

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 419**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011 E 11799845 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2651392**

54 Título: **Composiciones sólidas que contienen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los procedimientos para su preparación y su uso**

30 Prioridad:

13.12.2010 IT BO20100731

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

06.10.2015

73 Titular/es:

**ALFA WASSERMANN S.P.A. (100.0%)
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE), IT**

72 Inventor/es:

**MAFFEI, PAOLA;
FEDERICI, MASCIA;
LAURO, VITTORIA;
MASCAGNI, MARCO y
VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 419 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones sólidas que contienen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los procedimientos para su preparación y su uso

Objetivo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a composiciones sólidas para la preparación de formas de dosificación bucales que comprenden flurbiprofeno (FP), a procedimientos para su fabricación y a su uso como un medicamento.

10 Las composiciones sólidas, que comprenden FP asociado con excipientes farmacéuticamente aceptables, son particularmente adecuadas para la preparación de formas de dosificación bucales, tales como, por ejemplo, pastillas para chupar, que son adecuadas para el uso en el tratamiento de la inflamación de la cavidad bucal, que se caracterizan por buena tolerabilidad, estabilidad y palatabilidad.

Antecedentes de la invención

La invención se puede aplicar a los derivados ácidos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, carprofeno, miroprofeno, tiaprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico y flurbiprofeno.

- 15 La acción de mecanismo principal de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la actividad de ciclooxigenasa (COX), con una reducción consiguiente de la síntesis de prostaglandina.

Las COX convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H₂ (PGH₂), que a continuación se metaboliza en diferentes prostanoides según el tipo de células o tejido.

- 20 Se identifican dos isoformas de COX: COX1, constitutiva y expresada en muchos tejidos, y COX2, generalmente inducida por estímulos proinflamatorios.

Con referencia a la presente invención, los miembros preferidos del grupo de ingredientes activos pertenecientes a los derivados de ácido propiónico incluyen flurbiprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno y, más particularmente, flurbiprofeno.

- 25 El flurbiprofeno, ácido 2-(2-fluoro-4-fenil-fenil)propiónico, en lo sucesivo en la presente FP, es muy conocido por su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre, resultantes, por ejemplo, de artritis, osteoartritis, espondilitis anquilosante, dolor posoperatorio, dolor posparto y heridas cutáneas. La molécula de FP existe en dos formas enantiómeras y se entiende en la presente que el término FP significa tanto la mezcla de dos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo la forma racémica, como los dos enantiómeros individualmente.

- 30 El FP puede existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables o en la forma de derivados de éster, que son más solubles en agua que la forma ácida.

35 Se conocen composiciones farmacéuticas que contienen FP y están disponibles comercialmente en diferentes formas de dosificación, tales como, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar, colutorios, parches cutáneos y soluciones para pulverización. En particular, las formulaciones en comprimidos, colutorios y soluciones para pulverización son útiles en el tratamiento de inflamaciones de la cavidad bucofaringea, liberando cantidades terapéuticas útiles de FP en la cavidad bucofaringea.

- 40 Aunque los NSAID se usan para síntomas asociados con la inflamación de la cavidad bucal, provocan una sensación de quemazón desagradable que no es aceptable para los pacientes que son tratados. Por consiguiente, se han estudiado todos los procedimientos para la producción de comprimidos o pastillas para chupar que contienen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con el objetivo de vencer el problema de la aceptabilidad del paciente. Se han estudiado a lo largo de los años muchas formulaciones sólidas con técnicas e ingredientes disponibles para los expertos en la especialidad, para encontrar formulaciones eficaces que puedan liberar el ingrediente activo y con una aceptabilidad del paciente mejorada.

- 45 El documento EP 0862424 describe un procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas, por ejemplo pastillas para chupar, comprimidos que contienen de 2,5 a 20 mg de FP. El procedimiento incluye la adición de FP sólido a una masa de azúcares o alcoholes sacáricos fundidos, por ejemplo sorbitol, en una mezcla con glucosa. A continuación, la mezcla se distribuye para la producción de las pastillas para chupar. Las formas de dosificación producidas de este modo proporcionan alivio de síntomas de inflamación en la cavidad bucal, sin producir una sensación de quemazón inaceptable. Estas formas de dosificación pueden contener ingredientes adicionales que se añaden a la mezcla fundida antes o después de la adición de FP o se incorporan en gránulos.

- 50 El documento WO 2006/092569 describe un procedimiento para la producción de pastillas para chupar que contienen FP, que proporciona la formación de una mezcla líquida constituida por uno o más disolventes seleccionados de agua, alcohol, polioles o poliéteres que contienen FP, la fusión de una mezcla de azúcares que

- comprende glucosa y la unión de las dos mezclas. El procedimiento de esta invención vence el problema del documento EP 0862424 en el que la adición de algunos excipientes sólidos, tales como los saborizantes, a la masa fundida de azúcares conduce a pastillas para chupar inestables. Ingredientes tales como agentes saborizantes, estabilizantes o edulcorantes se añaden a la masa de azúcares fundidos o a la solución de FP. El peso total de las pastillas para chupar producidas mediante el procedimiento descrito en el documento WO 2006/092569 es mayor de 2 g.
- El documento EP 0983059 describe un procedimiento que implica la formación de gránulos que contienen FP y su mezclado posterior con una masa de azúcares fundidos. El peso total de las pastillas para chupar producidas mediante el procedimiento descrito en esta invención es mayor de 2 g. La composición obtenida con el procedimiento del documento EP 0983059 comprende un porcentaje de azúcar de 99% en peso.
- El documento WO02/098387 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco antiinflamatorio no esteroideo de bajo punto de fusión que también comprende FP, en forma de gránulos, y un ácido orgánico. Los gránulos se obtienen calentando el fármaco antiinflamatorio no esteroideo hasta su punto de fusión; la mezcla fundida se enfría a una temperatura por debajo de su punto de ebullición normal para obtener los gránulos, que a continuación se mezclan con excipientes extragranulares seleccionados, incluyendo un ácido orgánico. En los ejemplos de trabajo, el FP tiene un porcentaje de 2,5% y 10% con respecto al peso total de la composición.
- El documento WO98/42310 describe una composición farmacéutica en forma de comprimidos de FP, que comprenden un desintegrante, un material portador compresible, seleccionado de un componente sacárico, un componente de almidón y un componente de metal alcalinotérreo, caracterizado por que el material portador compresible comprende además celulosa microcristalina. El procedimiento descrito en el documento WO98/42310 comprende la formación de gránulos de FP y el material portador compresible en presencia de un disolvente inerte.
- El documento EP 1992333 A1 describe una composición farmacéutica que comprende FP en combinación con un receptor adrenérgico α -2 o un receptor de ácido γ -aminobutírico, y la cantidad de FP está comprendida entre 100 mg y 500 mg.
- El documento WO2008/095186A1 describe un procedimiento para obtener el enantiómero R (-) de FP. El producto obtenido comprende pequeñas cantidades de impurezas relacionadas derivadas del procedimiento de producción y una de ellas es el enantiómero S (+) de FP. Este documento también describe composiciones farmacéuticas en la forma de comprimidos o pastillas para chupar que comprenden una cantidad de 100 mg y 400 mg de enantiómero R (-) de FP en presencia de pequeñas cantidades de enantiómero S (+).
- Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar composiciones eficaces en formas sólidas que comprendan FP que no sean irritantes para la mucosa de la cavidad bucal y, al mismo tiempo, tengan un sabor agradable y aceptable, una palatabilidad mejorada y aceptabilidad por los pacientes. Existe la necesidad adicional de proporcionar un procedimiento simple, reproducible y susceptible de ser aumentado a escala para la producción de instalaciones industriales para obtener composiciones estables en el tiempo para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucal, incluyendo la cavidad bucofaringea.
- La presente invención trata de una composición farmacéutica sólida para la producción de formas de dosificación orales, en la forma de pastillas para chupar, caracterizada por que está libre de glucosa y comprende:
- flurbiprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres, en una cantidad de entre 2,5 y 20,0 mg, y excipientes farmacéuticamente aceptables, según los siguientes porcentajes:
- Flurbiprofeno: 0,25-1,0% (p/p)
 - Agente o agentes lubricantes: dibehenato de glicerol, 1,0-5,0% (p/p)
 - Agente o agentes edulcorantes: acesulfamo potásico, 0,5-5,0% (p/p)
 - Agente o agentes diluyentes: manitol, 84,0-98,0% (p/p)
 - Agente o agentes aglutinantes: copovidona, 0,25-5,0% (p/p)
- Un aspecto de dicha invención se caracteriza por el hecho de que los excipientes seleccionados y las relaciones relativas aseguran una buena compresibilidad y la obtención de pastillas para chupar estables.
- Otro aspecto importante de la invención son composiciones que comprenden FP sin azúcares, tales como glucosa. Por lo tanto, esta composición es particularmente adecuada para la administración a pacientes diabéticos.
- Otro aspecto de dicha invención es un procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas, preferiblemente pastillas para chupar, que incluye una sola etapa, evitando problemas de degradación del ingrediente activo y los excipientes.
- Otro aspecto de la invención es que el peso total de las pastillas para chupar producidas mediante el procedimiento

descrito es menor de 2 g, preferiblemente menor de 1,5 g.

Otro aspecto de la composición es el hecho de que la composición que comprende FP proporciona formas de dosificación sólidas, preferiblemente pastillas para chupar, que son seguras, bien toleradas, eficaces, con actividad local en el tracto bucofaríngeo y actividad sistémica en pacientes con problemas de inflamación, fiebre y/o dolor articular.

Descripción de la invención

La presente invención describe composiciones sólidas que comprenden FP, para la preparación de formas de dosificación sólidas para administración bucal, tales como pastillas para chupar, estables a temperatura ambiente y que, en particular, tienen un buen sabor aceptable al paladar, sin provocar una sensación de quemazón o irritación desagradables y son útiles en pacientes que sufren inflamación y dolor de la cavidad bucal.

Las formas de dosificación sólidas para administración bucal comprenden una cantidad de FP comprendida por entre 2,5 y 20,0 mg, más preferiblemente una cantidad comprendida por entre 5,0 y 15,0 mg. El peso total de la composición sólida en forma de pastillas para chupar es menor de 2,0 g y preferiblemente menor de 1,5 g.

Las cantidades y los porcentajes de ingrediente activo especificados en la presente invención se refieren a FP libre también cuando se emplea en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres.

Según la invención, las composiciones sólidas comprenden junto con el ingrediente activo FP un número de agentes auxiliares, apropiadamente elegidos, en particular, uno o más agentes lubricantes y/o deslizantes, uno o más agentes edulcorantes, uno o más agentes diluyentes, uno o más agentes aglutinantes. Según la invención, además de estos agentes esenciales, la composición puede contener opcionalmente uno o más ingredientes no esenciales tales como, por ejemplo, agentes saborizantes, agentes opacificantes, agentes tamponadores, agentes antibacterianos o antisépticos.

El agente lubricante adecuado para la preparación de la composición de la invención es dibehenato de glicerol.

El agente diluyente adecuado para la preparación de la composición de la invención es manitol.

El agente aglutinante adecuado para la preparación de la invención es copovidona (polivinilpirrolidona).

El agente edulcorante adecuado para la preparación de la composición de la invención es acesulfamo potásico.

La composición puede comprender adicionalmente agentes bioadhesivos que son capaces de incrementar el contacto del principio activo con la mucosa bucofaríngea. El agente o los agentes bioadhesivos adecuados para la preparación de la composición objeto de la presente invención se elige o eligen del grupo que comprende agentes naturales tales como pectinas, zeínas, caseína, gelatina, albumina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos tales como, por ejemplo, dextrano, polisacáridos de semillas de tamarindo, goma de xantano, goma arábiga, ácido hialurónico, ácido algínico, alginato sódico, o agentes sintéticos tales como poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileno), poli(tereftalatos de alquileno), poli(alcohol vinílico), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poliláctidos, poli(ácidos barbitúricos), polianhídridos, poliortoésteres y sus mezclas. Otros polímeros útiles son metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, polivinilpirrolidona, polivinilfenol y sus mezclas.

Según la invención, la composición sólida comprende un porcentaje del ingrediente activo FP, y del agente o los agentes lubricantes, edulcorantes y aglutinantes con respecto a su peso total, que varía según el esquema presentado en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Porcentaje (%) en peso
Flurbiprofeno	0,25 - 1,0
Agente o agentes lubricantes	1,0 - 5,0
Agente o agentes edulcorantes	0,5 - 5,0
Agente o agentes diluyentes	84,0 - 98,0
Aglutinantes	0,25 - 5,0

El agente aglutinante es copovidona.

Uno o más agentes saborizantes, tales como por ejemplo un sabor natural como menta, pueden estar comprendidos opcionalmente como ingrediente adicional.

La composición también puede comprender uno o más agentes antioxidantes, opacificantes o tamponadores.

- 5 Un aspecto preferido de esta invención consiste en una composición sólida para administración bucal, caracterizada por que la forma de dosificación obtenida comprende de entre 2,5 y 100,0 mg del ingrediente activo FP, un agente lubricante, un agente edulcorante, un agente diluyente y un agente aglutinante según se presenta en la Tabla 2 posteriormente, en donde los porcentajes en peso se refieren al peso total del ingrediente activo, los agentes lubricante, edulcorante y aglutinante, para una dosificación individual.

10 Tabla 2

Componente	Porcentaje (%) en peso
Flurbiprofeno	0,25 -1,0
Dibehenato de glicerol	1,0 - 5,0
Acesulfamo potásico	0,5 - 5,0
Manitol	84,0 - 98,0
Copovidona	0,25 - 5,0

Un aspecto más preferido de la invención consiste en una composición sólida para la preparación de pastillas para chupar que comprende una cantidad de FP de 5 mg a 15 mg y el porcentaje de FP varía de 0,25% a 1,0%, con respecto al peso total de la composición.

- 15 Se puede añadir opcionalmente a esta mezcla una cantidad de agente saborizante tal como menta balsámica, que varía de entre 2,0 y 10,0% con respecto al peso de la composición especificada en la Tabla 2.

Una composición sólida para administración bucal particularmente preferida según dicha invención comprende como componentes esenciales los componentes listados en la Tabla 3 del Ejemplo 1, en la cantidad y el porcentaje en peso especificados para una forma de dosificación individual.

- 20 Las pastillas para chupar se obtienen mediante un procedimiento en el que los excipientes se tamizan y a continuación se mezclan en un mezclador en V.

La mezcla se divide a continuación y las pastillas para chupar se obtienen mediante un procedimiento de compresión directa que reduce el número de etapas y permite un mejor control del procedimiento. Por otra parte, el procedimiento no implica humedecimiento o secado o calentamiento, que pueden conducir a degradaciones incontroladas del ingrediente activo y los excipientes.

25 La conformación redondeada de las pastillas para chupar, con una depresión central, asegura el máximo contacto con la saliva y es adecuada para liberar el contenido de FP cuando son chupadas por el paciente. Por otra parte, la conformación redondeada asociada con el bajo peso de las pastillas para chupar hace que la composición sea particularmente bien aceptada por los pacientes.

- 30 El Ejemplo 1 describe la composición sólida que comprende FP y su preparación por medio de un procedimiento que implica la mezclado en un mezclador en V del ingrediente activo con uno o más lubricantes, edulcorantes, diluyentes y aglutinantes (agentes esenciales), en donde se pueden añadir opcionalmente uno o más ingredientes no esenciales, tales como los mencionados anteriormente.

35 Las pastillas para chupar redondeadas así obtenidas son estables durante períodos prolongados a temperaturas de hasta 25°C durante al menos 3 años.

40 Las pastillas para chupar preparadas como se describe en el Ejemplo 1 liberan FP cuando se disuelven en la boca y el tiempo de disolución se ha determinado como se describe en el Ejemplo 2, en el que las pastillas para chupar se sumergían en una solución con un valor de pH entre 6,0 y 7,6, a fin de imitar las condiciones fisiológicas de la cavidad bucal, a una temperatura que variaba entre 35°C y 40°C. El tiempo de disolución, obtenido como una media de seis pastillas para chupar, resulta ser mayor de veinte minutos, demostrando que la formulación de la presente invención libera FP cuando se disuelve en la boca.

La composición sólida que comprende FP, objeto de la presente invención, se ha probado en un experimento clínico

en voluntarios sanos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la aceptabilidad.

El experimento clínico ha demostrado la seguridad y la tolerabilidad de la composición en pastillas para chupar que comprenden FP, que, actuando particularmente a nivel local, es decir sobre la mucosa bucofaríngea, ha aliviado a pacientes que sufren inflamación y dolor de la cavidad bucal.

- 5 La cantidad de FP no absorbida por la mucosa bucofaríngea es ingerida por los pacientes y entra en la corriente sanguínea, proporcionando además un efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético.

10 La seguridad y la tolerabilidad de la composición sólida en forma de pastillas para chupar que comprenden FP se ha determinado mediante el experimento clínico descrito en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4, en los que veintiséis voluntarios sanos recibían una pastilla para chupar que comprendía 8,75 mg de FP, cuatro veces al día durante un período de cinco días y una pastilla para chupar el sexto día.

15 El comienzo de signos clínicos locales tales como irritación, eritema, edema, hemorragia petequeal o lesiones de la mucosa bucal y parámetros vitales tales como cambios en la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria se evaluó a lo largo del período de tratamiento. No se han observado signos particulares ni cambios en comparación con los datos presentados antes del tratamiento, demostrando que la composición en forma de pastillas para chupar que comprenden FP es bien tolerada y por lo tanto segura.

Ningún voluntario ha abandonado el experimento clínico o ha presentado problemas significativos, demostrando que la composición farmacéutica de la presente invención es bien tolerada incluso después de administraciones repetidas.

20 Ningún voluntario se quejaba de una posible aceptabilidad escasa de la composición con respecto a su palatabilidad.

Se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético para confirmar que la composición desarrollada es capaz de liberar el ingrediente activo sobre la zona anatómica afectada por el proceso inflamatorio (cavidad bucofaríngea), y su resultado es que la composición ejerce no sólo un efecto analgésico local, sino también un efecto sistémico.

25 En el experimento clínico presentado en el Ejemplo 5, veintiséis voluntarios sanos han recibido una pastilla para chupar que comprende FP, preparada como se describe en el Ejemplo 1, cuatro veces al día, con la administración de una pastilla para chupar cada de cuatro a seis horas durante cinco días y la administración de una pastilla para chupar el sexto día.

30 Las concentraciones plasmáticas se determinaron por la mañana del día antes de la primera administración y por la mañana de los días 1, 4, 5 y 6 después de la administración. La concentración plasmática se ha determinado después de 1,5, 3 y 5 horas desde el último tratamiento.

El valor de la concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) de FP se ha determinado por medio de un método cromatográfico de HPLC, en presencia de un detector fluorimétrico; además, se han determinado el tiempo correspondiente a la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$), el área subtendida a la curva (ABC_{0-24}) de las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento y el tiempo de eliminación ($T_{1/2}$).

35 La concentración plasmática obtenida alcanza su valor máximo comprendido entre 1,5 y 2,5 mg/ml después de 1,5 horas desde la última administración el sexto día, confirmando que la nueva formulación es adecuada para ser usada como un analgésico y antiinflamatorio local de la mucosa bucofaríngea sin alcanzar sin embargo altas concentraciones plasmáticas de FP que podrían provocar efectos adversos, tales como sangrado gastrointestinal.

40 Además, el perfil farmacocinético muestra bajos niveles de FP en el plasma, haciendo a esta formulación segura incluso después de una administración repetida.

Se encontró que el tiempo de eliminación ($T_{1/2}$), 1,5 horas después de la administración, estaba comprendido entre 1 y 2,5 horas, el área subtendida a la curva de las concentraciones plasmáticas entre 0 y 24 h (ABC_{0-24h}) estaba entre 1,5 y 8,0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}/\text{h}$ y se encontró que el área subtendida a la curva de la concentración plasmática entre tiempo 0 e infinito, ($ABC_{0-\infty}$) estaba entre 0 y 31 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}/\text{h}$.

45 Las concentraciones sistémicas de FP resultaban ser muy bajas, demostrando un bajo riesgo de efectos adversos, habitualmente provocados por los NSAID, por ejemplo los gastrointestinales, pero con actividades sistémicas.

50 En la Tabla 5 del Ejemplo 5 se presentan los valores de la concentración plasmática de FP en sujetos que recibían las pastillas para chupar durante el período de tratamiento, demostrando que el FP no se acumula en la sangre y que estas composiciones se pueden usar con concentraciones de FP superiores a las dadas en los ejemplos, con un mayor número de administraciones al día. La composición que comprende FP de la presente invención se puede administrar de una a cuatro veces al día y más, sin ningún efecto negativo.

Además, las composiciones pueden contener vitaminas, aminoácidos, otros extractos naturales o compuestos minerales, agentes tamponadores, deslizantes y antioxidantes.

Cuando se combinan otros ingredientes activos con los NSAID y en particular con FP, la dosificación no se limita a un componente específico, sino a la mezcla de varios NSAID.

Además, los NSAID asociados con el FP se pueden preparar y administrar en la misma composición descrita en la invención, o preparar y administrar separadamente sin ningún efecto limitativo.

- 5 Por lo tanto, las composiciones de la presente invención se pueden usar con concentraciones de FP mayores que las presentadas en los ejemplos, con un número total mayor de administraciones al día, que han mostrado que el ingrediente activo no se acumula en la corriente sanguínea y no muestra efectos tóxicos.

- 10 Las composiciones descritas pueden incluir fármacos gastroprotectores, antieméticos, antiulcerosos, contra el estrés o contra la ansiedad, antiácidos, inhibidores de la secreción gástrica, tales como fármacos anticolinérgicos, inhibidores de receptores muscarínicos, antibacterianos, antitúxicos, mucolíticos y antihistamínicos.

Los ejemplos descritos, que muestran la invención, no se deben entender como limitativos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una composición sólida que comprende FP.

- 15 Los componentes sólidos, en las cantidades presentadas en la Tabla 3, para una unidad de dosificación individual, se tamizan con un tamiz de malla 0,8 mm y se mezclan en un mezclador en V.

Tabla 3

Componente	Cantidad (mg)	% (p/p)
Flurbiprofeno	8,75	0,92
Dibehenato de glicerol	20,00	2,09
Acesulfamo potásico	8,00	0,84
Manitol	913,25	95,64
Copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo)	5,00	0,52

- 20 Antes del tamizado, se añaden a la mezcla 45 mg de sabor de menta balsámica. La mezcla se comprime usando una máquina de formación de comprimidos, equipada con un orificio de conformación plana de 16 mm. Las pastillas para chupar se almacenan a continuación en un blíster que se sella mediante tratamiento térmico usando una lámina de aluminio.

La dureza de las pastillas para chupar así obtenidas, determinada según la Farmacopea Europea Ed 6.0, página 279, es 16 Kp.

- 25 Ejemplo 2

Medida del tiempo de disolución de la composición sólida que comprende FP.

El tiempo de disolución de las pastillas para chupar se ha determinado según la Farmacopea Europea "Guidance on dissolution testing" Ed. 6 a pH 6,0 y pH 7,6 con algunas modificaciones.

- 30 La solución a pH 6,0 se ha preparado poniendo 250 ml de dihidrogenofosfato potásico 0,2 M en un matraz volumétrico de 1.000 ml y añadiendo 28 ml de hidróxido sódico 0,2 M y suficiente agua para alcanzar 1.000 ml.

La solución de pH 7,6 se preparó poniendo 250 ml de solución de fosfato diácido potásico 0,2 M en un matraz volumétrico de 1.000 ml y añadiendo 212 ml de hidróxido sódico 0,2 M y agua para alcanzar 1.000 ml.

Seis pastillas para chupar preparadas como en el Ejemplo 1 se ponen respectivamente en las dos soluciones, agitadas continuamente a 100 rpm a $35 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Se tomaron muestras después de 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

- 35 Los porcentajes de FP liberado a pH 6,0 y pH 7,6, presentados en la Tabla 4, se han determinado usando un método de HPLC y se representan mediante los valores medios obtenidos a partir del análisis a pH 6,0 y pH 7,6. El método de HPLC empleado implica el uso de una columna en fase inversa, LiChrospher 100RP8, que tiene un

tamaño de 250 x 4,0 mm, con partículas de 5 µm. La elución del FP se produce en condiciones isocráticas con una solución constituida por acetonitrilo-agua en una relación en volumen 42/58, llevada hasta pH 3 usando ácido ortofosfórico al 85% (v/v).

- 5 El método prevé una detección fluorimétrica a 260-310 nm y el FP se eluyó con un tiempo de retención, RT, correspondiente a 16,6 minutos.

Tabla 4

Tiempo (min.)	% de FP (p/p) con pH 6,0	% de FP (p/p) con pH 7,6
15	40,3	72,2
30	75,1	97,1
45	91,1	97,5
60	97,1	98,3
90	97,6	97,8
120	98,3	98,1

Ejemplo 3

Determinación de la seguridad de la composición sólida que comprende FP.

- 10 Veintiséis personas, voluntarios sanos, entre los cuales dieciséis hombres y diez mujeres, de edades entre 18 y 55 años, recibieron una pastilla para chupar que comprendía 8,75 mg de FP preparada como en el Ejemplo 1, cuatro veces al día durante cinco días consecutivos y una pastilla para chupar el sexto día.

- 15 No se observaba alteración con respecto a parámetros vitales tales como la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal durante el examen físico objetivo ni durante evaluaciones instrumentales tales como electrocardiograma y análisis de laboratorio

Ejemplo 4

Determinación de la tolerabilidad clínica local de la composición sólida que comprende FP.

- 20 Veintiséis personas, voluntarios sanos, entre los cuales dieciséis hombres y diez mujeres, de edades entre 18 y 55 años, recibieron una pastilla para chupar que comprendía 8,75 mg de FP preparada como en el Ejemplo 1, cuatro veces al día durante cinco días consecutivos y una pastilla para chupar el sexto día.

- 25 Para la evaluación de la tolerabilidad local, el investigador tenía que evaluar la reaparición de irritación, eritema, edema, sangrado petequial y úlceras yugales a lo largo de los días de tratamiento, según una escala de "nula", "escasa", "moderada" e "intensa". Se encontró que la tolerabilidad local era buena, solo unos pocos voluntarios presentaban síntomas escasos mientras recibían la pastilla para chupar, que a continuación desaparecían en menos de una hora.

Ejemplo 5

Biodisponibilidad de la composición sólida que comprende FP como administración bucal.

- 30 Veintiséis personas, voluntarios sanos, entre los cuales dieciséis hombres y diez mujeres, de edades entre 18 y 55 años, recibieron una pastilla para chupar que comprendía 8,75 mg de FP preparada como en el Ejemplo 1, cuatro veces al día durante cinco días consecutivos y una pastilla para chupar el sexto día.

La concentración plasmática se determinó para cada paciente antes de la primera dosis y, sucesivamente, por la mañana de los días 1, 4, 5 y 6 y después de 1,5, 3 y 5 horas desde el último tratamiento.

Cada muestra se trasladó a un tubo de ensayo que contenía heparina y se centrifugó, y el plasma se dividió en partes alícuotas de 500 µl y se congeló a -80°C.

- 35 La concentración de FP contenida en el plasma se representaba mediante la media de los valores obtenidos mediante el análisis llevado a cabo con el método de HPLC validado usando una columna en fase inversa, Hypersil C8, que tenía un tamaño de 150 x 4,6 mm, con partículas de 5 µm. La elución de FP se produce bajo condiciones isocráticas con una solución acuosa que contiene ácido ortofosfórico al 0,4% (v/v) y acetonitrilo, en la relación en volumen, respectivamente, de 55% y 45%. El método prevé una detección fluorimétrica a 260-310 nm y tiene un

límite de detección para FP correspondiente a 0,025 µg/ml. Se determinaron los siguientes parámetros:

$C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática máxima de FP observada en el plasma.

$T_{m\acute{a}x}$: tiempo en el que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$.

ABC: área subtendida a la curva de concentración-tiempo, calculada por medio de la regla trapezoidal lineal.

5 Los resultados medios de las concentraciones plasmáticas de FP los días 1, 4, 5 y 6 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Día (horas)	Tiempo (horas)	Concentraciones plasmáticas medias de FP (µg/ml)
1	0	0,000
4	0	0,807
5	0	0,763
6	0	0,797

La Tabla 6 presentaba los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$, relativos al sexto día después de 1,5, 3 y 5 horas respectivamente, desde la última administración el sexto día.

10

Tabla 6

Horas después de la última administración	Concentraciones plasmáticas medias de FP (µg/ml)
1,5	1,856
3,0	1,507
5,0	1,507

La concentración plasmática máxima de FP se determinó por medio del método cromatográfico de HPLC validado usando una columna en fase inversa, Hypersil C8, que tenía un tamaño de 4,4 x 150 mm, con partículas de 5 µm. La elución de FP se produce en condiciones isocráticas con una solución acuosa que contiene ácido ortofosfórico al 0,4% (v/v) y acetonitrilo, en la relación en volumen, respectivamente, de 55% y 45%. El método prevé una detección fluorimétrica a 260-310 nm, que se caracterizaba por un límite de detección de FP correspondiente a 0,025 µg/ml.

15

La concentración plasmática máxima se alcanzaba el sexto día después de la última administración y en la Tabla 7 se presentan los valores obtenidos después de la última administración.

Tabla 7

$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	ABC _{0-24h} (µg/ml·h)	ABC _{0-inf.} (µg/ml·h)
1,912 ± 1,47	1,674 ± 0,49	4,68 ± 2,97	14,28 ± 16,66

20

Ejemplo 6

Determinación de la palatabilidad después de la administración de la composición sólida que contiene FP.

Todos los voluntarios fueron requeridos para expresar una opinión acerca del sabor durante y después de la administración. Ninguno de los veintiséis voluntarios sanos que recibían la composición sólida descrita en el Ejemplo 1 se quejaba acerca del sabor o reusaba recibir la administración sucesiva.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida para la producción de formas de dosificación bucales, en forma de pastillas para chupar, caracterizada por que está libre de glucosa y comprende:
- 5 - flurbiprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres, en una cantidad de entre 2,5 y 20,0 mg, y excipientes farmacéuticamente aceptables, según los siguientes porcentajes:
- flurbiprofeno: 0,25-1,0% (p/p)
 - agente o agentes lubricantes: dibehenato de glicerol, 1,0-5,0% (p/p)
 - agente o agentes edulcorantes: acesulfamo potásico, 0,5-5,0% (p/p)
 - agente o agentes diluyentes: manitol, 84,0-98,0% (p/p)
 - 10 - agente o agentes aglutinantes: copovidona, 0,25-5,0% (p/p).
2. Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende una cantidad de flurbiprofeno de 5,0 a 15,0 mg, para cada unidad de dosificación.
3. Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 2, que comprende uno o más agentes adicionales seleccionados de agentes saborizantes, agentes opacificantes, agentes tamponadores, agentes antioxidantes, antibacterianos y antisépticos.
- 15 4. Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 3, que comprende saborizantes, en particular sabor de menta en una cantidad de 2,0% a 10,0% (p/p) con respecto al peso de la composición.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la cantidad de flurbiprofeno para cada unidad de dosificación está comprendida entre 5,0 y 15,0 mg.
- 20 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende flurbiprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres, y excipientes farmacéuticamente aceptables en las siguientes cantidades para cada unidad de dosificación: flurbiprofeno 8,75 mg, dibehenato de glicerol 20,00 mg, acesulfamo potásico 8,00 mg, manitol 913,25 mg y copovidona 5,00 mg.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende 45 mg de sabor de menta balsámica.
- 25 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende una cantidad de flurbiprofeno de 0,25% a 1,0% (p/p) con un peso total de la composición menor de 2 g.
9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el uso como un medicamento.
- 30 10. Una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 9, para el uso en el tratamiento de inflamaciones de la cavidad bucal.
11. Una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 10, caracterizada además por que el flurbiprofeno se administra a los pacientes en un sólido.