

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 060**

51 Int. Cl.:

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009** **E 09380086 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** **EP 2253329**

54 Título: **Suspensión oral de Lisinato de Ibuprofeno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

73 Titular/es:

**LABORATORIO DE APLICACIONES
FARMACODINAMICAS, S.A. (100.0%)
Grassot, 16
08025 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

TARRÉ PÉREZ, MAITE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 608 060 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

5 Suspensión oral de Lisinato de Ibuprofeno

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica a base de lisinato de ibuprofeno combinado con ciclodextrinas y celulosa microcristalina, combinada con carboximetilcelulosa de sodio, en forma de suspensión oral y al procedimiento de preparación de la misma.

Estado de la técnica

15 La fiebre y el dolor son síntomas que acompañan a múltiples enfermedades infantiles, que se presentan como consecuencia de una alteración del organismo, una infección u otras causas.

20 Actualmente existen diferentes medicamentos en el mercado farmacéutico para el tratamiento de estos síntomas, la mayoría de los cuales, a base de ibuprofeno y paracetamol. Es conocido el vacío terapéutico del ibuprofeno inherente entre la administración del fármaco y el inicio del efecto antipirético y analgésico, siendo una limitación objetivable en el tratamiento de la fiebre y el dolor y en el tiempo que transcurre entre la administración de este fármaco y la disminución de la temperatura corporal y el alivio del dolor. Por otro lado, los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no hidrosolubles como el ibuprofeno, dejan determinadas zonas de la mucosa gástrica expuestas por un tiempo prolongado a la acción histolesiva de concentraciones altas del principio activo.

25 El lisinato de ibuprofeno es una sal obtenida, mediante un proceso de síntesis química, a partir del ibuprofeno base y el aminoácido lisina. Una de las transformaciones físico-químicas más relevantes que experimenta el ibuprofeno al ser salificado con la lisina es que pasa de ser una sustancia con alta solubilidad en medio acuoso a ser rápida y completamente soluble en agua. Esto se traduce en una más rápida y homogénea absorción gastrointestinal que transforma las propiedades farmacocinéticas del ibuprofeno y aporta características terapéuticas diferenciales y ventajosas, si bien sus características organolépticas de sabor empeoran.

30 Una de las principales ventajas del lisinato de ibuprofeno es que, al ser una sal soluble que es administrada por vía oral, consigue dispersarse de forma homogénea sobre una amplia superficie gástrica, permitiendo, por un lado, una absorción más rápida, y homogénea y, por otro, una notable menor incidencia de los efectos secundarios asociados a los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no hidrosolubles, ventajas que se traducen en una mejora del perfil cinético y de tolerancia del lisinato de ibuprofeno en relación al ibuprofeno base, y, en consecuencia, en mejores resultados clínicos ya que permiten una mayor rapidez en la acción terapéutica, propiedad fundamental en el tratamiento de la fiebre y el dolor, y un menor efecto lesivo sobre la mucosa gástrica, propiedad diferencial y ventajosa en relación al ibuprofeno base. La combinación del lisinato de ibuprofeno con beta-ciclodextrinas mejora estas propiedades significativamente y resuelve el problema de la palatabilidad permitiendo una aceptable administración.

35 La patente EP1129709, se refiere a una composición farmacéutica a base de ibuprofeno, en forma de polvo, cuyo componente activo es el lisinato de ibuprofeno en combinación con beta-ciclodextrinas. Esta patente presenta las ventajas descritas del lisinato de ibuprofeno, sin embargo, deja fuera de administración a la población pediátrica, ya que la dosificación de fármacos a esta población, se realiza en base a su peso corporal y, en administración oral, las únicas formas farmacéuticas que permiten administrar una dosis variable son las soluciones o las suspensiones.

EP0346006 describe una dispersión de beta-ciclodextrina con una sal de ibuprofeno, como la sal de lisina, asociada con diluyentes o transportadores farmacéuticos.

50 WO2008/064192 describe una suspensión que comprende un derivado de NSAID como el ibuprofeno o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal de lisina del ibuprofeno. La suspensión también puede comprender vehículos como preservantes, edulcorantes, agentes de suspensión o agentes estructurales como las ciclodextrinas.

55 Existen en el mercado distintas suspensiones de ibuprofeno, no obstante, ninguna de ellas comprende como componente activo el lisinato de ibuprofeno, principio activo diferente de ibuprofeno por sus diferencias significativas en seguridad y eficacia, y es habitual comprendan azúcar, dejando fuera de la administración a los pacientes diabéticos.

60 Existe pues la necesidad de encontrar una forma de administrar vía oral el lisinato de ibuprofeno a la población pediátrica de forma que esta población pueda beneficiarse de las ventajas terapéuticas descritas de este componente activo respecto a los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no hidrosolubles.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a lisinato de ibuprofeno combinado con ciclodextrinas, y celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa de sodio como agente coloidal, en forma de suspensión oral, con actividad

analgésica, antipirética y antiinflamatoria, que no contiene sacarosa, cuya dosificación es variable y adaptable al peso del paciente de tal forma que es destinada a la población pediátrica y apta para pacientes diabéticos o con intolerancia a la fructosa/sacarosa.

5 Así pues, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende lisinato de ibuprofeno combinado con ciclodextrinas, y celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa de sodio como agente coloidal, y excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de suspensión oral.

10 En un aspecto más particular, la composición farmacéutica comprende lisinato de ibuprofeno combinado con ciclodextrinas, y celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa de sodio como agente coloidal, y excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de suspensión oral y no comprende sacarosa.

15 En una realización más en particular, las ciclodextrinas son beta-ciclodextrinas, en otra realización más en particular, las ciclodextrinas son hidroxipropil beta-ciclodextrinas.

En un aspecto más en particular, el lisinato de ibuprofeno se encuentra en combinación con beta-ciclodextrina en una relación en peso del lisinato de ibuprofeno/beta-ciclodextrina comprendida entre 1:1 y 1:5.

20 En la presente invención con "lisinato de ibuprofeno en combinación con beta-ciclodextrina" nos referimos a lisinato de ibuprofeno encapsulado en las ciclodextrinas.

25 En otro aspecto más particular, los excipientes farmacéuticamente aceptables que comprende la composición farmacéutica de la presente invención, son seleccionados del grupo formado por agentes coloides, agentes conservantes, agentes diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.

En otro aspecto más particular, el agente coloide está comprendido entre el 0,4 y el 3% en peso. En otro aspecto más en particular, el agente coloide es celulosa microcristalina en combinación con carboximetilcelulosa sódica.

30 En otro aspecto más particular, los agentes conservantes de la composición farmacéutica de la presente invención están comprendidos entre 0.02-2% en peso. En otro aspecto más en particular, los agentes conservantes se seleccionan entre los conservantes tipo parabén o sorbato potásico. En otro aspecto más en particular, los agentes conservantes son combinaciones entre el metilparabeno, el etilparabeno, el propilparabeno y el sorbato potásico.

35 En otro aspecto más particular, los agentes diluyentes de la composición farmacéutica de la presente invención están comprendidos entre 2-20 % en peso. En otro aspecto más en particular, los agentes diluyentes son el maltitol y el sorbitol.

40 En otro aspecto más en particular, el agente edulcorante de la composición farmacéutica de la presente invención está comprendido entre 0,10-0,20 % en peso, en otro aspecto más en particular, el agente edulcorante es del tipo sacarina sódica, ciclamato sódico y aspartamo.

En otro aspecto más particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende como aromatizante el aroma de frutos del bosque.

45 En otro aspecto más particular, la composición farmacéutica de la presente invención comprende como colorante allura red AC.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención que comprende las siguientes etapas:

50 a) encapsulación del lisinato de ibuprofeno en las ciclodextrinas. En un aspecto más en particular, las ciclodextrinas son beta-ciclodextrinas. En otro aspecto más particular, la encapsulación del lisinato de ibuprofeno, se realiza mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno y las beta-ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5 durante 1 a 20 minutos,

55 b) solubilización de los conservantes en propilenglicol o alternativamente en agua purificada. En un aspecto más en particular, los conservantes son seleccionados de entre los conservantes tipo parabén o sorbato potásico. En un aspecto más particular, la solubilización en agua se realiza a una temperatura comprendida entre 60-100 °C,

c) refrigeración de la mezcla de conservantes en agua purificada hasta una temperatura comprendida entre 25-37 °C

d) incorporación a la etapa c) de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y mezcla a alta velocidad durante 15 a 60 minutos para la formación de la suspensión,

60 e) incorporación a la etapa d) de los agentes diluyentes, agentes edulcorantes, lisinato de ibuprofeno-beta-ciclodextrina, aromatizantes, colorantes y agua purificada c.s. En un aspecto más particular, los agentes diluyentes son el maltitol y sorbitol, en otro aspecto más en particular, el agente edulcorante es sacarina sódica, ciclamato sódico o aspartamo, en otro aspecto más en particular, el aromatizante es aroma de frutos del bosque, en otro aspecto más particular, el colorante es Allura red,

65 f) filtración,

Descripción detallada de la invención

5

Composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno en combinación con ciclodextrinas (tabla 1)

Tabla 1

Composición farmacéutica	Porcentaje en peso
Lisinato de ibuprofeno	2 - 5
ciclodextrina	2- 20
Agente coloide	0,4- 3
Agentes conservantes	0.02-2
Agentes diluyentes	2, -20
Edulcorantes	0,10-0,20
Aromatizantes	0,10-0,50
Colorantes	0,006-0,009
Agua purificada c.s.p.	100 ml

Ejemplo 1: Composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno en combinación con ciclodextrinas (tabla 2)

Tabla 2

Composición farmacéutica	Porcentaje en peso
Lisinato de ibuprofeno	2 - 5
Beta-ciclodextrina	2- 20
Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica	0,4- 3
Metilparabeno, Propilparabeno, etilparabeno	0,1 – 0,5
Maltitol	5,00-20,00
Sorbitol	2,00-3,50
Sacarina sódica	0,10-0,20
Aroma de Frutos del bosque	0,10-0,50
Allura red AC	0,006-0,009
Agua purificada c.s.p.	100 ml

10

Ejemplo 2: Composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno en combinación con ciclodextrinas (tabla 3)

Tabla 3

Composición farmacéutica	Porcentaje en peso
Lisinato de ibuprofeno	2

ES 2 608 060 T3

Beta-ciclodextrina	6,5
Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica	1
Metilparabeno, Propilparabeno, etilparabeno	0,2
Maltitol	12
Sorbitol	2
Sacarina sódica	0,12
Aroma de Frutos del bosque	0,15
Allura red AC	0,006
Agua purificada c.s.p.	100 ml

Ejemplo 3: Composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno en combinación con ciclodextrinas (tabla 4)
Tabla 4

Composición farmacéutica	Porcentaje en peso
Lisinato de ibuprofeno	4
Beta-ciclodextrina	16
Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica	0,6
Propilparabeno	0,04
Sorbato potásico	1,5
Propilenglicol	2
Maltitol	9
Sorbitol	3,5
Aspartame	0,15
Aroma de Frutos del bosque	0,2
Allura red AC	0,007
Agua purificada c.s.p.	100 ml

5

Ejemplo 4: Composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno en combinación con ciclodextrinas (tabla 5)
Tabla 5

Composición farmacéutica	Porcentaje en peso
Lisinato de ibuprofeno	3,5
Beta-ciclodextrina	10

Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica	0,8
Metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno	0,25
Sorbato potásico	1
Propilenglicol	3
Maltitol	9
Sorbitol	2
Sacarina sódica	0,20
Aroma de Frutos del bosque	0,14
Allura red AC	0,007
Agua purificada c.s.p.	100 ml

Ejemplo 5: Modo de preparación de composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno.

5 El procedimiento de preparación de composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno de la presente invención se llevó a cabo siguiendo los siguientes pasos:

10 El lisinato de ibuprofeno se encapsuló mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno y las ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5 durante 1 a 20 minutos. A continuación se procedió a la solubilización de los conservantes en agua purificada a una temperatura de entre 60-100 °C, dicha solubilización puede realizarse en propilenglicol. Dicha mezcla (conservantes en agua purificada) se refrigeró hasta alcanzar una temperatura comprendida entre 25-27 °C. Posteriormente se incorporó a dicha mezcla el agente coloide y se mezcló a alta velocidad durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos, hasta que se formó la suspensión. A dicha mezcla se incorporaron los agentes diluyentes, el agente edulcorante, el lisinato de ibuprofeno-ciclodextrina, el agente aromatizante, el agente colorante y el agua purificada c.s y posteriormente se mezclaron todos los componentes. Finalmente la mezcla se filtró.

Ejemplo 6: El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno descrita en el ejemplo 2:

20 a) encapsulación del lisinato de ibuprofeno mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno y ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5 durante 1 a 20 minutos,
b) solubilización del metilparabeno, el etilparabeno y el propilparabeno en agua purificada a una temperatura de entre 60-100 °C.

25 c) Refrigeración de la mezcla de los conservantes en agua purificada hasta una temperatura comprendida entre 25-37°C.

d) incorporación a la etapa c) de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y mezcla a alta velocidad para la formación de la suspensión, durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos.

e) incorporación a la etapa d) de los siguientes compuestos:

- 30 - maltitol
- solbitol
- sacarina sódica
- aroma de frutos del bosque
- allura red AC
- agua purificada c.s

35 f) filtración

Ejemplo 7: El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno descrita en el ejemplo 3:

40 a) encapsulación del lisinato de ibuprofeno mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno y ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5 durante 1 a 20 minutos,

b) solubilización del propilparabeno y el sorbato potásico en propilenglicol.

c) incorporación a la etapa b) de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y mezcla a alta velocidad para la formación de la suspensión, durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos.

d) incorporación a la etapa c) de los siguientes compuestos:

- maltitol
 - solbitol
 - aspartame
 - aroma de frutos del bosque
- 5
- allura red AC
 - agua purificada c.s
 - e) filtración
- 10
- Ejemplo 8:** El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de lisinato de ibuprofeno descrita en el ejemplo 4:
- a) encapsulación del lisinato de ibuprofeno mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno y ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5 durante 1 a 20 minutos,
 - b) solubilización del metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno y sorbato potásico en propilenglicol.
- 15
- c) incorporación a la etapa b) de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y mezcla a alta velocidad para la formación de la suspensión, durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos.
 - d) incorporación a la etapa c) de los siguientes compuestos:
- maltitol
 - solbitol
 - sacarina sódica
- 20
- aroma de frutos del bosque
 - allura red AC
 - agua purificada c.s
 - e) filtración

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende lisinato de ibuprofeno combinado con ciclodextrinas, y celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa de sodio como agente coloidal para formar la suspensión, y excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de suspensión oral.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que las ciclodextrinas son beta-ciclodextrinas o hidroxipropil beta-ciclodextrinas.
- 15 3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que la relación en peso de lisinato de ibuprofeno/ciclodextrina está comprendida entre 1:1-1:5.
- 20 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que los excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados del grupo formado por agentes coloides, agentes conservantes, agentes diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.
- 25 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el agente coloide está comprendido entre 0,4 - 3 % en peso.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada por que el agente conservante está comprendido entre 0,02-2 % en peso.
- 35 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente conservante se selecciona entre los conservantes tipo parabén o sorbato potásico.
- 40 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que los conservantes son combinaciones de sorbato de potasio, metilparabeno, etilparabeno y propilparabano.
- 45 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que los agentes diluyentes están comprendidos entre 2-20% en peso.
10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- a) encapsulación del lisinato de ibuprofeno en las ciclodextrinas;
 - b) solubilización del conservante en agua purificada o en propilenglicol;
 - c) incorporación a la etapa b) de la celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa de sodio y mezcla a alta velocidad para la formación de la suspensión;
 - d) incorporación a la etapa c) de los agentes diluyentes, los agentes edulcorantes, el lisinato de ibuprofeno-ciclodextrina, los agentes aromatizantes, colorantes artificiales y agua purificada c.s
 - e) filtración.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizada por que la etapa a) de encapsulación del lisinato de ibuprofeno en las ciclodextrinas se realiza mediante tamización y mezcla ultrarrápida del lisinato de ibuprofeno con beta-ciclodextrinas en una relación 1:1-1:5.