse adyuvantes básicos adicionales ya sea directamente dentro todavía de la extrusora o a la mezcla final antes del procedimiento de compresión. Para esto son adecuados, en particular, el hidrogenocarbonato de potasio, el hidrogenocarbonato de sodio, los fosfatos de dipotasio, los citratos de dipotasio, los fosfatos de disodio, los citratos de disodio, que como solución 0,1 molar tienen un pH de máximo 10,0. Por supuesto, todos los adyuvantes de compresión comunes adicionales también pueden añadirse, en particular, a la mezcla final. Estos son adyuvantes, tales como celulosa microcristalina, que en general aumenta la dureza de los comprimidos, disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, lubricantes y agentes que mejoran la fluidez, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, dióxido de silicio, talco y, en particular, los adyuvantes altamente hidrosolubles que mejoran el procedimiento de disolución del comprimido, tales como urea, betaina-monohidrato, sulfato de potasio, acetato de potasio y hexosas, tales como manitol y sorbitol.
- [0079]** Con el procedimiento de extrusión como bien se ha ilustrado anteriormente, se utiliza preferentemente hidróxido de sodio para la solubilización del ibuprofeno. El granulado de ibuprofeno solubilizado formado, que es susceptible de ser comprimido directamente con una cantidad de aproximadamente 2 moles de agua por mol de ibuprofeno, no es higroscópico. Si se quiere, sin embargo, optimizar adicionalmente las propiedades de compresión y las propiedades de disolución del granulado, es ventajoso añadir pequeñas cantidades de hidróxido de potasio y/o carbonato de potasio en las cantidades nombradas. A través de la cantidad de sales de potasio alcalinas añadidas, la velocidad de disolución del granulado solubilizado puede aumentarse aún más. De 0,3 moles de carbonato de potasio o hidróxido de potasio en adelante, el granulado solubilizado se vuelve cada vez más higroscópico y los comprimidos recubiertos con película deben envasarse en material de embalaje más hermético como tubos de PP.
- Si se logra una relación de mezcla de hidróxido de potasio e hidróxido de sodio de 1:1 (por ejemplo, 0,5 moles de KOH y 0,5 moles de NaOH), el granulado se vuelve pegajoso a través de la formación de agua con la solubilización del ibuprofeno y tiene que secarse antes de la compresión en comprimidos. De nuevo, esta situación puede optimizarse mediante la sustitución del hidróxido de potasio con carbonato de potasio. Con la solubilización del ibuprofeno en la extrusora con, por ejemplo 0,5 moles de carbonato de potasio y 0,5 moles de hidróxido de sodio no se forma agua a través del uso de carbonato de potasio, de modo que ahora de nuevo es posible la granulación continua de un granulado de ibuprofeno seco altamente hidrosoluble que es capaz de fluir.
- [0080]** Si se aumentan las cantidades de carbonato de potasio hasta, por ejemplo, 1 mol por 1 mol de ibuprofeno y se dosifican 0-0,2 moles de agua, si es necesario con otros adyuvantes, tales como laurilsulfato de sodio, povidona K25 en la extrusora, ya se forma un granulado de ibuprofeno solubilizado extremadamente hidrosoluble a temperaturas de aproximadamente 60 °C. Si se quiere mejorar la estructura del granulado y sus capacidades de flujo, es ventajoso utilizar 0,9 moles de carbonato de potasio y 0,1-0,2 moles de hidróxido de sodio o Na₂CO₃. En las condiciones elegidas, la porción de sodio elegida produce obviamente una porción solubilizada pegajosa que mejora significativamente la estructura total del granulado de ibuprofeno extruido. Las propiedades físico-técnicas y las propiedades físico-químicas del granulado solubilizado, tales como propiedades de compresión, propiedades de pegado a los punzones, velocidad de disolución e higroscopicidad pueden personalizarse preferentemente a través de la mezcla de dos componentes alcalinos de sodio y potasio. Sin duda fue sorprendente para la persona experta en la materia que los granulados de ibuprofeno óptimos puedan hacerse de una manera tan eficaz con el uso de los adyuvantes conocidos más simples en un procedimiento de granulación continua directo. Estos granulados de ibuprofeno como granulados disueltos en agua o ingeridos como comprimidos conducen a aumentos rápidos de la

concentración sanguínea de ibuprofeno.

- [0081]** Los granulados solubilizados de ibuprofeno según la invención preferentemente de 0,8 a 1,2 moles de carbonato de potasio y 0-0,4 moles de NaOH y/o Na_2CO_3 si es necesario con adyuvantes adicionales, tales como povidona K25 y/o agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio o monoestearato de sacarosa también pueden convertirse en un recipiente de mezclado en húmedo adecuado, si es necesario calentable y refrigerable, en granulados solubilizados. La solubilización transcurre a temperaturas de 50-60 °C y con agitación intensiva sin la adición de agua. Si se añade una traza de agua en una magnitud de 0,2 moles por mol de ibuprofeno (aproximadamente 3,5 mg por 206 mg de ibuprofeno), la reacción finaliza en 30 minutos. Ninguna reacción de este tipo se ha descrito previamente en la bibliografía de patentes. Se diferencia, en principio, de la producción clásica de ibuprofeno de potasio en solución acuosa a través de la neutralización con carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio o solución de hidróxido de potasio. Para sorpresa de la persona experta en la materia, toda la solubilización transcurre prácticamente en el estado seco a temperaturas de entre 40 y 55 °C, por tanto claramente por debajo del punto de fusión del ibuprofeno (aproximadamente 75 °C). Los granulados finos formados, que si es necesario pueden convertirse en estructuras de granulado más gruesas después de la solubilización completa a través de medidas adecuadas, tales como compactación en seco o granulación húmeda, sorprenden totalmente a la persona experta en la materia. En habitaciones con una humedad relativa por debajo del 35 % son susceptibles de ser presionados en comprimidos inesperadamente extremadamente duros, incluso a las velocidades de compresión técnicamente más rápidas disponibles. Los comprimidos redondos, biconvexos, con un diámetro de 10,5 mm y un peso de aproximadamente 350 mg que contienen 200 mg de ibuprofeno tienen una dureza de 100 a 180 N. Sin embargo, estos comprimidos se disuelven en un disgregador en agua a 37 °C en un minuto. Los comprimidos recubiertos con película producidos sin problema a través de un recubrimiento acuoso muestran un tiempo de desintegración de 2-2 1/2 minutos. Nunca se han producido o descrito en la bibliografía de patentes comprimidos con esta estabilidad mecánica extrema, extremadamente buena compresibilidad y velocidad de disolución, que se no se esperaba que fueran posibles, sin la adición de adyuvantes caros como celulosa y súper disgregantes. Aunque estos comprimidos se disgregan significativamente más rápido y conducen a concentraciones sanguíneas más rápidas que los caros comprimidos de lisinato de ibuprofeno y arginato de ibuprofeno, reducen los costes de producción en al menos el 50 % debido al ibuprofeno barato y los adyuvantes extremadamente baratos tales como carbonato de potasio. La extremadamente buena compresibilidad y, en particular, la velocidad de disolución de este granulado de ibuprofeno solubilizado según la invención son completamente inesperadas para el experto en la materia. Los comprimidos recubiertos con película también son química y físicamente absolutamente estables en las condiciones de estrés 40 °C/humedad relativa del 75 % en material de envasado adecuado, tal como tubos de PP, blíster Alu/Alu.
- [0082]** Estos granulados también son preeminentemente adecuados para su envasado en sobres o sobres tubulares (stick packs) herméticamente cerrados. Además, se añaden al granulado una pequeña cantidad de edulcorante y un aroma adecuado. Una mezcla que contiene 200 mg de ibuprofeno se disuelve en aproximadamente 10 segundos en 150 ml de agua a 20 °C. Debido a la baja cantidad de carbonatos alcalinos (aproximadamente 150 mg), que se añadieron para la solubilización del ibuprofeno, el sabor es excelente y apenas puede diferenciarse del agua pura.

- [0083]** Ya se ha descrito repetidamente en la bibliografía de patentes que los adyuvantes básicos, tales como los carbonatos alcalinos, pueden añadirse al ibuprofeno y a las sales de ibuprofeno. No se describe, sin embargo, la conversión seca extremadamente simple del ibuprofeno con carbonato de sodio y/o carbonato de potasio y/o adyuvantes alcalinos adicionales, tales como fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio. Se prefieren mezclas de al menos dos adyuvantes alcalinos, porque a través de esto pueden lograrse sorprendentes propiedades físico-químicas y físico-técnicas positivas de los granulados solubilizados. Para la conversión del ibuprofeno con carbonato de sodio, y si es necesario, adyuvantes hidrosolubles adecuados adicionales, así como la extrusora, también pueden utilizarse aparatos clásicos, tales como un recipiente de mezcla en húmedo con cuchilla y rodete o también recipiente de mezcla al vacío calentable y refrigerable con rodete y cuchilla debido al calor de neutralización inferior. Generalmente, la reacción de solubilización puede realizarse en condiciones suaves sin enfriamiento o calentamiento.

- [0084]** El uso de carbonato de potasio como una base y/o excipientes alcalinos nombrados adicionales con un pH > 11 en solución 0,1 molar tiene la ventaja de que la reacción de solubilización puede generalmente realizarse en condiciones suaves sin enfriamiento. Además, cuando el ibuprofeno se hace reaccionar con una cantidad al menos equimolar de carbonato, no se observa ninguna pérdida de peso, es decir, no se libera ningún dióxido de carbono; el carbonato se convierte aparentemente en el carbonato de hidrógeno correspondiente. La presencia de carbonato de hidrógeno en el granulado es ventajosa para mejorar y estabilizar la disolución en el jugo gástrico. Sorprendentemente, se ha descubierto que dichos granulados son superiores a las mezclas físicas simples de la sal de ibuprofeno y el carbonato de hidrógeno, lo cual puede ser debido al hecho de que el carbonato de hidrógeno se forma mediante la reacción con el ibuprofeno y por tanto está presente en mezcla íntima con el ibuprofeno solubilizado lo que no puede lograrse mediante la simple granulación de la sal de ibuprofeno y el carbonato de hidrógeno.

65

[0085] Según una realización preferida de la presente invención, el ibuprofeno puede hacerse reaccionar con dos o más bases. La mezcla con ibuprofeno puede así contener al menos una segunda base y opcionalmente bases adicionales. La segunda base y las bases adicionales opcionales pueden seleccionarse entre las bases mencionadas anteriormente. En principio, cualquier base que sea suficientemente alcalina para proporcionar un pH de al menos 7,5 cuando se disuelve o dispersa en agua como solución o dispersión 0,1 M es sin embargo adecuada como segunda base o base adicional. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables que son adecuadas para su uso como segunda o ulterior base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio, fosfatos de sodio y de potasio tribásicos, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, citrato de trisodio, citrato de tripotasio, citrato de disodio, citrato de dipotasio, tartrato de disodio, tartrato de dipotasio, malonato de disodio, malonato de dipotasio, succinato de disodio, succinato de dipotasio, malato de disodio, malato de dipotasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, propionato de potasio y N-metilglucosamina. Preferentemente, la segunda o ulterior base puede ser una que tenga un pH de al menos 9,0 cuando se disuelve o dispersa en agua como solución o dispersión 0,1 M. Más preferentemente, la segunda o ulterior base puede seleccionarse entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio, fosfatos de sodio y de potasio tribásicos, citrato de trisodio, citrato de tripotasio, N-metilglucosamina.

[0086] Estos adyuvantes alcalinos tienen un pH de 11, si se disuelven o dispersan en agua como solución o dispersión 0,1 molar. Estos son los más preferentes para la solubilización del ibuprofeno descrita. Sin embargo, también pueden añadirse pequeñas cantidades de carbonato de potasio o carbonato de sodio a la mezcla para comprimidos final con el fin de aumentar la capacidad de amortiguación de pH de los comprimidos contra el ácido clorhídrico que se encuentra en el estómago. Los adyuvantes básicos adicionales nombrados con un valor de pH menor de 11 de forma más preferente solo se usan, en todo caso, si la reacción de solubilización ya ha tenido lugar. Esto puede tener lugar a través de la dosificación en la extrusora, o uno o varios de los adyuvantes básicos nombrados se añaden al producto en un recipiente de mezcla en húmedo después de la solubilización.

[0087] En un aspecto preferido, la mezcla de reacción puede comprender por tanto dos o más bases seleccionadas entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos de sodio y de potasio tribásicos, con carbonato de sodio como la primera base. En otro aspecto preferido, la mezcla de reacción puede comprender al menos una base seleccionada entre el grupo que consiste en citrato de trisodio, citrato de tripotasio, además de carbonato de sodio. El citrato de trisodio, el citrato de tripotasio, si están presentes, se utilizan preferentemente en una cantidad total de 0,05-0,7 moles, más preferentemente 0,1-0,5 moles, más preferentemente 0,1-0,3 moles, por ejemplo aproximadamente 0,2 moles, por mol de ibuprofeno.

Pero la mezcla de reacción contiene excipientes preferentes, como se explica más adelante, preferentemente polivinilpirrolidona no reticulada, glicina, cloruro de potasio y agentes tensioactivos.

[0088] La presente invención permite la solubilización parcial o completa del ibuprofeno, según se desee. El grado de solubilización depende en gran medida de la cantidad de base utilizada. En general, se prefiere solubilizar el ibuprofeno completamente. En el caso del carbonato de sodio, 1 mol es, en principio, suficiente para solubilizar completamente 2 moles de ibuprofeno. Por otro lado, la base o las bases pueden utilizarse en exceso, estando presente la cantidad en exceso sin reaccionar en el granulado como un excipiente.

[0089] Los adyuvantes básicos se dividen en dos grupos. La solubilización tiene lugar con los adyuvantes alcalinos nombrados, que tienen un valor de pH de al menos 11,0 en agua como solución o dispersión 0,1 molar. Otros adyuvantes básicos, que tengan un valor de pH de al menos 7,5 y menos de 11,0 en agua como solución o dispersión 0,1 molar, pueden añadirse después de la solubilización directamente en la extrusora, en el recipiente de granulación o en la mezcla final.

[0090] En general, la cantidad total de base utilizada está en el intervalo de 0,7-4,0 moles, preferentemente 0,8-3,0 moles y más preferentemente 0,9-2,5 moles por mol de ibuprofeno. Sin embargo, las bases no deben estar presentes en cantidades tales que el pH de la cantidad de granulado que corresponde a 2 mmol de ibuprofeno sea de entre 6-12, preferentemente de 7-10, cuando se pone en 100 ml de agua. Más preferentemente, la cantidad de bases utilizada normalmente será de aproximadamente 0,7-1,2 moles, por ejemplo 0,95-1,1, por mol de ibuprofeno, especialmente cuando se utilizan exclusivamente las bases fuertes (es decir, bases que proporcionan un pH de al menos 11,0 cuando se disuelven o dispersan en agua como solución o dispersión 0,1 M).

[0091] Las bases fuertes suelen mezclarse en forma sólida con el ibuprofeno. El glicinato de sodio y el glicinato de potasio también pueden, sin embargo, prepararse *in situ* mediante la reacción de la glicina con una base, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferentemente hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio. Preferentemente, la glicina se hace reaccionar con la base antes de que se añadan el ibuprofeno y los componentes adicionales, si los hay.

[0092] En función del método particular utilizado, el uso del ibuprofeno y las bases en tamaños de partícula pequeños puede ser adecuado para acelerar la reacción de solubilización. Ventajosamente, al menos el 95 % de las partículas del ibuprofeno puede tener un tamaño de partícula inferior a 100 µm, y/o al menos el 95 % de las partículas de la base puede tener un tamaño de partícula inferior a 150 µm, preferentemente inferior a 75 µm, como se ha determinado por análisis granulométrico. Preferentemente, el ibuprofeno tiene un tamaño medio de partícula inferior a 60 µm según la definición de d' DIN 66144. Sin embargo, no es necesario utilizar el ibuprofeno ni las bases en tamaños de partícula pequeños si el granulado se produce, por ejemplo, en una extrusora.

[0093] La mezcla que va a solubilizarse también puede contener opcionalmente excipientes convencionales, especialmente excipientes que se utilizan convencionalmente en formas de dosificación oral. Como alternativa, los excipientes o parte de los excipientes pueden añadirse después de la producción del granulado de ibuprofeno solubilizado. La incorporación de excipientes en la mezcla de reacción puede, por ejemplo, mejorar las propiedades de flujo, reducir la higroscopicidad, mejorar las propiedades de compresión y mejorar la velocidad de disolución del granulado y los comprimidos. La mezcla puede por tanto contener opcionalmente cargas, aglutinantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento y agentes anti-precipitación. Las cargas adecuadas pueden ser preferentemente sustancias hidrosolubles, de neutras a ácidas, que tienen un pH de 5,0-7,0 como solución acuosa o dispersión 0,1 M, por ejemplo, azúcares, tales como sacarosa, hexosas, tales como sorbitol, manitol, xilitol y maltitol, sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio y cloruro de magnesio, glicina, polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 200-20.000 (por ejemplo, PEG 6000), glicerol y propilenglicol. Los ejemplos de cargas adecuadas incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), etc. Los ejemplos preferidos de disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada o carboximetilalmidón de sodio. Los ejemplos preferidos de agentes de deslizamiento adecuados son dióxido de silicio y talco. Los agentes anti-precipitación adecuados son todas las sustancias, tales como coloides protectores, agentes tensioactivos, etc., que son capaces de estabilizar la sobresaturación y/o retrasar la precipitación del ibuprofeno cuando el granulado solubilizado se localiza en el jugo gástrico, tales como gelatina, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, ascorbilpalmitato, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa y otros agentes tensioactivos que tienen una relación de HLB > 12. Los lubricantes, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico también pueden incorporarse en la mezcla de reacción pero se añaden preferentemente al granulado solubilizado después de la reacción.

[0094] La mezcla de reacción puede contener preferentemente hasta aproximadamente el 50 %, más preferentemente hasta aproximadamente el 40 % y lo más preferentemente hasta aproximadamente el 30 % (p/p) de excipientes, en base al peso total de la mezcla. Si están presentes, la cantidad de excipientes es habitualmente de al menos aproximadamente el 1 % (p/p). Sin embargo, la mezcla de reacción también puede estar completamente libre de excipientes.

[0095] Los agentes anti-precipitación son excipientes particularmente preferidos que pueden incorporarse preferentemente en la mezcla de reacción. Dichos agentes retrasan la precipitación del ibuprofeno que puede producirse en las condiciones ácidas del estómago después de la disolución del granulado de ibuprofeno solubilizado. Un agente anti-precipitación particularmente preferido es la polivinilpirrolidona no reticulada; puede incluirse preferentemente en la mezcla de reacción en una relación en peso de PVP/ibuprofeno de aproximadamente 0,01 a 0,3:1, más preferentemente de aproximadamente 0,05:1 a 0,2:1 y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a 0,15:1. Los agentes anti-precipitación preferidos adicionales que pueden incorporarse preferentemente a la mezcla de reacción son los agentes tensioactivos, especialmente aquellos que tienen una relación de HLB > 12. Estos son particularmente ventajosos, si el granulado de ibuprofeno solubilizado contiene carbonato o carbonato de hidrógeno, ya que tienden a formar una espuma junto con el dióxido de carbono liberado en el estómago mediante el cual se forma un micro-entorno básico alrededor del comprimido o granulado que retrasa la penetración de jugo gástrico adicional. Esto permite una resorción particularmente rápida en el duodeno y un aumento particularmente rápido de las concentraciones sanguíneas.

[0096] Un excipiente preferido adicional que puede incorporarse preferentemente a la mezcla de reacción es la glicina. Este facilita la solubilización del ibuprofeno y mejora la compresibilidad y la solubilidad del granulado obtenido. Como se ha desvelado anteriormente, la glicina también se utiliza junto con bases para formar glicinato *in situ*, pero también puede ser favorable que la glicina esté presente en exceso. Por otra parte, la reacción del ibuprofeno con el glicinato teóricamente forma glicina. Preferentemente, la mezcla de reacción contiene de 0,3 a 2,0 moles, más preferentemente de 0,2 a 1,5 moles, aún más preferentemente de 0,7 a 1,3 moles y lo más preferentemente de 0,4 a 1,0 moles de glicina por mol de ibuprofeno.

[0097] La forma de dosificación farmacéutica final puede contener, en la forma de un comprimido o un comprimido recubierto con película, preferentemente un 0-40 %, más preferentemente un 5-15 % de excipientes, en base al peso total de la forma de dosificación. En el caso de los gránulos, cargados en sobres o sobres tubulares (stick packs) hay un 0-95 %, preferentemente un 5-50 % (p/p) de excipientes en base al peso total de la forma de dosificación.

[0098] El granulado de ibuprofeno solubilizado obtenido de acuerdo con la invención puede pulverizarse con una pequeña cantidad de líquido de granulación acuoso, por ejemplo un 5-20 % (p/p) de solución de polivinilpirrolidona no reticulada, tal como Povidona K17-K90, para unir las fracciones de partículas finas. Esta solución podría

5 contener preferentemente adyuvantes habituales adicionales hidrosolubles y no hidrosolubles que mejoren las propiedades de compresión del granulado y/o eviten el pegado a los punzones de la máquina de comprimir.

[0099] La invención también se refiere a granulados de ibuprofeno solubilizado obtenibles según el procedimiento anterior (no reivindicado). Las realizaciones preferidas son evidentes a partir de la anterior descripción del

10 procedimiento. Un aspecto particularmente preferido se refiere a granulados de ibuprofeno solubilizado que comprenden una sal mixta de ibuprofeno de sodio y de potasio.

[0100] Las formas de dosificación farmacéutica finales obtenibles de acuerdo con la invención pueden contener un 0-95 %, preferentemente un 3-40 % y más preferentemente aproximadamente un 5-80 % (p/p) de excipientes, en

15 base al peso total de la forma de dosificación.

[0101] Los granulados y formas de dosificación farmacéutica obtenidos por el procedimiento de esta invención se distinguen, entre otras cosas, por su alta solubilidad y rápida disgregación y disolución en medios acuosos y jugo gástrico, por sus buenas propiedades de flujo y compresibilidad, por lograr rápidamente el inicio del efecto

20 analgésico, por sus buenas propiedades de compresión y similares.

[0102] El nuevo granulado de ibuprofeno solubilizado puede formularse en formas de dosificación sólidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, grageas, granulados envasados en sobres o sobres tubulares (stick packs), cápsulas, supositorios, gránulos con un diámetro de 0,1-2,0 mm y supositorios de

25 perfil de liberación instantánea, gastrorresistente, sostenida, utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. El nuevo ibuprofeno solubilizado puede combinarse con medicamentos adicionales. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida que contiene el nuevo ibuprofeno con antihistamínicos, descongestionantes, antiácidos, analgésicos, expectorantes, anestésicos y combinaciones de los mismos. Los medicamentos adecuados son, por ejemplo difenhidramina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, fenilpropanolamina, clorhidrato de

30 fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina, acetaminofeno, codeína y ascorbato de sodio. Las dosis de ibuprofeno son 50, 100, 200, 400, 600 y 800 mg.

Descripción de los dibujos

[0103] El sistema Mettler DSC 20 se calibró con indio (8-10 mg, 99,999 % de pureza, inicio de fusión extrapolado a 156,6 °C y calor de fusión 28,4 J/g). A menos que se indique lo contrario, todas las muestras se utilizaron en purga de nitrógeno a 12 ml/min. La influencia de diferentes velocidades de calentamiento se estudió utilizando un sistema Mettler DSC 20 (Mettler-Toledo) con recipientes de aluminio sellados de 40 µl con orificios en purga de nitrógeno a 12 ml/min. El control de los instrumentos y el análisis de datos se realizaron con el software STAR (Versión 8.1,

40 Mettler-Toledo). El flujo de calor y las constantes de tiempo se determinaron con indio. Se realizó una calibración de temperatura de tres puntos utilizando indio, plomo y zinc.

[0104] Para análisis de IR, se examinaron muestras en un espectrómetro Thermo Nicolet Avatar 370 IR, equipado con una ventana de diamante de reflexión ATR 3. Para el análisis de IR, una porción de cada muestra se cargó en la

45 ventana ATR "como está". Para mejorar el contacto entre la muestra y la ventana, se aplica presión atornillando el aplicador de presión del Durasampler.

[0105] El método de difracción de rayos X se realizó en Solvias AG (Basilea, Suiza). Se utilizó un Bruker D8 Advance con radiación CuK α (Instrumento Núm. G.16.SYS.S013). Condiciones de medición convencionales:

50 potencia de tubo 35kV/45mA, tamaño de paso 0,017° (2 theta), tiempo de paso 105 $\pm$ 5 segundos, intervalo de exploración 2°-50° (2 theta), (el intervalo impreso puede ser diferente), la rendija de divergencia se ajusta a la variable V12; las muestras se rotan; detector Vantec1, ángulo de apertura 3°, número de canales 360 $\pm$ 10. El eje Y (cuentas o CPS) del difractograma no muestra la intensidad total (/s), sino el valor intensidad/número de canales del detector activos (/s). Portamuestras: monocristal de silicio. Dimensiones de la muestra, profundidad/diámetro:

55 1,0 mm/12 mm o 0,5 mm/12 mm o 0,1 mm/12 mm.

[0106] Todas las muestras se molieron en un mortero antes del análisis, excepto que se indique lo contrario.

Fig. 1: Termograma de DCS del dihidrato de ibuprofeno de sodio (proveedor Shasun, India) muestra el punto de fusión a 197,75 °C (ΔH^f = 81 J/g). Una señal endotérmica a 104 °C corresponde a la pérdida de dos aguas de cristalización (pérdida de peso en TGA = 13,6 %, calc. 13,6 %).

60

Fig. 2: Termograma de DSC de dihidrato de ibuprofeno, ejemplo 24. Pérdida de dos unidades de agua de cristalización en una etapa a 100,3° (pérdida de peso correspondiente en TGA = 13,5 %), seguido de fusión del ibuprofeno de sodio a 197,8 °C (ΔH^f = 53- 70 J/g). En función de las condiciones de reacción, el

65

calor de fusión es aproximadamente un 35-10 % menor que el del dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el mercado (Shasun).

Fig. 3: Termograma de DSC de un producto de la extrusora, haciendo reaccionar 1 mol de ibuprofeno y 0,95/0,05 moles de NaOH/KOH (no de la invención reivindicada). Una pequeña cantidad de potasio ya desplaza el punto de fusión del ibuprofeno de sodio a 193 °C (calor de fusión 50,4 J/g) y cambia la forma del pico de deshidratación sustancialmente. En comparación el dihidrato de ibuprofeno de sodio las propiedades de compresión y la solubilidad mejoran. Condiciones de reacción de la extrusora según el ejemplo 24.

Fig. 4: Termograma de DSC del producto extruido de la reacción de 1 mol de ibuprofeno, 1 mol de NaOH, 1 mol de agua, 0,07 moles de glicina (no de la invención reivindicada). Condiciones de reacción según el ejemplo 24. Trazas de glicina ya tienen un fuerte impacto en el termograma. El anterior pico de fusión agudo de ibuprofeno de sodio desaparece y es visible una región de fusión amplia con un pico a aproximadamente 175 °C y un hombro a 162 °C. El pico de deshidratación se desplaza a 91,6 °C (pérdida de peso correspondiente en TGA = 13,2 %) y está claramente afectado por el contenido de glicina. Si el contenido de glicina se incrementa adicionalmente, el calor de deshidratación necesario disminuye significativamente.

Esto va acompañado de una mejora continua de las propiedades físico-tecnológicas de los granulados de ibuprofeno solubilizado (propiedades de compresión, velocidad de disolución, tiempo de disgregación de comprimidos). La entalpía de deshidratación se reduce a aproximadamente el 50 % en comparación con el dihidrato de ibuprofeno de sodio puro.

Fig. 5: Termograma de DSC de producto extruido (ejemplo 23). El pico deshidratación se desplaza adicionalmente a 80,8 °C, seguido de una región endotérmica ancha con un mínimo en torno a 125-130 °C. Es muy evidente que la pérdida en agua está limitada a una región cercana y se produce en una sola etapa. El cambio inesperado de la unión al agua de cristalización de la sal de sodio de ibuprofeno tiene de nuevo una influencia significativamente positiva sobre las propiedades físico-tecnológicas.

Fig. 6: Termograma de DSC de un producto extruido que consiste en 1 mol de ibuprofeno, 1 mol de NaOH, 3,75 moles de ibuprofeno, 2 moles de agua (no de la invención reivindicada). Es notable que la adición de un exceso de 3,75 moles de glicina por mol ibuprofeno (condición de reacción correspondiente al ejemplo 24) conduce a un pico de fusión distinto a 152 °C.

Fig. 7: Termograma de DSC de ibuprofeno termosolubilizado (ejemplo 26). Al calentar la muestra de 30 a 240 °C se observaron varios picos endotérmicos. Los picos entre 100° y 180 °C pueden asignarse a la pérdida de agua, reacciones de descarboxilación del NaHCO_3 y el KHCO_3 formados. Es muy interesante notar que el KHCO_3 puro muestra una endotermia distinta a 195 °C. Esta señal no puede encontrarse en este ejemplo solubilizado. El ejemplo 26 se funde a 228,3 °C, que está en buen acuerdo con los datos de la bibliografía para el ibuprofeno de potasio (229 °C, patente de los EE.UU. 2003/0055107A1). Los datos de los rayos X de polvo del ejemplo 26 muestran difracciones de 2 theta en 24,2, 30,2 y 39,1 (entre señales más pequeñas) que son características de KHCO_3 . Solamente se descubrieron difracciones amplias y débiles del ibuprofeno de potasio que indican un estado amorfo. Estos datos confirman que el KHCO_3 y el NaHCO_3 formados están fuertemente conectados a la matriz de ibuprofeno a pesar de que el procedimiento de solubilización se realiza siempre en un estado completamente seco. La inclusión de $\text{KHCO}_3/\text{NaHCO}_3$ no es comparable con una mezcla física de ambas sales con ibuprofeno de potasio. Obviamente, esta es la razón del efecto positivo espectacular, sorprendente, inesperado, en las propiedades de compresión y velocidad de disolución de la muestra 26.

Fig. 8: El dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el mercado se compara con la muestra 24 extruida = G430L007. Todos los picos de difracción a 2 theta aparecen completamente comparables en ambas muestras. No se pudo observar ninguna difracción adicional.

Fig. 9: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la muestra 23 extruida. Los datos de la DSC ya indicaron que la adición de cantidades subestequiométricas de glicina tiene un fuerte impacto en el comportamiento del estado sólido del ibuprofeno de sodio. Inesperada y sorprendentemente la glicina condujo a tres nuevas bandas distintas 14,6, 21,8 y 25,3 ° (en 2 theta) en el procedimiento de extrusión. En comparación con el dihidrato de ibuprofeno de sodio (los nuevos picos están marcados en la figura 9 con estrellas). Aquellos nuevos valores se compararon con la difracción (2 theta) del ibuprofeno (potencialmente presente debido a una solubilización incompleta en el procedimiento de extrusión), los diferentes polimorfos de la glicina (α -, β -, γ -glicina) hidrato de glicinato de sodio (posiblemente formado en el procedimiento de extrusión cuando la glicina reacciona con el hidróxido de sodio), Povidona K25, etc. No se encontró ninguna evidencia de la presencia de estos compuestos en el producto de extrusión, el ejemplo 23. La glicina es visible en trazas (marcada por pequeños ciclos). El dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el

mercado (1 mol) y la glicina (1 mol) se molieron fuertemente en un mortero durante 25 minutos. Para gran sorpresa la difracción de rayos X no mostró las nuevas señales características a 14,6, 21,8 y 25,3 (2 theta). Sin embargo se pudieron detectar fuertes señales de glicina. Las nuevas señales son especialmente visibles en el ejemplo 21, véase la Figura 10.

Fig. 10: Patrones de difracción de rayos X de polvo el dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el mercado y del Ejemplo 21 (G430L010) obtenidos de un procedimiento de extrusión según la invención.

Fig. 11: Espectroscopia de IR: el Ejemplo 21 se comparó con el dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible. Como era de esperar, el espectro de IR coincide con el del dihidrato de ibuprofeno de sodio. Esta observación está de acuerdo con el comportamiento de la DSC y la difracción de rayos X de polvo.

Fig. 12: Espectros de IR de la muestra extruida G430L013. Para todos los extrudatos que contienen glicina (G430L13: 1 mol de ibuprofeno, 1 mol de hidróxido de sodio, 0,5 moles de glicina, 1 mol de agua, no de la invención reivindicada) se hicieron visibles nuevos picos distintos en torno a 1597 cm^{-1} y 1336 cm^{-1} que no pudieron asignarse a la absorción vibracional de los excipientes utilizados, del glicinato de sodio intermedio formado, del ibuprofeno.

Fig. 13: Espectros de IR del material extruido G430L031 (Ejemplo 23). Para excluir adicionalmente los efectos de la superposición y la incorrecta asignación se han preparado mezclas físicas de dihidrato de ibuprofeno de sodio y glicina (relación en moles 1:1 y molidas en un mortero). No se observa ninguna señal nueva a 1597 cm^{-1} ni a 1336 cm^{-1} para la mezcla equimolar pura.

Fig. 14: Perfil de disolución del comprimido recubierto con película del ejemplo 25 en HCl 0,1 M.

Fig. 15: Perfil de disolución del comprimido recubierto con película del ejemplo 25 en el amortiguador de pH USP de pH 7.2

Ejemplos

[0107] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. En los ejemplos, Povidone®K17-K90 denota polivinilpirrolidona no reticulada y Aerosil denota un dióxido de silicio. El ibuprofeno y las bases se utilizaron con los siguientes tamaños de partícula, excepto en los Ejemplos 29 y 36, donde la reacción se realizó en una extrusora y los tamaños de partícula son, por tanto, poco importantes: por lo menos el 95 % de las partículas del ibuprofeno tenía un tamaño de partícula de menos de $100\text{ }\mu\text{m}$; al menos el 95 % de las partículas de la base tenía un tamaño de partícula de menos de $150\text{ }\mu\text{m}$.

[0108] Las formas de comprimido, fabricadas según los ejemplos, pueden recubrirse, si se desea, preferentemente con un recubrimiento de azúcar y/o un recubrimiento pelicular. Como materiales de recubrimiento, en general son adecuados todos los tipos comunes de azúcares y materiales de recubrimiento pelicular. La cantidad de recubrimiento, en relación con los núcleos de los comprimidos, puede variar desde el 15-50 % para recubrimientos de azúcar y generalmente desde el 1-10 %, preferentemente desde el 2,5-5 % para recubrimientos peliculares.

Ejemplos 1-15

[0109] Los ejemplos resumidos en la Tabla 1 se realizaron en un recipiente de mezcla calentable y refrigerable.

Tabla 1 (no de la invención reivindicada, a menos que se indique*)

Ejemplo	Bases y excipientes ^{a)}	Calentamiento ^{b)}	Temp. del producto. ^{c)}	Observaciones ^{d)}
6	0,8 moles de Na_2CO_3^* , 0,2 moles de K_2CO_3 0,5 moles de urea	40 °C	45 °C	masa sólida pegajosa; adición de 1,6 moles de agua después de la solubilización; se formó un granulado seco inmediatamente, bien compresible
7	0,9 moles de NaOH, 0,5 moles de glicina 0,1 moles de KHCO_3 al 1 % laurilsulfato de sodio	(ambiental)	62 °C	adición de 0,9 moles de agua después de la solubilización; se formó un granulado seco inmediatamente, bien compresible
8	0,5 moles de NaOH, 0,2 moles de Na_2CO_3^* , 0,3 moles de N- metilglucosamina	(ambiental)	49 °C	masa pegajosa; adición de 1,2 moles de agua después de la solubilización; se formó un polvo seco granular inmediatamente, bien compresible

Ejemplo	Bases y excipientes ^{a)}	Calentamiento ^{b)}	Temp. del producto. ^{c)}	Observaciones ^{d)}
9	0,9 moles de NaOH, 0,1 moles de K ₂ CO ₃ , 0,8 moles de manitol 12,0 % de Povidona K25	40 °C	48 °C	masa pegajosa; adición de 1,6 moles de agua; se formó un granulado seco inmediatamente, bien compresible
10	1,0 mol de NaOH 1,0 mol de glicina 9,0 % de Povidona K25	(ambiental)	64 °C	se añadió el ibuprofeno después de dispersar el NaOH y la glicina en 1,0 mol de agua; se formó un polvo seco granular inmediatamente, bien compresible
11	0,8 moles de K ₂ CO ₃ , 0,2 moles de Na ₂ CO ₃ *	(ambiental)	38 °C	adición de 0,1 mol de isopropanol antes de la solubilización; masa seca sólida
12	0,7 moles de K ₂ CO ₃ , 0,2 moles de NaOH, 0,7 moles de KHCO ₃ 0,5 moles de KCl 12 % de Povidona K25	(ambiental)	46 °C	adición de 0,2 moles de agua antes de la solubilización; se formó un polvo seco granular inmediatamente, se agregó el KHCO ₃ después de la solubilización, bien compresible
13	0,95 moles de NaOH, 0,05 moles de K ₂ CO ₃ , 0,6 moles de glicina, 0,5 moles de KCl 3 % de palmitato de sacarosa, 7 % de Povidona K25	(ambiente)	79 °C	adición del NaOH y la glicina a 0,8 moles de agua antes de mezclar con componentes adicionales; se formó un polvo granular rápidamente, bien compresible
14	1,1 moles de NaOH, 0,1 moles de KOH, 4,0 moles de glicina, 1,5 % de SiO ₂ , 10 % de celulosa microcristalina	(ambiente)	72 °C	dispersión del NaOH, el KOH y la glicina en 1,0 mol de agua antes de la adición de componentes adicionales; granulado solubilizado, bien compresible
15	0,4 moles de NaOH, 0,1 moles KOH, 0,5 moles de citrato de trisodio, 1,0 mol de glicina, 8 % de Povidona K25, 1 % de palmitato de sacarosa	(ambiente)	42 °C	adición del NaOH, el KOH, el citrato de trisodio y la glicina en 1,6 moles de agua, adición de componentes adicionales, granulado, bien compresible

a) Cantidad o cantidades de base o bases y excipiente o excipientes indicados en moles por mol de ibuprofeno y en % en peso en base al peso de ibuprofeno, respectivamente; Cit = citrato.

b) Temperatura a la cual se calentó el recipiente de mezcla; (ambiente) significa conversión sin calentamiento.

c) Temperatura indica la temperatura máxima de la mezcla de reacción.

d) Las cantidades molares se indican por mol de ibuprofeno.

[0110] Todos los granulados obtenidos mostraron una solubilización completa del ibuprofeno utilizado y una excelente solubilidad en agua de la forma solubilizada obtenida. La velocidad de disolución se midió en un aparato de disolución, de tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea mediante la colocación de 1 g de granulado en 900 ml de agua a 37 °C a una velocidad de paleta de 100 rpm. El principio activo se disolvió en todos los casos a los 60 segundos. En contraste con la forma de ácido de ibuprofeno utilizada, todos los granulados se humedecieron inmediatamente y se hundieron hasta el fondo del recipiente de disolución. Una disolución particularmente rápida se observó en los ejemplos, 3-5, 11, 12, donde la disolución fue completa a los 10-30 segundos. En los ejemplos 1, 7, 10-13, 14 los tiempos de disolución estaban en el intervalo de 25-60 segundos. El uso de una fracción relativamente alta de una base que contiene potasio generalmente mejoró la hidrosolubilidad del producto. Sin embargo, el alto contenido de potasio generalmente conduce a granulados higroscópicos que pueden absorber más de un 20 % p/p de agua cuando se almacena en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 %. Por otro lado, los granulados obtenidos exclusivamente o predominantemente a partir de bases que contienen sodio, como se ha ilustrado en los ejemplos 1, 2, 7, 9, 13, 14, no cambiaron significativamente en esas condiciones. El uso de una pequeña fracción de una base que contiene potasio o KCl altamente hidrosoluble, como se ha ilustrado en los ejemplos 2, 5, 6, mejoró la velocidad de disolución, en comparación con el uso exclusivo de una base que contiene sodio, mientras que la absorción de agua en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 % fue aproximadamente del 0-4 % p/p.

[0111] A pesar de la alta higroscopicidad de los granulados que tienen un alto contenido de potasio, aquellos granulados pudieron ser comprimidos sorprendentemente sin excipientes de compresión adicionales en

comprimidos que tienen resistencias al aplastamiento por encima de 100 N. Los comprimidos redondos biconvexos que tienen un diámetro de 10,5 mm que se obtuvieron a partir de dichos granulados tenían tiempos de disgregación, determinados según la Farmacopea Europea, entre 1,5 y 3 minutos a pesar de su alta dureza. Los granulados obtenidos con una base que contiene sodio o una combinación de bases que contiene sodio y excipientes hidrosolubles como glicina, KCl permitieron comprimidos que tienen resistencias al aplastamiento de aproximadamente 75 a 110 N y tiempos de desintegración de aproximadamente 5-7 minutos. El uso de aproximadamente 0,2-0,3 moles de una base que contiene potasio por mol de ibuprofeno mejoró las resistencias al aplastamiento a 80-100 N y los tiempos de desintegración a 3-4 minutos.

- 10 **[0112]** Los resultados anteriores ilustran que la presente invención permite la producción de granulados mejorados de ibuprofeno solubilizado y su posterior procesamiento para obtener formas de dosificación mejoradas de una manera muy económica. Además, los resultados ilustran que las propiedades pueden modificarse como se desee mediante la selección apropiada de los materiales de base, sus cantidades relativas y la adición de excipientes.

- 15 Ejemplo 16 (no de la invención reivindicada)

[0113]

- 20 a) Se mezclaron 6,18 kg (30 mol) de ibuprofeno, 2,25 (30 mol) de glicina y 1,2 kg (30 mol) de hidróxido de sodio molido en un recipiente de mezcla. A los 20 minutos, la temperatura de la mezcla agitada vigorosamente se incrementó a 68 °C, mientras que la mezcla se transformó en una masa viscosa. Una muestra de 1 g de la masa se disolvió en 100 ml de agua a 37 °C a los 35 segundos lo que indica que se completó la solubilización. A los 5 minutos, se añadieron 540 g de agua a la masa cálida que se transformó en un granulado grueso a los 10 minutos mientras se agitaba lentamente. Después de 15 minutos adicionales a aproximadamente 60 °C, el granulado se tamizó a través de un tamiz que tiene una luz de malla de 1,5 mm. La pérdida por desecación del granulado obtenido (Granulado A) a 105 °C durante 30 minutos fue de 11,2 % p/p. El almacenamiento de una muestra de granulado en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 % durante 2 meses condujo a una absorción de agua de sólo el 0,3 % p/p. Parte del granulado se secó en un horno de secado a 60 °C hasta que la pérdida por desecación (105 °C, 30 minutos) fue del 6,3 % p/p (Granulado B). El granulado A y el granulado B se mezclaron cada uno con un 1,5 % p/p de estearato de magnesio y se comprimieron en comprimidos biplanares redondos que tienen un peso de comprimido de 340 mg. Ambos granulados pudieron comprimirse sin dificultades.
- 25 b) Se mezclaron 2,64 kg (10 mol) de dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el mercado (Shasun) con 750 g de glicina. El contenido de agua de la mezcla era del 10,9 % p/p, medido como pérdida por desecación a 105 °C durante 30 minutos. Parte de la mezcla se secó en un horno de secado a 60 °C hasta que la pérdida por desecación fue del 6,1 % p/p. La mezcla no seca y la parcialmente seca se mezclaron cada una con un 1,5 % p/p de estearato de magnesio para obtener las mezclas C y D, respectivamente, que después se comprimieron en comprimidos biplanares redondos con un diámetro de 10 mm y un peso de comprimido de 340 mg. La mezcla C pudo comprimirse solamente con dificultades; algunos comprimidos mostraron descascarillado. La compresión de la mezcla D fue incluso más difícil; fue casi imposible obtener comprimidos sin descascarillado.
- 30 c) Como es evidente, a partir de los datos resumidos en la Tabla 2, el Granulado A y el B permitieron la producción de comprimidos que eran mucho más duros que los obtenidos a partir de las mezclas físicas de una manera convencional. Por otra parte, la mayor dureza no perjudicó a las propiedades de disgregación pero se descubrió que la disgregación era incluso más rápida que la de los comprimidos producidos a partir de la mezcla C y D. Como el ibuprofeno se hizo reaccionar completamente en la granulación (como se confirma por el ensayo de disolución y también por la difracción de rayos X de polvo), las composiciones químicas de los granulados y de las mezclas físicas deberían, en teoría, ser idénticas. Las diferencias significativas observadas en el comportamiento y en las propiedades de los granulados y de los comprimidos producidos de los mismos, en comparación con las mezclas físicas, por tanto parecen ser una consecuencia de las diferencias estructurales significativas de los granulados. La granulación del ibuprofeno y de la base por tanto proporciona una forma mucho más económica de producir granulados y comprimidos que se disuelven rápidamente y un producto diferente que tiene propiedades mejoradas, tales como el comportamiento de compresión mejorado, la dureza del comprimido, la disgregación, la disolución, etc.

Tabla 2

Composición del comprimido	Pérdida por desecación [% p/p]	Dureza [N]	Tiempo de disgregación [min]
Granulado A	11,2	60-70	4,5-5,6
Granulado B	6,3	40-50	4,3--5,1
Mezcla C	10,9	30-40 ¹⁾	5,5-6,8
Mezcla D	6,1	10-20 ²⁾	5,0-6,1
1) descascarillado parcial del comprimido			
2) descascarillado importante del comprimido			

Ejemplo 17

- 5 **[0114]** Se mezclaron intensamente 206 kg (1000 mol) de ibuprofeno con 16 kg (400 moles) de hidróxido de sodio molido, 47,7 kg (450 mol) de carbonato de sodio, 13,8 kg (100 mol) de carbonato de potasio, 10 kg de Povidona K25 y 7 kg de monoestearato de sacarosa en un recipiente de mezcla. La temperatura de la mezcla aumentó hasta aproximadamente 50 °C y se formó un granulado ligeramente pegajoso a los 30 minutos. Una muestra de 1 g del granulado se disolvió en 100 ml de agua a 37 °C a los 25 segundos. El granulado solubilizado se transfirió a un
- 10 granulador de lecho fluido y se pulverizó con 100 ml de agua a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 30 °C. El contenido de agua del granulado obtenido fue del 8,8 % p/p, medido como pérdida por desecación a 70 °C en 30 minutos. El almacenamiento del granulado en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 meses condujo a una absorción del 2,8 % (p/p) de agua.
- 15 **[0115]** El granulado obtenido en el granulador de lecho fluido se mezcló con un 1,5 % de estearato de magnesio y se comprimió en comprimidos con un diámetro de 10,5 mm y que contenían una cantidad de principio activo que corresponde a 200 mg de ibuprofeno. La dureza del comprimido fue de entre 60 N y 85 N y el tiempo de disgregación en agua fue de 4,5 minutos.

20 Ejemplo 18 (no de la invención reivindicada)

- [0116]** Se agitaron vigorosamente 280 g (7,0 mol) de hidróxido de sodio, 168 g (3,0 mol) de hidróxido de potasio y 750 g (10 mol) de glicina en un recipiente de mezcla. Se formó una dispersión con una generación de calor débil. Después se añadieron 2,06 kg (10 mol) de ibuprofeno en porciones a los 10 minutos. La temperatura de la mezcla
- 25 de reacción aumentó hasta aproximadamente 45 °C y se formó una masa plástica. El ibuprofeno se solubilizó completamente, ya que la masa era completamente hidrosoluble. Después de la finalización de la solubilización, se añadieron 180 g (10 mol) de agua a la masa.
- [0117]** El producto granular obtenido tenía un contenido teórico de agua de 360 g que corresponde al 10,5 % p/p, teniendo en cuenta el agua formada en la reacción del ibuprofeno con los hidróxidos. La pérdida por desecación del
- 30 producto a 105 °C (60 minutos) fue del 8,8 % p/p inmediatamente después de la preparación; después del almacenamiento en un recipiente herméticamente cerrado, la pérdida por desecación se redujo hasta el 5,8 % p/p después de un día y al 4,7 % p/p después de dos días. El almacenamiento adicional del producto así obtenido en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 % hasta que el aumento de peso se mantuvo constante (7 días)
- 35 dio como resultado una absorción del 0,8 % p/p de agua. Este producto tenía por tanto un contenido de agua de solamente el 5,5 % p/p, medido como pérdida por desecación a 105 °C durante 60 minutos. Este resultado fue de lo más sorprendente en vista del contenido de sal de potasio altamente higroscópica que habitualmente absorbe bastante porcentaje de agua en las condiciones del desecador anteriores.
- 40 **[0118]** En tecnología farmacéutica, el contenido de agua débilmente ligada que influye en la compresibilidad y fluidez es habitualmente de particular interés. Por tanto, la pérdida por desecación se determina por lo general a temperaturas de más bien 70-80 °C en lugar de 105 °C. Sorprendentemente, el granulado obtenido tenía una pérdida por desecación a 70 °C de solamente el 2,4 % p/p lo cual ilustra adicionalmente las propiedades novedosas y ventajosas de este producto e indica que la mezcla granular formada era capaz de ligar fuertemente el agua de
- 45 cristalización. Esta unión al agua especial confirmó que el nuevo ibuprofeno solubilizado no es comparable con una simple mezcla física de dihidrato de ibuprofeno de sodio, ibuprofeno de potasio y glicina.

Ejemplo 19 (no de la invención reivindicada)

- 50 **[0119]** Se mezclaron 200 kg (970 mol) de ibuprofeno y 140 kg (1013 mol) de carbonato de potasio y 15 kg de Povidona K25 y se cargaron de forma continua en el embudo de un compactador de rodillos (rodillo Bepex). A través de la acción de la presión y la generación de calor durante la compactación se formó una masa que era susceptible de ser cribada a través de un tamiz de 2,5 mm e hidrosoluble. El producto tamizado se comprimió en comprimidos en una sala de producción climatizada (20-25 °C, humedad relativa del 20 %). Los comprimidos tenían un peso de
- 55 comprimido de 710 mg y un contenido de principio activo que corresponde a 400 mg de ibuprofeno. La dureza de los

comprimidos de forma oblonga fue de 80 N, el tiempo de disgregación en agua a 37 °C aproximadamente 1,5 minutos.

Ejemplo 20

5

[0120] Se introdujeron 412 kg de ibuprofeno (1,997 mol), 84,8 kg de carbonato de sodio (800 mol), 82,8 kg de carbonato de potasio (599 mol), 40 kg de Povidona K25, 9 kg de dióxido de silicio, 7 kg de monoestearato de sacarosa y 16 kg de hidróxido de sodio molido (400 mol) en un recipiente de mezcla y se mezcló vigorosamente. A los 120 minutos, la temperatura aumentó a 49 °C y el polvo se aglomeró en un granulado. Una muestra de 1 g del granulado disuelto en 100 ml de agua a 37 °C a los 30 segundos. La termosolubilización tuvo lugar sin ninguna agua añadida.

[0121] El granulado muy fino se transfirió a un granulador de lecho fluido y se pulverizó con 200 kg de una solución acuosa de glicina al 9 % p/p para unir las fracciones de polvo; la temperatura del aire de entrada era de 35 °C. El granulado obtenido estaba casi libre de polvo y tenía un contenido de agua del 6 % p/p (medido como pérdida por desecación a 70 °C a los 30 minutos). Posteriormente, el granulado se mezcló con 25 kg de celulosa microcristalina y 7 kg estearato de magnesio durante 15 minutos, y la mezcla se comprimió en comprimidos biconvexos que tenían un peso de comprimido de aproximadamente 720 mg y un contenido de principio activo equivalente a 400 mg de ibuprofeno. La dureza de los comprimidos fue de 90-100 N y el tiempo de disgregación en agua, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea, fue de 6,5-8,5 minutos.

Ejemplo 21 (no de la invención reivindicada)

[0122]

25

a) Se dispersó 1 mol de hidróxido de sodio (40 g) en 2,1 moles de agua (37,8 g). Se añadieron 1,33 moles de glicina a la mezcla. Una solución casi clara se formó a los 3 minutos, a la que se añadió en porciones 1 mol de ibuprofeno (206 g) mientras se agitaba. La mezcla se transformó en polvo seco a los 3 minutos; la temperatura de reacción no subió por encima de 28 °C. El polvo obtenido no necesita secarse pero puede utilizarse directamente en la fabricación de formas de dosificación adecuadas. Teniendo en cuenta que se forma 1 mol de agua en la reacción, el contenido teórico de agua del polvo debería ascender a 14,6 % p/p. Sin embargo, el secado del polvo obtenido inmediatamente después de la preparación a 105 °C hasta que el peso se mantuvo constante dio como resultado una pérdida de peso de solamente el 12,45 % p/p. El almacenamiento del polvo en un desecador a 25 °C y una humedad relativa del 75 % inmediatamente después de la preparación condujo a una pérdida de peso del 2,7 % p/p a las 24 horas; a partir de entonces, el peso se mantuvo constante. El almacenamiento del polvo obtenido inicialmente en un recipiente herméticamente cerrado durante 7 días y el posterior secado a 105 °C dio una pérdida de peso de solamente 9,6 % p/p, demostrando que el 2,85 % adicional, en total el 5 % del agua estaba fuertemente ligada en el granulado. En contraste con esto, el dihidrato de ibuprofeno de sodio convencionalmente obtenido a partir de una solución acuosa pierde completamente su agua de cristalización (13,6 % p/p) a 105 °C a los 8 minutos.

Ejemplo 22 (no de la invención reivindicada)

[0123] En el primer segmento del barril de la extrusora de doble husillo se dosifican gravimétricamente por hora 39,1 kg de una mezcla que consiste en 38,1 kg de NaOH y 1,0 kg de dióxido de silicio y una mezcla de polvo de 60,0 kg de glicina, 29,76 kg de cloruro de potasio, 20,0 kg de Povidona K25 y 5,0 kg de laurilsulfato de sodio. En el segundo segmento del barril se dosifican 19,5 kg de una solución que consiste en 17,5 kg de agua y 2 kg de KOH/hora con una bomba de engranajes. En el cuarto segmento se dosifican gravimétricamente 200 kg de ibuprofeno/hora y el cuarto y el quinto segmento del barril se mantienen a 80 °C. Dentro del sexto al noveno segmento del barril, la masa se enfría a 40 °C. La masa totalmente solubilizada se descarga en forma de una cuerda con un diámetro de aproximadamente 8 mm. El material se encuentra en un estado sólido cristalino, y es inmediatamente molido a través de tamices con una luz de malla de 5,0 mm y 2,0 mm. Los gránulos densos tienen un tamaño de partícula de entre 0,1-2,0 mm.

Se mezclan 373,4 kg de este granulado con 40 kg de hidrogenocarbonato de potasio y 0,5 kg de ácido esteárico durante 15 minutos. La mezcla final se comprime en comprimidos biconvexos con un diámetro de 10,5 mm y un peso de comprimido de 413,5 mg que contienen 200 mg de ibuprofeno. Los comprimidos tienen una superficie perfectamente lisa, una alta estabilidad mecánica y una dureza media de 90,5 N. El tiempo de disgregación a 37 °C en agua es de 4,5-5,5 minutos.

60

Ejemplo 23 (no de la invención reivindicada)

[0124] En el primer segmento de un barril de extrusora de doble husillo se dosifican por separado por hora una mezcla de 3,91 kg de hidróxido de sodio, que contiene 2,5 % de dióxido de silicio y por un segundo alimentador gravimétrico una mezcla de 8,0 kg de glicina, 4,96 kg de cloruro de potasio, 2,5 kg de Povidona K25 y 0,3 kg de

65

laurilsulfato de sodio/hora. En el segundo segmento del barril se dosifica mediante una bomba de engranaje una solución de 1,74 kg de agua y 0,49 kg de carbonato de potasio en 1 hora. La temperatura en la tercera sección es de 60 °C. En el cuarto segmento se dosifican por hora 20 kg ibuprofeno. La temperatura en el cuarto y el quinto segmento del barril es de 80 °C. En los 3 segmentos siguientes la temperatura se disminuyó a 60 °C y el troquel de la ranura se mantiene a 85 °C. Una suspensión blanca se descarga a través del troquel en forma de una cinta con una dimensión de 5 cm/1 mm. La cinta se solidifica en una banda transportadora a los 5 segundos mediante aire frío a 25 °C y después de 10 segundos puede molerse en un granulado con una distribución de tamaño de partícula de 0,1-2,0 mm. El granulado se transfirió a un granulador de lecho fluido y se pulverizaron 100 kg de granulado con 20,5 kg de una solución acuosa de povidona K90 al 5 % p/p. La temperatura del aire de entrada era de 40 °C. El granulado obtenido estaba casi libre de polvo y tenía un contenido de agua de 8,8 p/p (pérdida por desecación a 105 °C en 30 minutos). Posteriormente 100 kg de granulado se mezclaron con 1,0 kg de ácido esteárico. La mezcla final se comprimió en comprimidos biconvexos que tienen una dureza de comprimido de 80-110 N y un tiempo de disgregación en agua, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea, de 4,0-4,8 minutos. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron exactamente según el ejemplo 25. Perfil de disolución, véase la figura 14, 15.

Ejemplo 24 (no de la invención reivindicada)

[0125] Para demostrar las ventajas de la nueva tecnología de extrusión/granulación continua se dosificaron exactamente 4 kg de NaOH = 100 moles por hora en el primer segmento de barril, en el segundo segmento 18 kg de agua = 100 moles por hora y en el siguiente segmento 20,6 kg de ibuprofeno = 100 mol por hora. El siguiente segmento y el quinto se ajustan a 75 °C. El calentamiento es prácticamente innecesario por motivo de la reacción exotérmica entre el ibuprofeno y el NaOH. En el sexto al octavo segmento del barril la masa se enfría a aproximadamente 40 °C. En el área del noveno y el décimo segmentos de barril, los tornillos de mezcla especiales granulan y densifican el dihidrato de ibuprofeno de sodio formado. El material solubilizado descargado se enfría adicionalmente durante aproximadamente 15 segundos en una cinta transportadora tamizado a 1,75 mm de luz de malla. El contenido de agua del granulado, determinado por el método de Karl-Fischer, es del 13,5 % (teóricamente el 13,6 %). La densidad verdadera es 1,18 g/cm³. El granulado según esta invención cumple todas las especificaciones analíticas para el sodio de ibuprofeno-2H₂O. El nuevo material es mejor que el sodio de ibuprofeno-2H₂O comprable, producido mediante neutralización en agua con secado posterior. El nuevo dihidrato de ibuprofeno de sodio extruido densificado es altamente fluido y mejor compresible. Puede ser comprimido en comprimidos biconvexos redondos de 10,5 mm con una dureza de 25 - 35 N. Se reducen las propiedades de pegajosidad a las herramientas de compresión y la tendencia al descascarillado. Dichos resultados no pueden alcanzarse con el dihidrato de ibuprofeno de sodio producido de manera clásica mediante neutralización con NaOH o NaHCO₃/Na₂CO₃. El termograma de DSC y el patrón de difracción de rayos X son prácticamente idénticos a una muestra de referencia comprada de dihidrato de ibuprofeno de sodio (véase la figura 2, 8, 11).

Ejemplo 25 (no de la invención reivindicada)

[0126] En una cubeta de recubrimiento giratorio, se calientan 413,5 kg de los comprimidos redondos, biconvexos, obtenidos según el ejemplo 22 y que tiene un peso de comprimido de 413,5 mg (que contiene la cantidad equivalente a 200 mg de ibuprofeno) hasta 45 °C y después se recubren con 75 kg de la dispersión de recubrimiento acuosa 1, que contiene:

Opadry II85F Clear® (Colorcon Limited, Dartford Kent DA26QD, Inglaterra)	13,5 kg
Óxido de hierro rojo	0,6 kg
Dióxido de titanio	0,9 kg
Agua	60 kg
	75 kg
con parámetros de recubrimiento de:	
temperatura del aire de entrada:	70 °C
temperatura del producto	35-45 °C

[0127] Después de aproximadamente 2,5 horas de tiempo de recubrimiento, los comprimidos recubiertos con película se secan durante 20 minutos en las mismas condiciones de aire. Los tiempos de disgregación de los comprimidos recubiertos con película, medidos según la Farmacopea Europea, en agua a 37 °C son:

comprimidos recubiertos con película: 5,5-6,5 minutos

Tomados los comprimidos recubiertos con película en la boca, el sabor típico del ibuprofeno aparece después de 5-10 segundos.

Dispersión de recubrimiento 2:

[0128]

Eudragit E PO (Degussa, Röhm GmbH D-64275 Darmstadt)	0,8 kg
Dodecilsulfato de sodio	0,08 kg
Ácido esteárico	0,12 kg
Sacarina de sodio	0,08 kg
Talco	0,4 kg
Óxido de hierro rojo	0,06 kg
Agua	14,0 kg
	15,5 kg

- 5 Los comprimidos recubiertos con película se pulverizan en la misma condición con la dispersión de recubrimiento 2 en 1 hora.

El tiempo de disgregación de los comprimidos recubiertos con película con la dispersión de recubrimiento 1 y la 2 apenas cambió. Los comprimidos se desintegran en agua a 37 °C a los 6,0-7,0 minutos.

10

El tiempo para la aparición del sabor típico del ibuprofeno en la boca se prolongó sustancialmente a aproximadamente 40-50 segundos. El edulcorante puede estar en la dispersión de recubrimiento 1 y/o la dispersión de recubrimiento 2. Es posible que la dispersión de recubrimiento 2 esté adicionalmente aromatizada. Perfil de disolución, véase la figura 14, 15.

15

En lugar de la dispersión de recubrimiento 1 otras dispersiones de recubrimiento típicas bien conocidas podrían utilizarse con polímeros como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma xantana, etc.

Ejemplo 26

20

[0129] Un granulador, equipado con una camisa (para la calefacción y la refrigeración), un rodete y una cuchilla, se llena con 200 kg de ibuprofeno, 150 kg de carbonato de potasio, 5 kg de carbonato de sodio y 16,0 kg de Povidona K 25. Después de mezclar durante 10 minutos, la mezcla de polvo se calienta a una temperatura del producto de 38 °C. En agitación suave se añaden 3 kg de agua (0,8 %). Después de 60 minutos de agitación, la termosolubilización finaliza y 1 g de granulado se disuelve fácilmente en 10 segundos en 100 ml de agua a 37 °C.

25

[0130] Los gránulos se tamizan a través de 1,25 mm y después se comprimen con un sistema de lubricación externo (estearato de magnesio fluidificado) en núcleos de comprimido biconvexos con un diámetro de 10,5 mm y un peso de comprimido de 371 mg.

30

[0131] En una condición ambiental de 20 °C/25 % de humedad relativa, los comprimidos pueden comprimirse fácilmente hasta una dureza de 120-150 N. El tiempo de disgregación en agua es de 40-65 segundos. Los núcleos de los comprimidos se recubren según el ejemplo 25 con la suspensión de recubrimiento 1 y la 2 hasta obtener un peso de comprimido recubierto con película de 383 mg (que contiene 200 mg de ibuprofeno). El tiempo de disgregación en agua a 37 °C es de 2,5 minutos. El perfil de disolución de este comprimido recubierto con película en HCl 0,1 M y amortiguador de pH de la USP a pH 7,2 se muestra en la figura 14, 15.

35

Ejemplo 27

- 40 **[0132]** El ibuprofeno liberado de los comprimidos recubiertos con película obtenidos en los ejemplos 23, 25 (ninguno de los dos de la invención reivindicada), 26 se ensayó por el método de paleta descrito en la actual Farmacopea Europea en los dos medios siguientes:

1000 ml de ácido clorhídrico 0,1 M (jugo gástrico artificial, pH 1,2)

- 45 1000 ml de amortiguador de pH USP (pH 7,2), producido a partir de 50 ml de solución acuosa de KH_2PO_4 0,2 M y 34,7 ml de solución acuosa de NaOH 0,2 M y enrasado con agua hasta 1000 ml.

[0133] En la figura 14, se presentan los perfiles de disolución, que se midieron por el método de paleta en HCl 0,1 M a 150 rpm, 37 °C. Las muestras (ejemplos 23, 25 (ninguno de los dos de la invención reivindicada) y 26) se compararon con una cápsula de gelatina blanda de ibuprofeno, que contiene ibuprofeno ya disuelto (Spalt Liqua).

50

[0134] En la figura 15 se presentan las mismas muestras, medidas con el mismo equipo en un fluido intestinal artificial (amortiguador de pH USP, pH 7,2, 50 rpm, 37 °C, método de paleta).

- 55 **[0135]** El ibuprofeno es un ácido orgánico con una solubilidad fuertemente dependiente del pH. En el intervalo de pH 1 - 5, la solubilidad está significativamente por debajo de 0,1 g/l. Entre pH 6 y 7 la solubilidad aumenta

fuertemente como consecuencia de la formación de la sal. Si la liberación *in vitro* se mide a pH 7,2 (solubilidad aproximadamente de 20 g/l), no es sorprendente que todas las muestras muestren aproximadamente el 100 % de liberación del ibuprofeno después de 20 minutos.

- 5 En general, es notable que los tres comprimidos recubiertos con película según esta invención liberen el ibuprofeno más rápido que la cápsula de gelatina blanda.

[0136] La comparación entre la muestra 23 y la 25 (ninguna de las dos según la invención reivindicada) revela que la adición de KHCO_3 a la mezcla final acelera la disolución. El nuevo comprimido recubierto con película, ejemplo 10 26, que contiene ibuprofeno solubilizado mediante reacción con K_2CO_3 libera el ibuprofeno inmejorablemente rápido.

[0137] La ventaja de los comprimidos recubiertos con película 23, 25 (ninguno de los dos según la invención reivindicada) y 26 de acuerdo con esta invención sobre la cápsula de gelatina blanda de ibuprofeno se revela especialmente en el ensayo de disolución a pH 1,2. Los comprimidos de la invención tienden en esta condición a la 15 formación de soluciones altamente sobresaturadas. La caída de las curvas después de aproximadamente 7 minutos es una consecuencia de la cristalización gradual del ibuprofeno. Se supone que el grado de sobresaturación juega un papel importante en la condición *in vivo* y es una condición importante para la absorción rápida y el inicio rápido de la acción analgésica.

20 Ejemplo 28

[0138] En el primer segmento del barril de una extrusora se dosifica por hora una mezcla de 15 kg de carbonato de potasio, 0,5 kg de carbonato de sodio y 6 kg de Povidona K25. En el tercer segmento se dosifican por hora 20 kg de ibuprofeno. El segmento de tres y el cuatro se calientan hasta 75 °C, en los segmentos 6-9 la masa se enfrió a 25 40 °C. Se descarga una masa plástica que puede molerse en segundos a través de un tamiz con una luz de malla de 2,0 mm. Sin ninguna adición de agua se formó un granulado de ibuprofeno altamente hidrosoluble.

[0139] El granulado tamizado se mezcla con estearato de magnesio al 1 % y 375 mg de la mezcla (que contiene 200 mg de ibuprofeno) se envasa en cápsulas de HPMC, tamaño 1. Después de la disgregación de la cápsula en 30 agua a 37 °C el granulado se disuelve a los 30 segundos.

Ejemplo 29

[0140] Se mezclan 371 mg del granulado solubilizado según el Ejemplo 28 con 50 mg de hidrogenocarbonato de 35 sodio, 3 mg de Aspartamo, 10 mg de aromatizante de pomelo y 3 mg de estearato de magnesio. Se envasan 437 mg de esta mezcla en un sobre tubular de aluminio (alu-stickpack). El contenido de un sobre tubular (stickpack) se disuelve sin agitación en 100 ml de agua a 20 °C en 20 segundos. Las partículas de ibuprofeno solubilizadas comienzan a flotar y se disuelven. La matriz de las partículas contiene micro-burbujas de CO_2 formadas durante el procedimiento de extrusión.

40

Las siguientes son realizaciones preferidas que describen la invención:

[0141]

45 1. Una realización de un procedimiento para la producción de un ibuprofeno solubilizado, preferentemente en forma de un granulado, comprendiendo el procedimiento las etapas de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de 50 potasio y fosfatos de sodio y de potasio tribásicos, y mezclas de los mismos, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la primera base en estado esencialmente seco.

2. La realización del procedimiento del apartado 1, en el que la mezcla comprende de 0,5 a 1,2 moles por mol de ibuprofeno la primera base.

55 3. La realización del procedimiento del apartado 1 o 2, en el que la mezcla comprende al menos 0,8 moles, preferentemente de 0,8 a 1,5 moles de uno o más compuestos básicos por mol de ibuprofeno.

60 4. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la mezcla comprende adicionalmente agua en una cantidad que no supere la cantidad necesaria para la formación de hidratos sólidos por más de 1 mol por mol de ibuprofeno.

5. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la mezcla comprende menos de 2,5 moles de agua por mol de ibuprofeno, preferentemente de 0,1 a 2, más 65 preferentemente de 0,1 a 1,2 moles de agua por mol de ibuprofeno.

6. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la primera base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y mezclas de los mismos.
- 5 7. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la mezcla comprende dos o más compuestos básicos.
8. La realización del procedimiento del apartado 7, en el que la primera base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio y glicinato de potasio, y en el que la mezcla comprende una segunda base que se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de sodio y fosfatos de sodio y de potasio tribásicos.
- 10 9. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la mezcla comprende al menos una base que tiene un pH de 7,5 a 10 como solución o dispersión acuosa 0,1 M.
- 15 10. La realización del procedimiento del apartado 9, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en citrato de trisodio, citrato de tripotasio, arginina y lisina.
11. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 7 a 10, en el que la mezcla comprende al menos una base que contiene sodio y al menos una base que contiene potasio.
- 20 12. La realización del procedimiento del apartado 11, en el que la base o bases que contienen sodio y la base o bases que contienen potasio están presentes en una relación molar de 1:20 a 20:1, preferentemente 1:9 a 9:1.
- 25 13. La realización del procedimiento del apartado 11 o 12, en el que las bases que contienen sodio y las bases que contienen potasio se seleccionan entre bases que contiene hidróxido y bases que contienen carbonato.
- 30 14. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 11 a 13, en el que la mezcla comprende hidróxido de sodio en combinación con hidróxido de potasio o carbonato de potasio.
15. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores, en el que la mezcla comprende al menos 0,5 moles, preferentemente al menos 0,9 moles de hidróxido de sodio por mol de ibuprofeno.
- 35 16. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 11 a 13, en el que la mezcla comprende carbonato de potasio en combinación con carbonato de sodio o hidróxido de sodio.
- 40 17. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 1 a 16, en el que la mezcla comprende al menos 0,75 moles, preferentemente al menos 0,85 moles de carbonato de potasio por mol de ibuprofeno.
- 45 18. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados anteriores 1 a 17, en el que la mezcla comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
19. La realización del procedimiento del apartado 18, en el que el uno o más excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en cargas, aglutinantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento y agentes anti-precipitación.
- 50 20. La realización del procedimiento del apartado 18 o 19, en el que la mezcla comprende uno o más excipientes neutros e hidrosolubles que presentan un pH en agua de aproximadamente 7 y una solubilidad en agua a 37 °C de al menos el 5 % (p/p), preferentemente al menos el 10 % (p/p), más preferentemente al menos el 15 % (p/p).
- 55 21. La realización del procedimiento del apartado 19, en el que la mezcla comprende hasta 20 moles, preferentemente de 0,25 a 4 moles, más preferentemente de 0,5 a 1,5 moles de uno o más excipientes neutros e hidrosolubles por mol de ibuprofeno.
- 60 22. La realización del procedimiento del apartado 20 o 21, en el que el uno o más excipientes neutros e hidrosolubles se seleccionan entre el grupo que consiste en cloruro de potasio, manitol, compuestos poliméricos, polivinilpirrolidonas no reticulados, derivados de celulosa, celulosa microcristalina, agentes tensioactivos, laurilsulfato de sodio, palmitato de sacarosa, glicina y mezclas de los mismos.

23. La realización del procedimiento del apartado 22, en el que la mezcla comprende glicinato de sodio o glicinato de potasio.
- 5 24. La realización del procedimiento del apartado 23, en el que el glicinato de sodio o el glicinato de potasio se preparan *in situ* haciendo reaccionar glicina con una base.
- 10 25. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 1 a 24, en donde la mezcla comprende del 1 al 15 %, preferentemente del 1 al 9 %, más preferentemente del 4 al 7 % en peso de compuestos poliméricos, en base al peso total de la mezcla.
- 15 26. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 1 a 25, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 20 a 95 °C, preferentemente de 20 a 85 °C, más preferentemente de 20 a 65 °C.
- 20 27. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 4 a 26, en donde el agua se añade después de hacer reaccionar el ibuprofeno con el uno o más compuestos básicos comprendidos en dicha mezcla.
- 25 28. Una realización del procedimiento como se reivindica en uno cualquiera de los apartados 1 a 27, en el que dicha mezcla se tritura después de la reacción para obtener un granulado.
- 30 29. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 1 a 28, en el que la reacción se realiza en un recipiente de mezcla.
- 35 30. La realización del procedimiento del apartado 29, en el que dicho recipiente de mezcla comprende medios para el enfriamiento y/o calentamiento de la mezcla en dicho recipiente.
- 40 31. La realización del procedimiento del apartado 30 o 31, en el que dicho recipiente de mezcla es una extrusora.
- 45 32. La realización del procedimiento del apartado 31, en el que la primera base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de sodio, glicinato de sodio, fosfatos de sodio tribásicos y mezclas de los mismos.
- 50 33. La realización del procedimiento del apartado 31 o 32, en el que la primera base comprende hidróxido de sodio.
- 55 34. La realización del procedimiento del apartado 32 o 33, en el que la mezcla comprende de 0,9 a 1,2 moles de la primera base por mol de ibuprofeno.
- 60 35. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 31 a 34, en el que la mezcla comprende hidróxido de sodio o una mezcla de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.
- 65 36. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 1 a 35, en el que la mezcla comprende adicionalmente glicina.
37. La realización del procedimiento del apartado 36, en el que la mezcla comprende de 0,2 a 1,5 moles, preferentemente de 0,7 a 1,3 moles, más preferentemente de 0,4 a 1,0 mol de glicina por mol de ibuprofeno.
38. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 30 a 36, en el que la mezcla comprende adicionalmente del 0 al 9 % en peso, preferentemente del 1 al 9 % en peso de polivinilpirrolidona.
39. La realización del procedimiento del apartado 1, en el que, por 1 mol de ibuprofeno una reacción se realiza a una temperatura de 20 a 85 °C con aproximadamente 0,95 moles de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 moles ya sea de hidróxido de potasio o de carbonato de potasio; aproximadamente 0,5 moles de glicina; aproximadamente 0,3 moles de cloruro de potasio; y aproximadamente el 10 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y opcionalmente hasta 1,2 moles, preferentemente aproximadamente 0,8 moles de agua.
40. La realización del procedimiento del apartado 1, en el que por 1 mol de ibuprofeno una reacción se realiza a una temperatura de 20 a 85 °C con aproximadamente 0,95 moles de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 moles ya sea de hidróxido de potasio o de carbonato de potasio; aproximadamente

0,7 moles de glicina; aproximadamente 0,5 moles de cloruro de potasio; y aproximadamente el 6 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y opcionalmente hasta 1,2 moles, preferentemente aproximadamente 0,8 moles de agua.

5

41. La realización del procedimiento del apartado 1, en el que la primera base se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio y mezclas de los mismos.

10

42. La realización del procedimiento del apartado 39, en el que la mezcla comprende de 0,8 a 1,2 moles de carbonato de potasio y de 0 a 0,4 moles de carbonato de sodio por mol de ibuprofeno.

15

43. La realización del procedimiento del apartado 41 o 42, en donde la reacción se realiza esencialmente en ausencia de agua.

44. La realización del procedimiento del apartado 43, en el que la mezcla comprende adicionalmente un líquido no acuoso seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄ alifáticos, acetona y mezclas de los mismos.

20

45. La realización del procedimiento del apartado 44, en el que el alcohol es isopropanol.

46. La realización del procedimiento del apartado 44 o 45, en el que la mezcla comprende menos de 0,5 moles de líquido no acuoso por mol de ibuprofeno.

25

47. La realización del procedimiento del apartado 41 o 42, en el que la mezcla de reacción comprende de 0,1 a 0,3 moles de agua por mol de ibuprofeno.

48. La realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartados 41 a 47, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 40 a 60 °C, preferentemente de 50 a 60 °C

30

49. La realización del procedimiento del apartado 41, en el que por 1 mol de ibuprofeno una reacción se realiza a una temperatura de 20 a 65 °C con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles ya sea de carbonato de sodio o de hidróxido de sodio; aproximadamente el 10 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y hasta 0,3 moles máximo, preferentemente sin nada, de agua.

35

50. La realización del procedimiento del apartado 41, en el que por 1 mol de ibuprofeno una reacción se realiza a una temperatura de 20 a 65 °C con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles ya sea de carbonato de sodio o de hidróxido de sodio; aproximadamente el 5 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y hasta 0,3 moles máximo, preferentemente sin nada, de agua.

40

51. Una realización de ibuprofeno solubilizado, obtenible según la realización del procedimiento de uno cualquiera de los apartado 1 a 50, que es preferentemente en forma de un granulado.

45

52. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 51, como es obtenible cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 85 °C, mezclado con aproximadamente 0,95 moles de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 moles ya sea de hidróxido de potasio o de carbonato de potasio; aproximadamente 0,5 moles de glicina; aproximadamente 0,3 moles de cloruro de potasio; y aproximadamente el 10 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y opcionalmente hasta 1,2 moles, preferentemente aproximadamente 0,8 moles de agua.

50

53. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 51, como es obtenible cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 85 °C mezclado con aproximadamente 0,95 moles de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 moles ya sea de hidróxido de potasio o de carbonato de potasio; aproximadamente 0,7 moles de glicina; aproximadamente 0,5 moles de cloruro de potasio; y aproximadamente el 6 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y opcionalmente hasta 1,2 moles, preferentemente aproximadamente 0,8 moles de agua.

60

54. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 51, como es obtenible cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 65 °C mezclado con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles ya sea de carbonato de sodio o de hidróxido de sodio;

65

aproximadamente el 10 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y hasta 0,3 moles máximo, preferentemente sin nada, de agua.

- 5 55. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 51, como es obtenible cuando se hace reaccionar 1 mol de ibuprofeno a una temperatura de 20 a 65 °C, mezclado con aproximadamente 0,9 moles de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 moles ya sea de carbonato de sodio o de hidróxido de sodio; aproximadamente el 5 % en peso, referido a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no reticulada; aproximadamente el 2 % en peso, referido a un mol ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y hasta 0,3 moles máximo, preferentemente sin nada, de agua.
- 10 56. Una realización de ibuprofeno solubilizado, caracterizado por los siguientes picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo a 2 theta: 14,6, 21,8 y 25,3°.
- 15 57. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 56, que tienen esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo de la figura 9.
- 20 58. Una realización de ibuprofeno solubilizado, caracterizada por los siguientes picos en los espectros de IR: aproximadamente 1597 cm⁻¹ y aproximadamente 1336 cm⁻¹.
- 25 59. La realización de ibuprofeno solubilizado del apartado 58, que tienen esencialmente los espectros de IR de la figura 12.
- 30 60. La realización del ibuprofeno solubilizado de uno cualquiera de los apartados 56 a 59, que comprende glicina.
- 35 61. Una realización de la composición farmacéutica que comprende el ibuprofeno solubilizado de uno cualquiera de los apartados 51 a 60.
- 40 62. La realización de la composición farmacéutica del apartado 61, que comprende adicionalmente un compuesto básico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio y/o potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfatos de sodio y de potasio tribásicos y mezclas de los mismos.
63. La realización de la composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados 60 a 62, que comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
64. La realización de la composición farmacéutica de uno cualquiera de los apartados 60 a 63, que tiene la forma de un comprimido, comprimido recubierto con película, gragea, sobre o cápsula.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un ibuprofeno solubilizado, preferentemente en forma de un granulado, comprendiendo el procedimiento las etapas de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la primera base en estado esencialmente seco para dar lugar a ibuprofeno solubilizado, en el que
 - a) la primera base es carbonato de sodio,
 - b) la mezcla comprende de 0,8 a 1,5 moles por mol de ibuprofeno de la primera base,
 - c) la mezcla comprende menos de 2,5 moles de agua por mol de ibuprofeno y
 - d) la expresión "ibuprofeno solubilizado" significa formas hidrosolubles de ibuprofeno en las que al menos parte del ibuprofeno está presente en forma de sal.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende de 0,9 a 1,2 moles por mol de ibuprofeno de la primera base.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la mezcla comprende de 0,1 a 2, más preferentemente de 0,1 a 1,2 moles de agua por mol de ibuprofeno.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la mezcla comprende hidróxido de sodio junto con la primera base.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 20 a 95 °C, preferentemente de 20 a 85 °C, más preferentemente de 20 a 65 °C.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se realiza en un recipiente de mezcla.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho recipiente de mezcla comprende medios para enfriar y/o calentar la mezcla en dicho recipiente.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ibuprofeno solubilizado no se seca antes de su uso o procesamiento posterior.

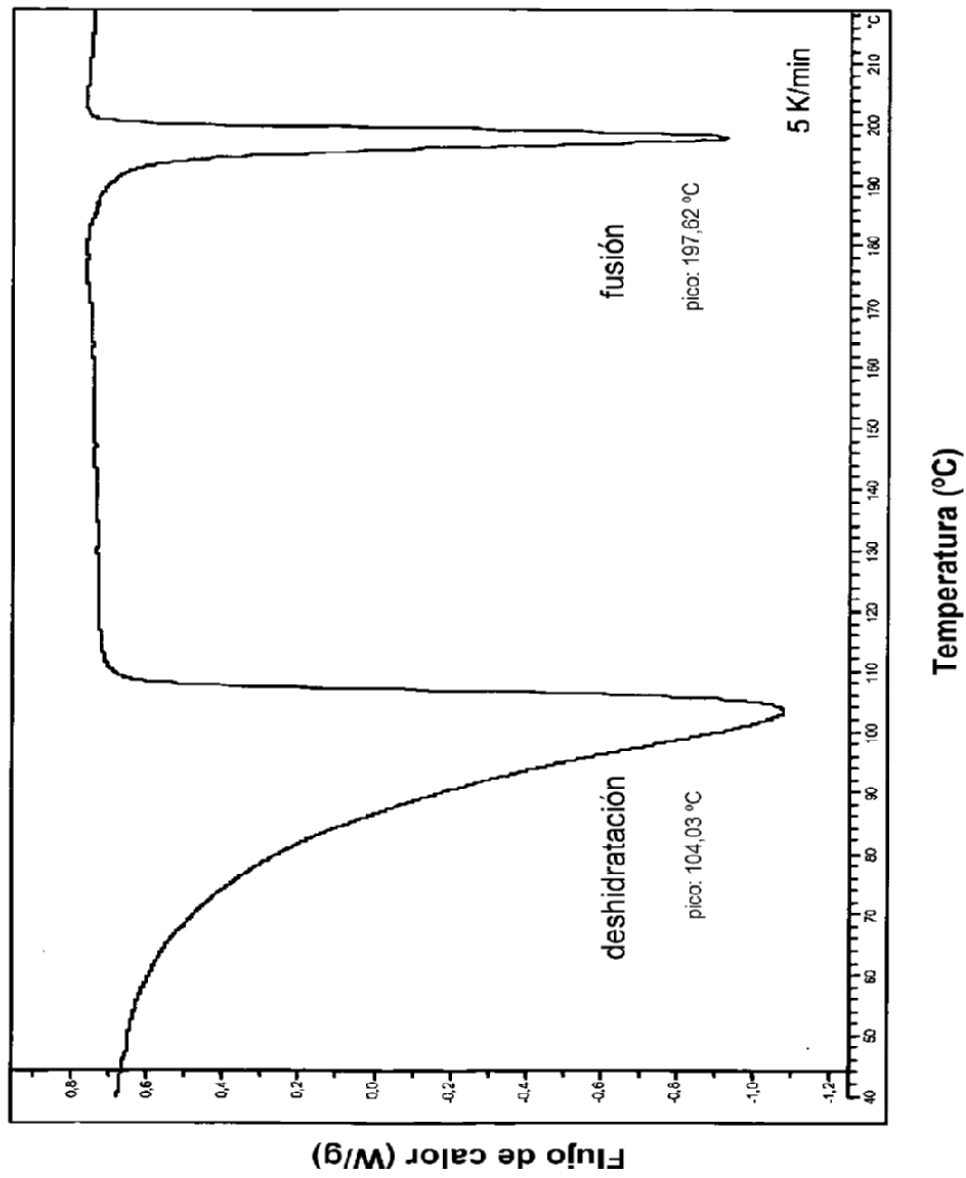


Figura 1: Termograma de DSC, dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible en el mercado (Shasun)

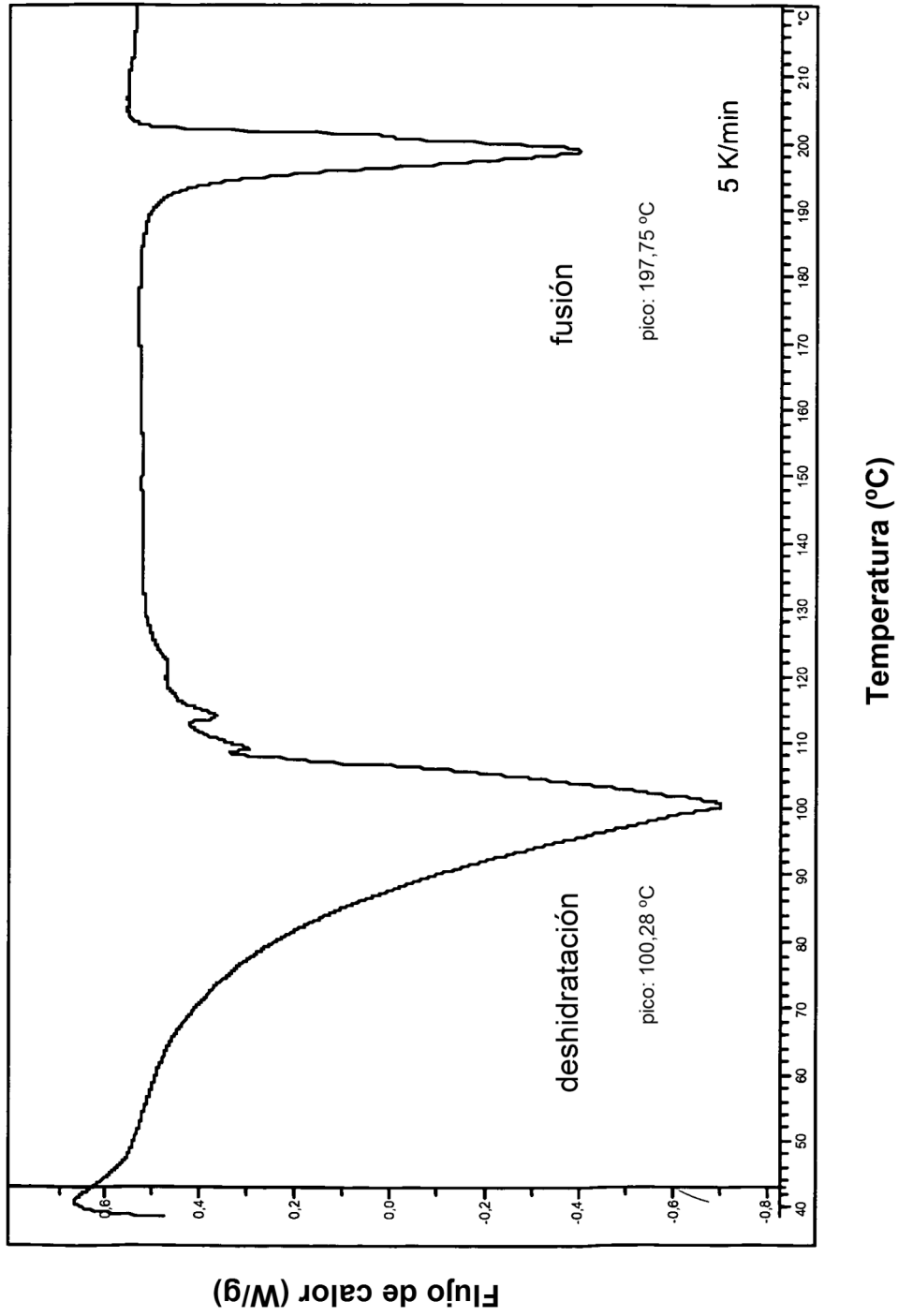


Figura 2: Termograma del ejemplo 24, derivado de un proceso de extrusión.

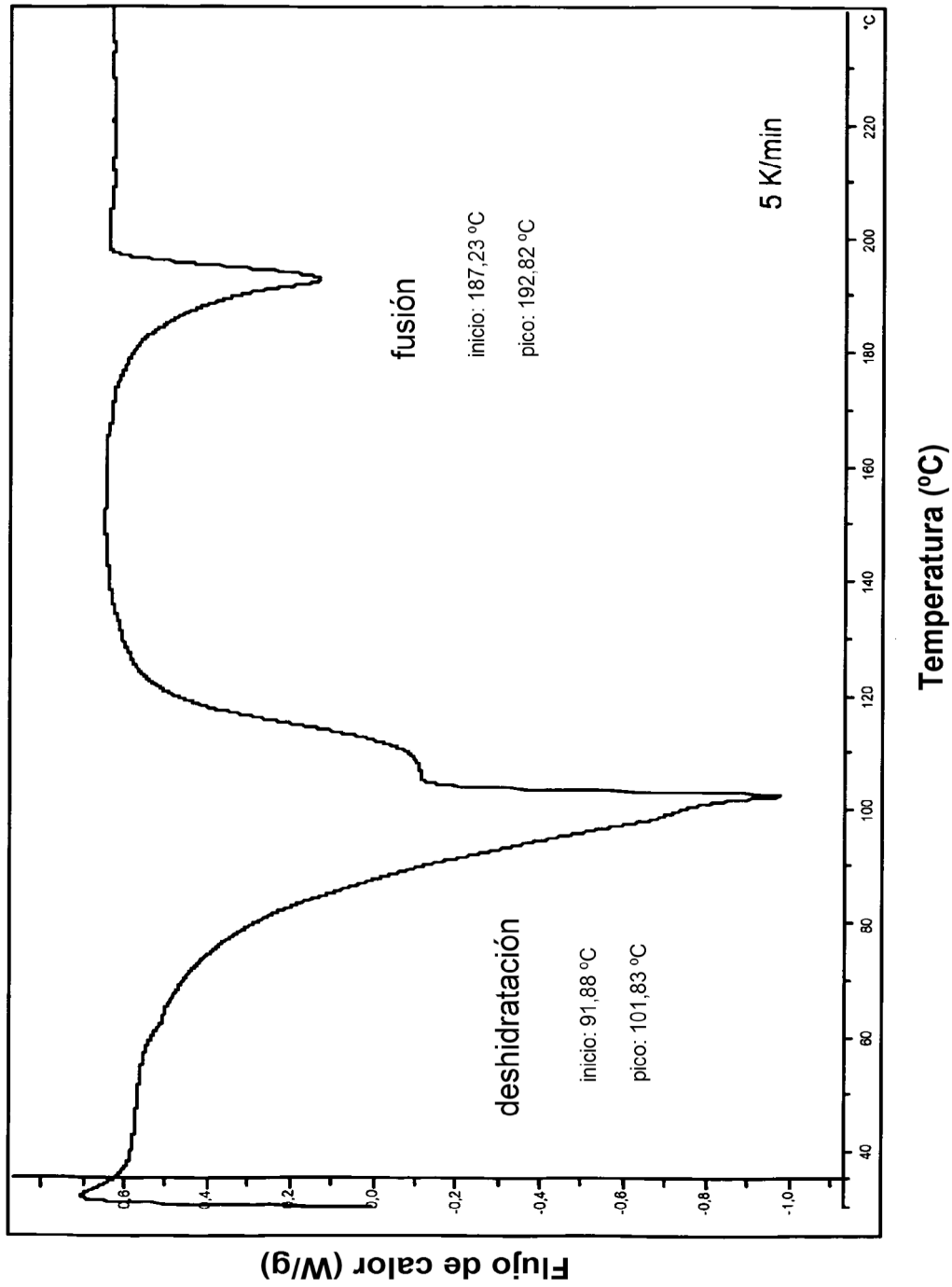


Figura 3: Termograma de ibuprofeno solubilizado (1 mol de ibuprofeno, NaOH/KOH 0,95/0,05 mol) .

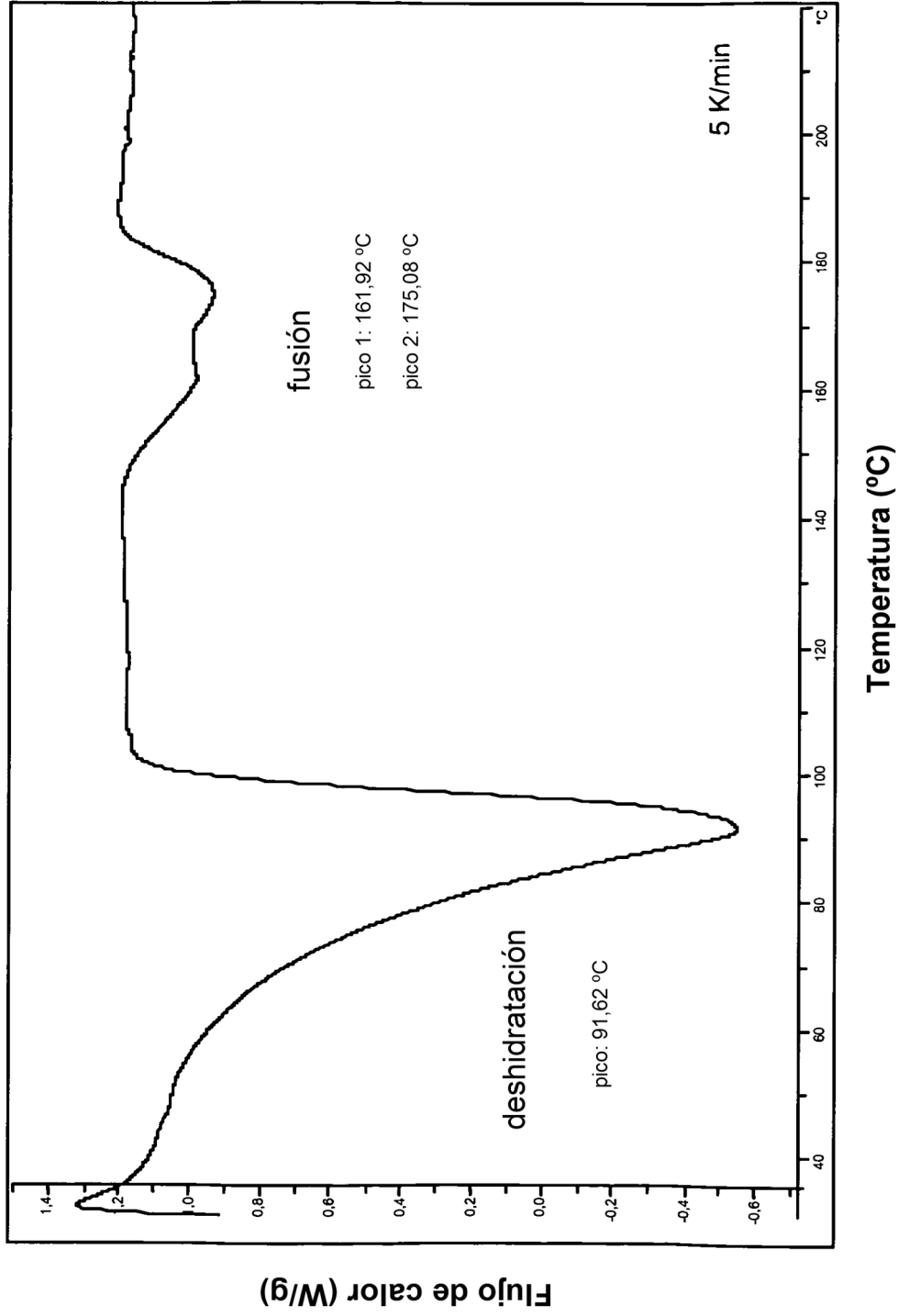


Figura 4: Termograma de ibuprofeno solubilizado (1 mol d ibuprofeno, 1 mol de NaOH, 1 mol de agua, 0,07 moles de glicina) .

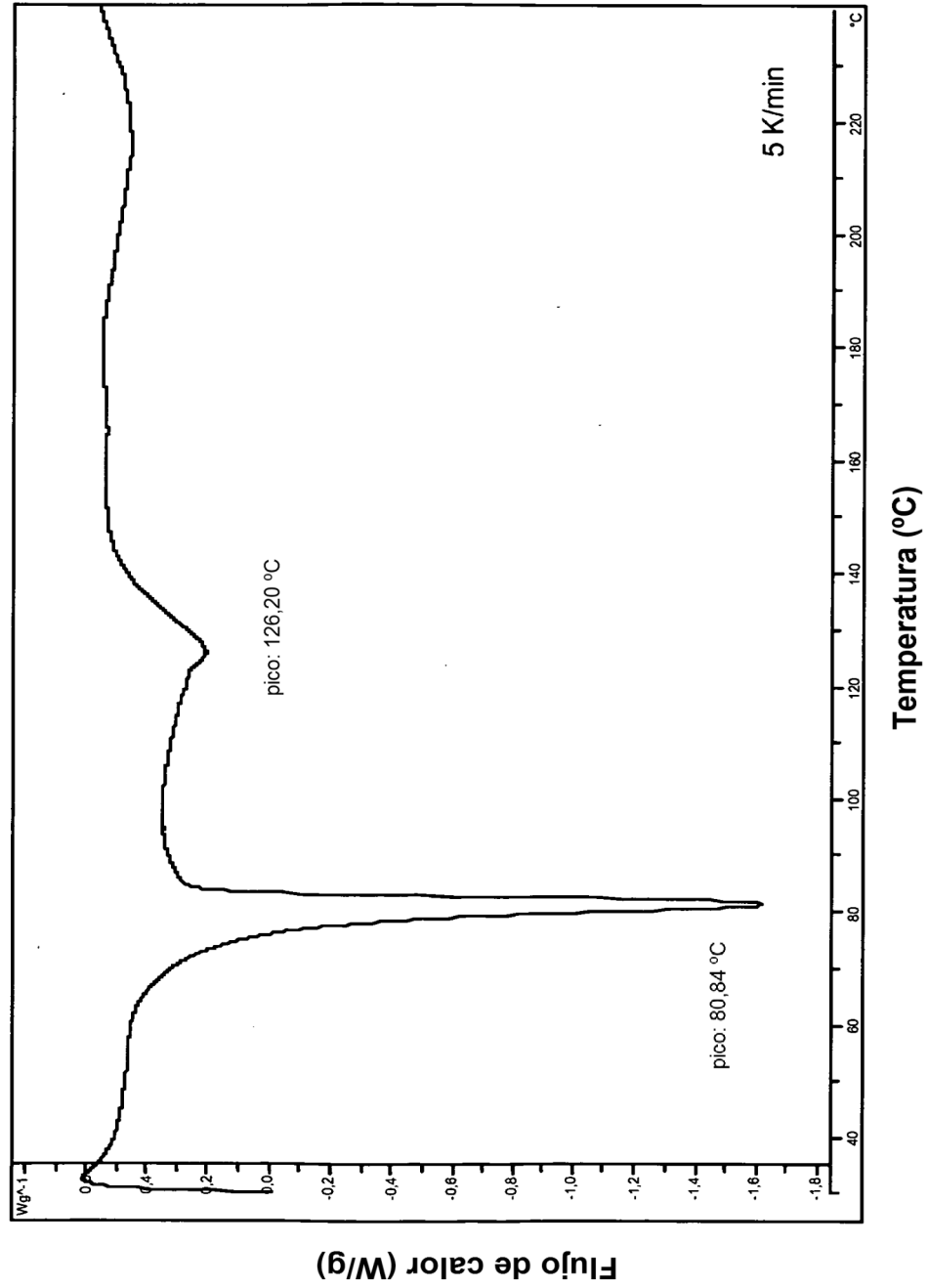


Figura 5: Termograma de DSC del ejemplo 23, derivado de un proceso de extrusión.

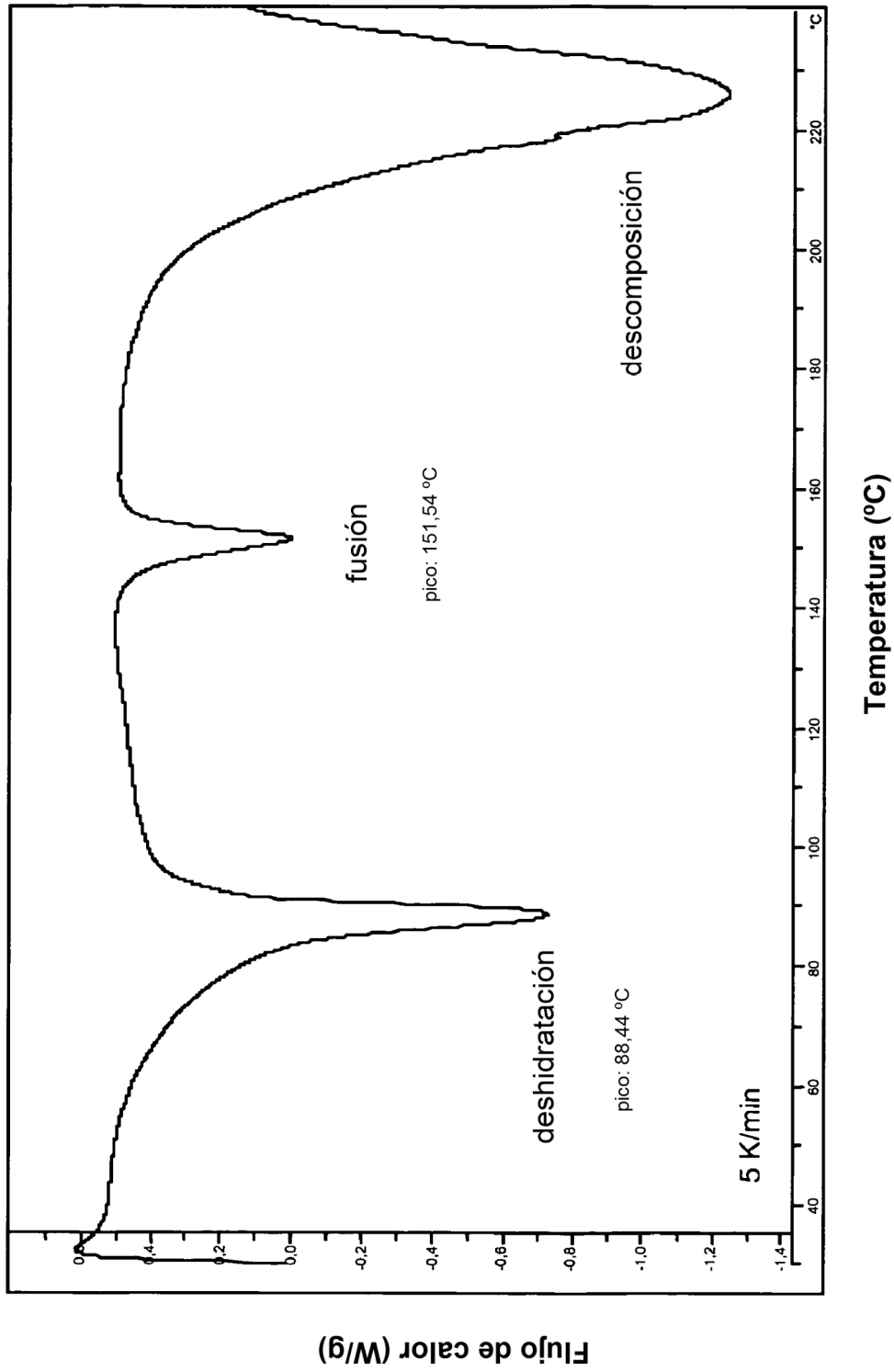


Figura 6: El termograma de DSC del producto solubilizado (1 mol de ibuprofeno, 3,75 mol de glicina)

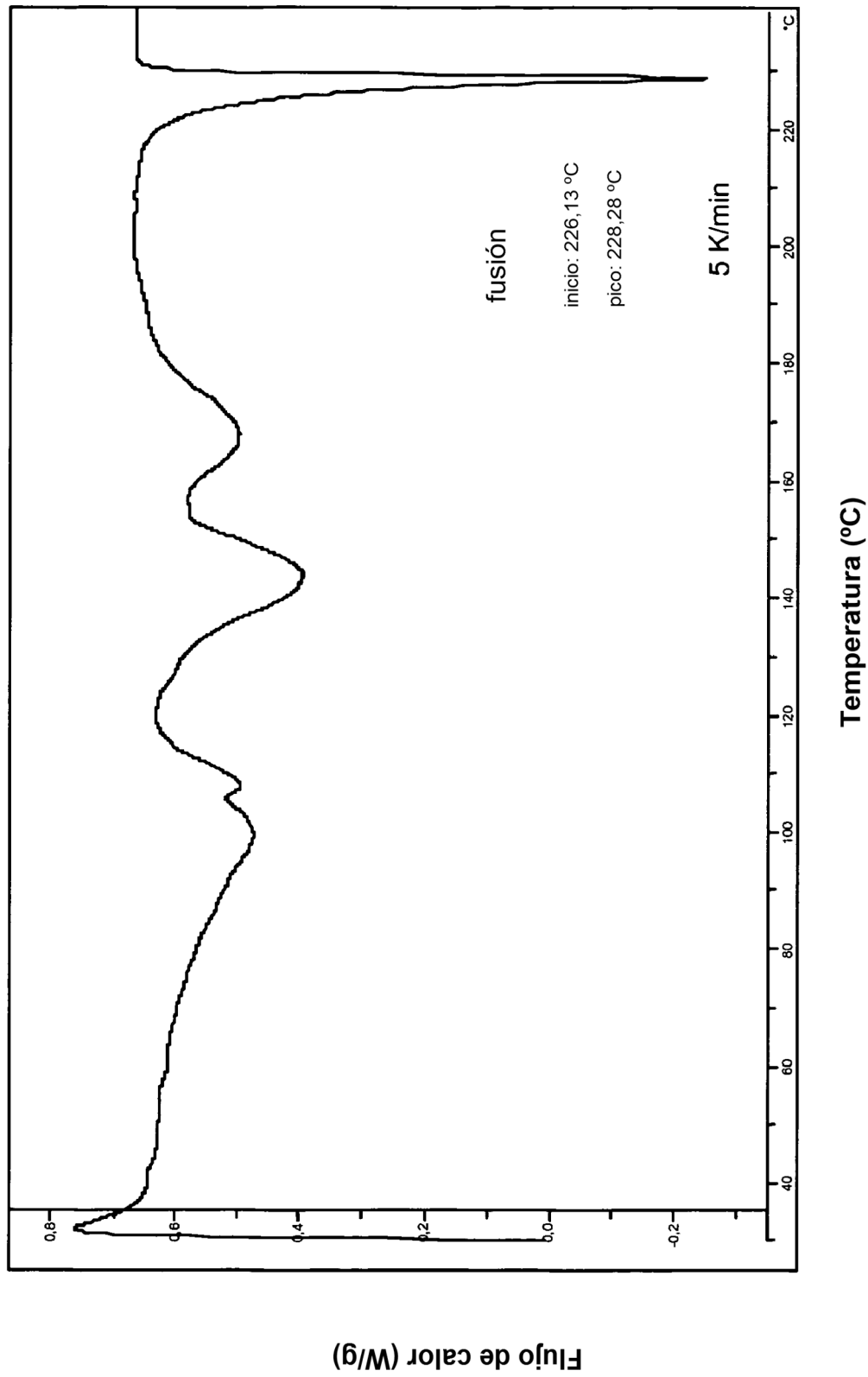


Figura 7: Termograma de DSC del ejemplo 26.

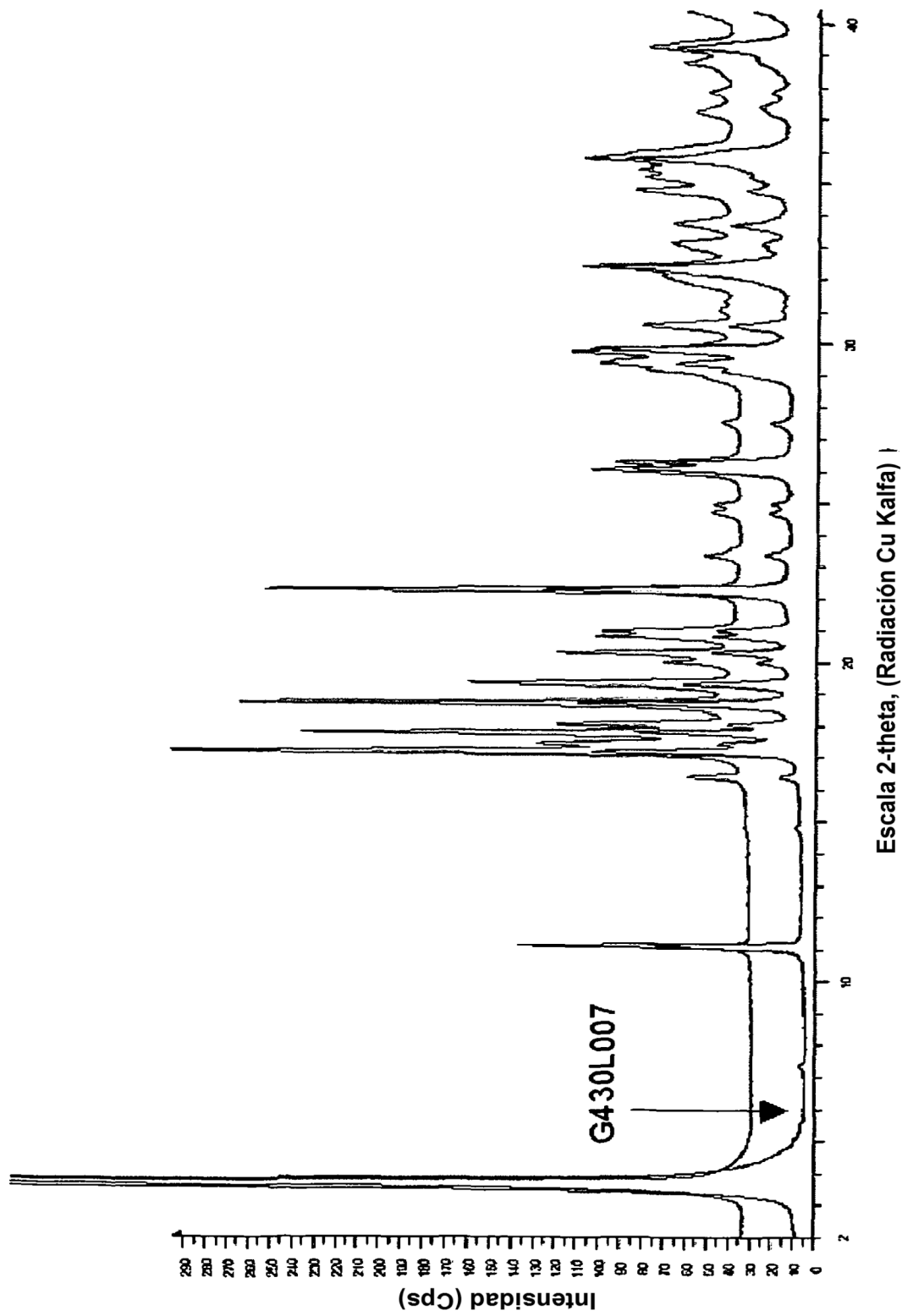


Figura 8: Patrones de difracción de rayos X de polvo del ibuprofeno de sodio y del dihidrato de ibuprofeno de sodio derivados de un proceso de extrusión (G430L007 = ejemplo 24) .

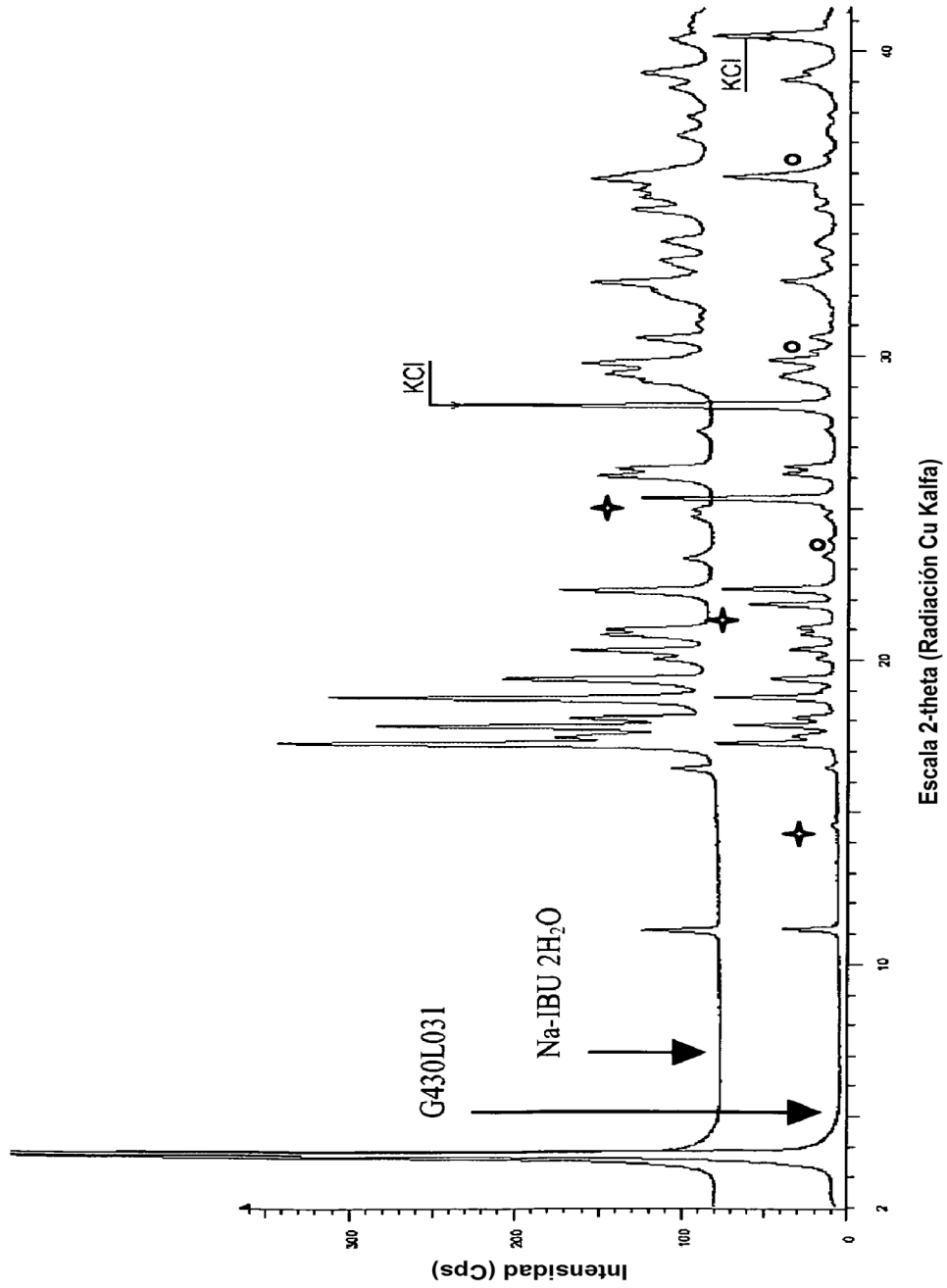


Figura 9: Patrones de difracción de rayos X del polvo de dihidrato de ibuprofeno de sodio y del ejemplo 23 (G430L031) derivados de un proceso de extrusión (o trazas de glicina)

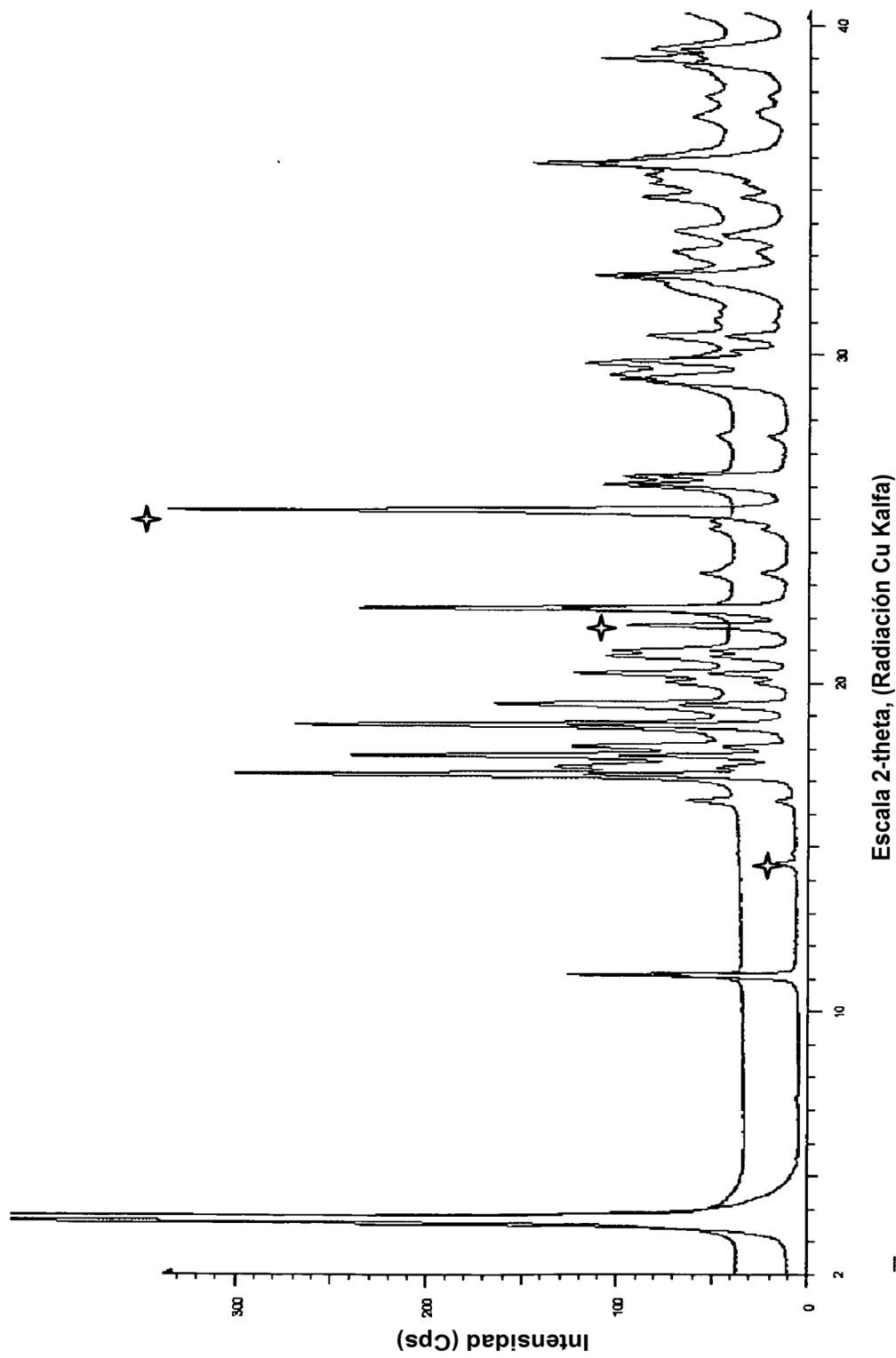


Figura 10: Patrones de difracción de rayos X de polvo del dihidrato de ibuprofeno de sodio y del ejemplo 21 (G430L010) derivados de un proceso de extrusión.

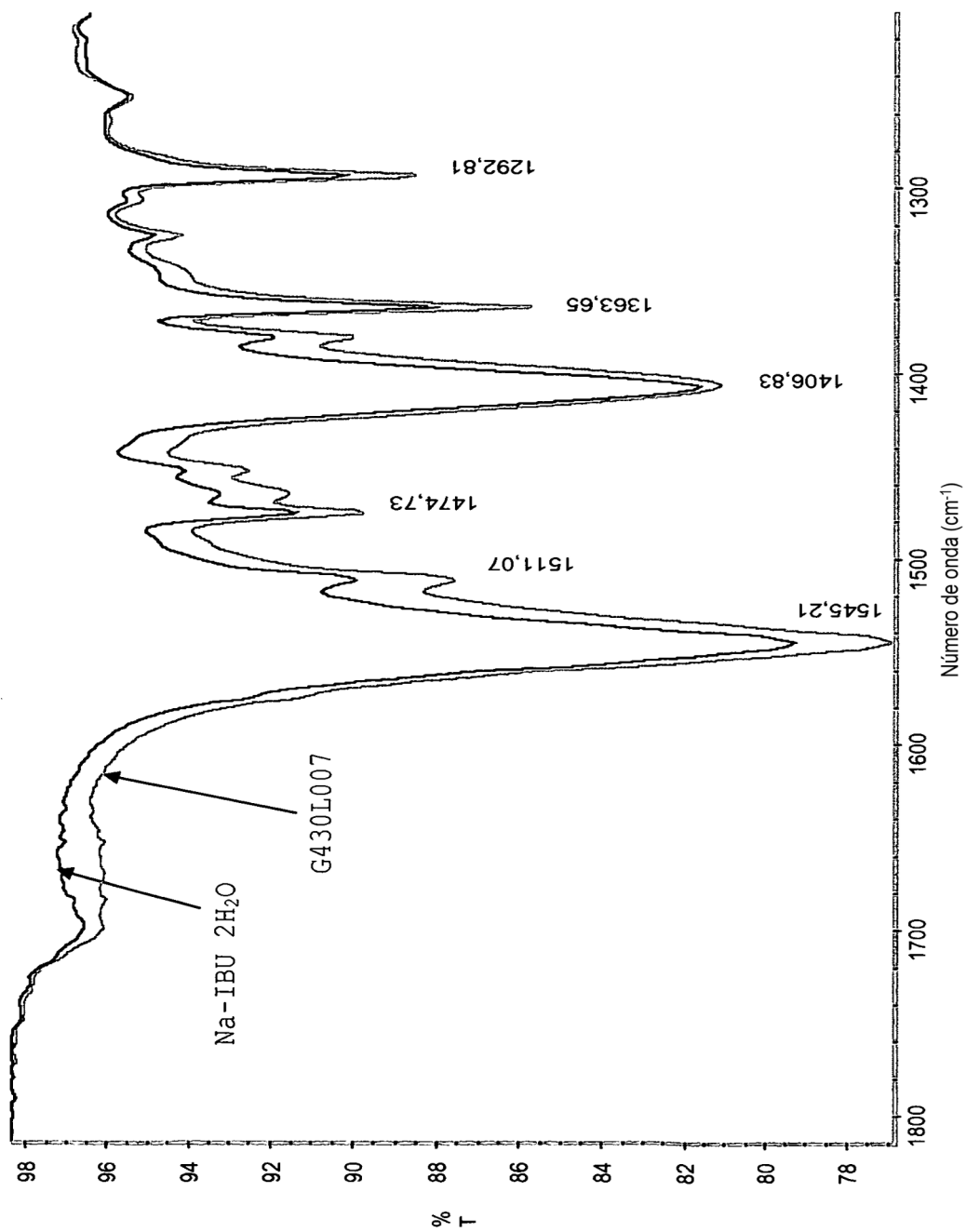


Figura 11: Espectros de IR del dihidrato de ibuprofeno de sodio disponible comercialmente y del G430L007 (ejemplo 24), derivados de un proceso de extrusión.

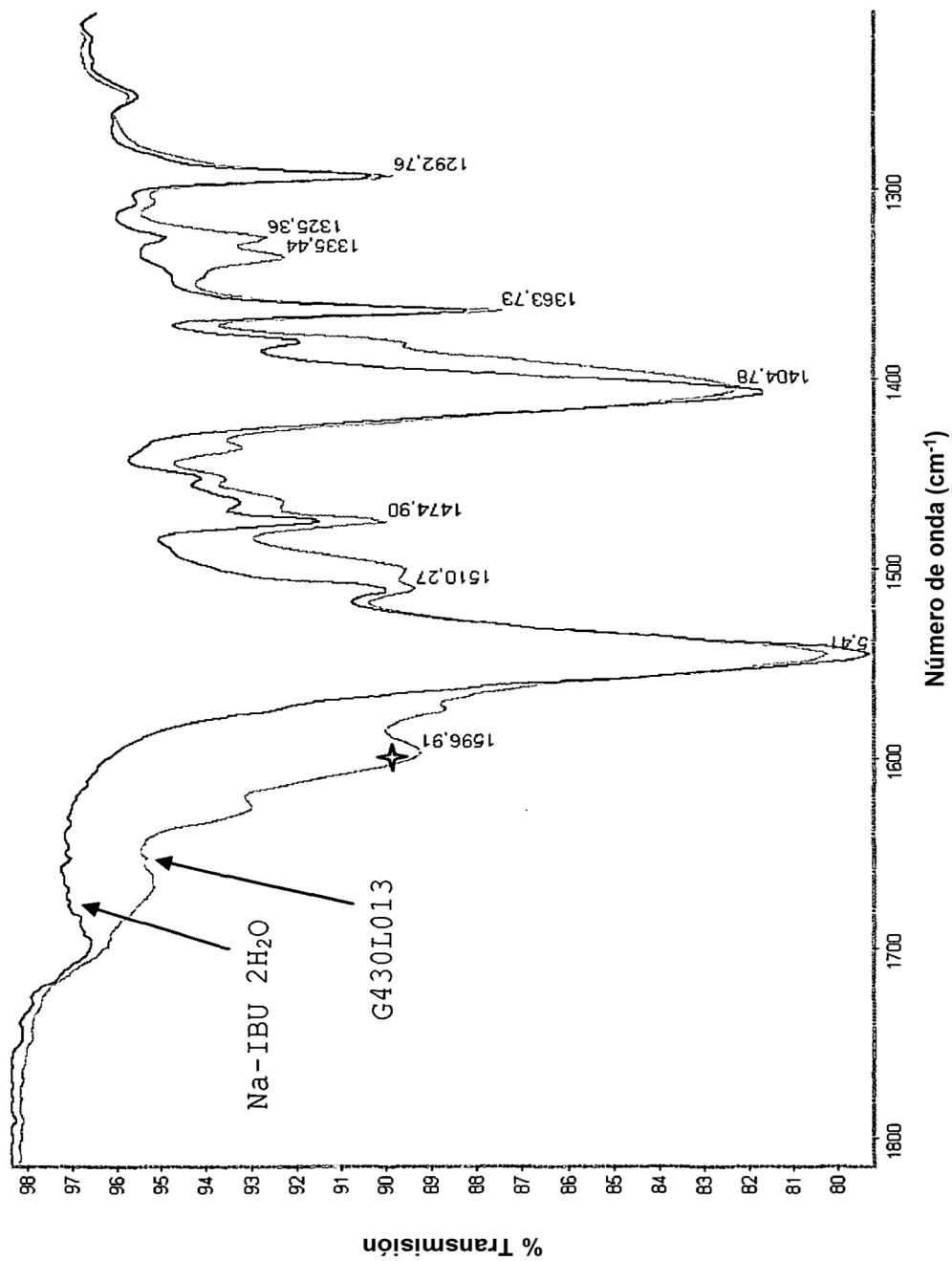


Figura 12: Espectros IR del dihidrato de ibuprofeno de sodio comercialmente disponible y del G430L013 derivados de un proceso de extrusión.

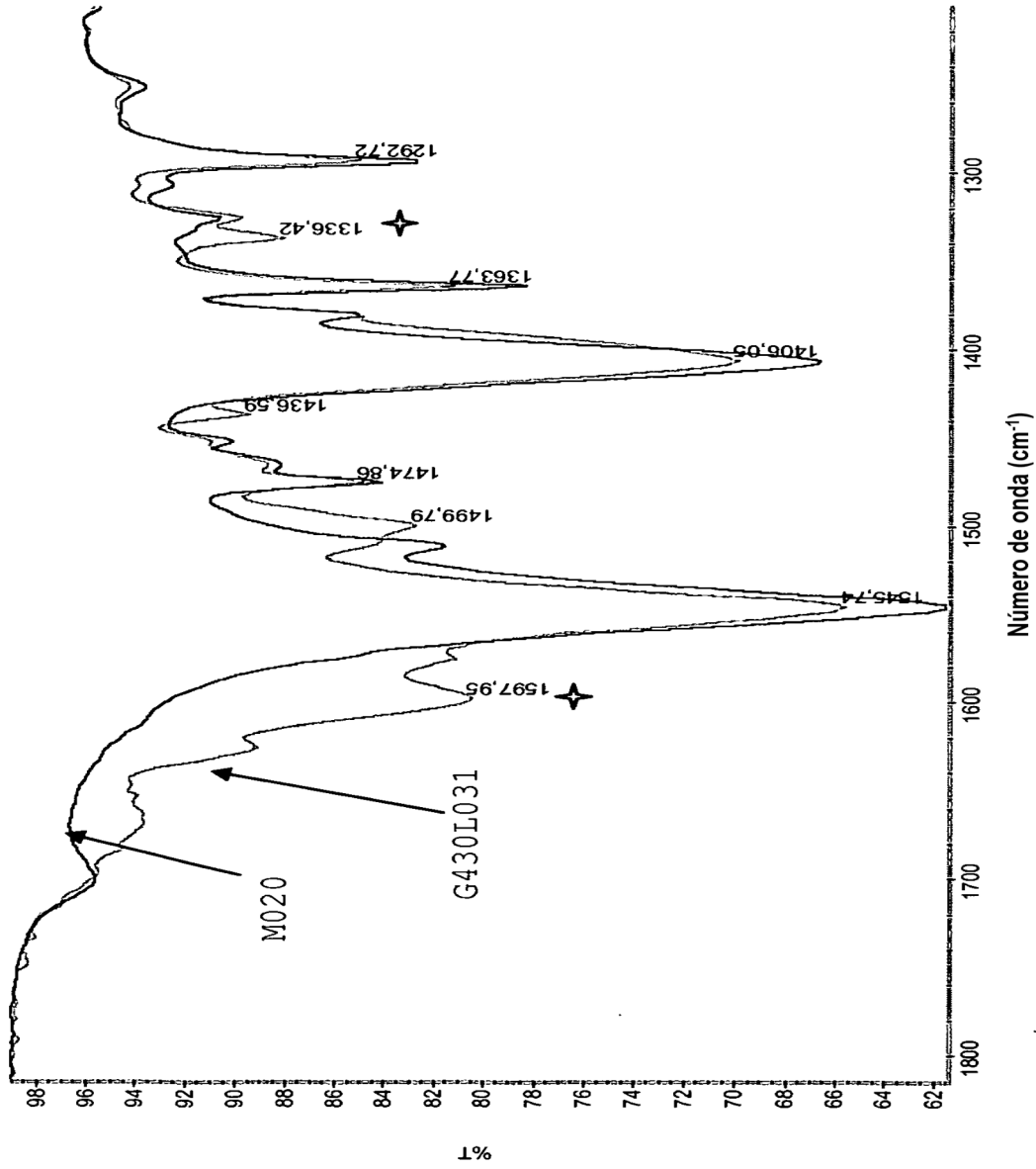


Figura 13: Espectros de IR de una mezcla física 1:1 de dihidrato de ibuprofeno de sodio y glicina (M020) y G430I031 (ejemplo 23) derivado de un proceso de extrusión.

Figura 14 Comprimidados recubiertos con película de ibuprofeno 200 mg en HCl 0,1 M; paleta; 150 rpm-, 37 °C

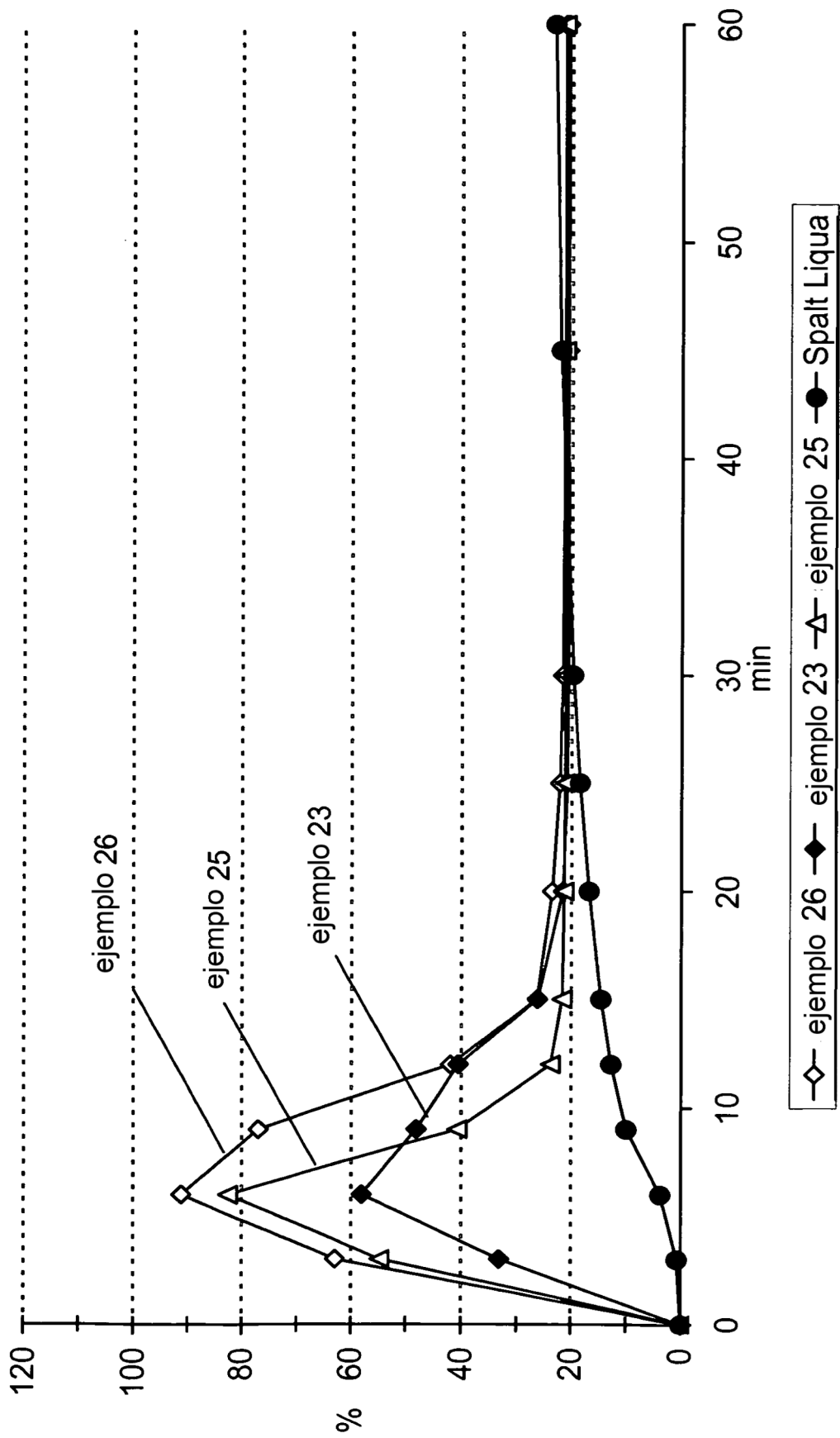


Figura 15

Comprimidos recubiertos con película de ibuprofeno 200 mg
en amortiguador de pH USP pH 7,2; paleta; 50 rpm; 37 °C

