

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 238**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2015** E 15156462 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** EP 2913049

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables**

30 Prioridad:

27.02.2014 EP 14156950

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

12.05.2017

73 Titular/es:

**GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)
Avenida Diagonal 123, 11th floor
08005 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ARROYO HIDALGO, SERGIO y
PUIGVERT COLOMER, MARINA**

74 Agente/Representante:

TORREJÓN NIETO , Javier

Observaciones:

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

ES 2 612 238 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 farmacéuticas estables**

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas de ibuprofeno de administración por vía oral. Más en concreto, la invención atañe a composiciones farmacéuticas en polvo que contiene ibuprofeno que entra en efervescencia en contacto con agua, formando así una suspensión acuosa de ibuprofeno adecuada para su administración por vía oral.

ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS

10

El ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoico, conocido también como ibuprofeno, es un medicamento común con efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Entre los usos del ibuprofeno se incluyen el tratamiento del dolor y la inflamación en trastornos musculoesqueléticos, como el reuma, y el tratamiento del dolor en una serie de otros trastornos.

15

Hay divulgados numerosos fármacos basados en el ibuprofeno, ya sea en forma de polvos efervescentes o de comprimidos. DE3638414 se refiere a composiciones que incluyen aminoácidos básicos para mejorar la disolución del ibuprofeno. EP0351353 propone composiciones con proporciones específicas de ibuprofeno, bicarbonato sódico y ácido cítrico y un proceso de granulación en un granulador de lecho fluido, a fin de obtener comprimidos de ibuprofeno efervescentes totalmente solubles, que no tengan un sabor amargo y no causen la irritación de la garganta. EP0877606 ha divulgado fórmulas de ibuprofeno efervescente que contienen dos granulados diferentes, uno que contiene una sal ácida de ibuprofeno y una sal básica y preparada por granulación húmeda, y otro que contiene un par efervescente. Los dos granulados se mezclan y envasan en sobres o se presentan en forma de comprimidos. DE3638414 se refiere a composiciones de comprimidos efervescentes que contienen lisinato o arginato de ibuprofeno. EP02023768 se refiere a composiciones efervescentes de ibuprofeno de disolución rápida, en las que el granulado que contiene el ibuprofeno y el componente extragranular tiene un tamaño de partículas concreto. Finalmente, EP0228164 se refiere a composiciones en las que el ibuprofeno va recubierto con un polímero y se utiliza un sacárido para estabilizar la composición. EP0228164 divulga composiciones farmacéuticas efervescentes de ibuprofeno en las que el ibuprofeno y el ingrediente ácido del par

35

efervescente forman parte de un granulado obtenido mediante granulación seca, y el ingrediente básico de dicho par se encuentra en el componente extragranular.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas de ibuprofeno de administración por vía oral. Más en concreto, la invención atañe a composiciones farmacéuticas en polvo que contiene ibuprofeno que entra en efervescencia en contacto con agua, formando así una suspensión acuosa de ibuprofeno adecuada para su administración por vía oral. Dichas composiciones son ventajosas para los 10 pacientes, a menudo niños y personas mayores, que tienen dificultades para tragar comprimidos o cápsulas.

Con gran frecuencia, las composiciones farmacéuticas de ibuprofeno presentes en el mercado muestran efervescencia en los sobres, lo que acarrea la formación de dióxido de carbono y la consiguiente inflación de dichos envases. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son estables a lo largo del tiempo y no producen ninguna efervescencia en el envase, aun teniendo los dos 15 ingredientes del par efervescente en el componente extragranular. Dicho componente extragranular es una mezcla directa de ingredientes y no necesita granularse. Además, las composiciones de la presente invención muestran una adecuada fluidez y densidad, aun teniendo un bajo contenido en agua, lo que posibilita un proceso más sencillo de llenado de los sobres. Por añadidura, las composiciones de la presente invención no se disgregan y la uniformidad tanto de 20 la masa como del contenido es muy buena.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica efervescente con un componente granular que incluye un principio activo y un componente extragranular con un par efervescente farmacéuticamente aceptable que comprende un ingrediente ácido y otro básico, donde el principio activo es el 30 ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el contenido de agua de la composición farmacéutica está entre el 0,10 % y el 3,0 % p/p

(peso/peso) de la composición farmacéutica, medido a través de la valoración de Karl Fisher.

5 Un segundo aspecto de la invención se refiere al sobre que contiene la composición farmacéutica del primer aspecto.

10 Un tercer aspecto de la invención atañe a un lote farmacéutico de al menos 1500 unidades, preferiblemente 20 000 unidades como mínimo y, con aún mayor preferencia, al menos 50 000 unidades de la composición farmacéutica del primer aspecto o del sobre del segundo aspecto.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica efervescente que contiene ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que incluye los siguientes pasos:

- 15 i) preparar un componente granular que contenga ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- ii) preparar un componente extragranular que incluya un par efervescente con un ingrediente ácido y otro básico;
- 20 iii) mezclar el componente granular obtenido en el paso (i) y el componente extragranular obtenido en el paso (ii); y
- iv) opcionalmente, envasar la mezcla obtenida en el paso (iii) en sobres.

Un quinto aspecto de la invención atañe a la composición farmacéutica obtenida mediante el proceso del cuarto aspecto.

25

Un sexto aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica del primer o el quinto aspectos, el sobre del segundo aspecto o el lote farmacéutico del tercer aspecto, para su uso en el tratamiento de la inflamación, la fiebre o el dolor.

Un séptimo aspecto de la invención se refiere a una caja de cartón con un prospecto y que contenga al menos una unidad de la composición farmacéutica del primer o el quinto aspectos.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una disposición preferente de la composición farmacéutica del primer aspecto, el contenido de agua de la misma oscila entre el 0,15 % y el 2,5 % p/p, medido a través de la valoración de Karl Fisher. En una disposición más preferente, el
10 contenido de agua de la composición farmacéutica oscila entre el 0,20 % y el 2,0 % p/p, medido a través de la valoración de Karl Fisher. El escaso contenido de agua de la composición farmacéutica de la presente invención evita la efervescencia y, en consecuencia, los sobres mantienen sus formas, ya que no se produce dióxido de carbono antes del contacto con agua previo a la administración.
15 Sorprendentemente, las composiciones con un contenido tan bajo de agua tienen una fluidez muy buena, y muestran también una uniformidad de contenido y de masa especialmente adecuada, ya que no se produce disgregación.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» indica que la sustancia o la
20 composición deben ser química y/o toxicológicamente compatibles con los demás ingredientes que forman una composición farmacéutica, y/o con el mamífero tratado con las mismas.

El término «par efervescente», tal y como se usa en la presente, se refiere a un par
25 de excipientes farmacéuticamente aceptables, uno de los cuales es básico y el otro, ácido. El ingrediente básico libera dióxido de carbono cuando entra en contacto con el ingrediente ácido y agua.

El término «componente granular», tal y como se usa en la presente, se refiere a la
30 parte de la composición farmacéutica obtenida mediante la granulación de un polvo en partículas mayores, denominadas en la presente gránulos o granulado. Dicha granulación puede efectuarse en húmedo o en seco.

El término «componente extragranular», tal y como se usa en la presente, se refiere al conjunto de ingredientes de la composición farmacéutica que no han sido granulados y que no forman parte del componente granular.

- 5 En una disposición preferente, la composición farmacéutica efervescente consiste en un componente granular que comprende un principio activo y un componente extragranular con un par efervescente farmacéuticamente aceptable que incluye un ingrediente ácido y otro básico. En él, el principio activo es el ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el contenido de agua de la composición
10 farmacéutica está entre el 0,10% y el 3,0 % p/p de la composición farmacéutica, medido a través de la valoración de Karl Fisher.

- En una disposición preferente, el principio activo es el ibuprofeno, y el contenido de ibuprofeno del componente granular es superior al 50 % p/p, preferiblemente por
15 encima del 80 % p/p de la cantidad total del componente granular. En una disposición preferente, el componente granular solo incluye ibuprofeno como principio activo. En otra disposición preferente, el componente granular solo contiene ibuprofeno como principio activo y el componente extragranular no contiene ningún principio activo. En otra disposición preferente, el componente
20 granular solo contiene ibuprofeno como principio activo y el componente extragranular contiene al menos un principio activo.

- En una disposición preferente, el ingrediente ácido del par efervescente es ácido málico o ácido cítrico, preferiblemente ácido málico. De preferencia, el contenido de ácido málico está entre el 28 % y el 37 % p/p en relación con la cantidad total de la
25 composición farmacéutica.

- En una disposición preferente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un tensioactivo en el componente extragranular. Preferiblemente, contiene un tensioactivo iónico. Con una preferencia mayor, dicho
30 tensioactivo es laurilsulfato de sodio. En una disposición preferente, la fase extragranular contiene laurilsulfato de sodio en un porcentaje que oscila entre el 0,5 % y el 2 % p/p, preferiblemente entre el 0,6 % y el 1,5 % p/p y, con mayor preferencia aún, entre el 0,7 % y el 1 % p/p en relación con la cantidad total de la

composición farmacéutica. Los mejores resultados de fluidez se obtienen cuando el componente extragranular contiene un tensioactivo, preferiblemente laurilsulfato de sodio, especialmente cuando su cantidad se halla entre el 0,7 % y el 1 % p/p en relación con la cantidad total de la composición farmacéutica.

- 5 El término «tensioactivo», tal y como se utiliza en la presente, se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que reduce la tensión superficial entre dos líquidos o entre un sólido y un líquido, facilitando así la humectación y, en consecuencia, mejorando la solubilidad. Los tensioactivos aniónicos contiene grupos funcionales aniónicos, como el sulfato, el sulfonato, el fosfato y los
- 10 carboxilatos.

En una disposición preferente, el ingrediente básico del par efervescente se selecciona de entre carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio anhidro y una mezcla de ambos, siendo esta última opción la preferible.

15

En una disposición preferente, el componente granular comprende además celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente, el componente granular se obtiene mediante granulación seca a través de un compactador de rodillos.

20

En una disposición preferente, el componente extragranular contiene ácido málico, sacarina sódica, laurilsulfato de sodio, sacarosa, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio anhidro y un agente saborizante.

- En una disposición preferente, la composición farmacéutica contiene 200, 400 o
- 25 600 mg de ibuprofeno por dosis unitaria, preferiblemente 600 mg por dosis unitaria.

- Tal y como se utiliza en la presente, el término «dosis unitaria» se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria
- 30 puede adoptar la forma de un comprimido, una cápsula, un sobre, etc., denominados en la presente la «forma de dosis unitaria».

En una disposición preferente del segundo aspecto, el sobre consiste esencialmente en una lámina de papel/lámina de polietileno/lámina de papel de aluminio/lámina de polietileno o una lámina de tereftalato de polietileno/lámina de polietileno/lámina de papel de aluminio/lámina de polietileno.

En una disposición preferente del lote farmacéutico del tercer aspecto, el valor de la desviación estándar relativa de la uniformidad de la masa es menor del 7,5 % p/p, preferiblemente menor del 5 % p/p y, con mayor preferencia aún, menor del 2 % p/p.

El término «lote», tal y como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad específica de un fármaco u otro material que se desea tengan un carácter y una calidad uniformes, dentro de unos límites especificados, y que se fabrican de acuerdo con una única orden de producción durante el mismo ciclo de manufactura. Un lote, en el caso de un producto farmacéutico producido mediante un proceso continuo, es un volumen específico identificado producido en una unidad de tiempo o cantidad, de una manera que garantice su carácter y calidad uniformes dentro de límites especificados [Código de Regulaciones Federales de Estados Unidos (CFR, por sus siglas en inglés), Título 21, Departamento de Sanidad y Servicios Humanos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), Subcapítulo C, Secciones 210.3 (b) (2) y (10)].

El término «lote farmacéutico», tal y como se utiliza en la presente, se refiere a un lote —con arreglo a la definición que antecede— de una composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los principios y las directrices de buenas prácticas de fabricación a escala industrial y destinado a su comercialización (Directiva 91/356/CEE).

La composición farmacéutica puede fabricarse a escala de laboratorio, no siguiendo necesariamente las buenas prácticas de fabricación y no destinándola a su comercialización. La composición farmacéutica también se puede fabricar para su

validación, ateniéndose a las buenas prácticas de fabricación. Un lote de una composición farmacéutica fabricado para su validación se denomina un «lote piloto».

5 Cada lote farmacéutico de producto terminado debe reunir los requisitos normativos, como los límites de impurezas y los datos acerca de su estabilidad, del correspondiente organismo de medicamentos antes de ser suministrado o comercializado.

10 El término «uniforme», tal y como se utiliza en la presente, se refiere al contenido de principio activo en las unidades de la composición farmacéutica (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, sobres, etc.) de un lote farmacéutico, que tiene que ser homogéneo. De acuerdo con los criterios de la FDA, se considera que la uniformidad logra el 90-110 % de potencia de la actividad teórica, con una desviación estándar relativa (DER) de menos del 5 % en todas las muestras
15 (*Guidance for Industry ANDA's: Blend Uniformity Analysis*, publicado en agosto de 1999).

20 El término «principio activo» se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualesquiera profármacos del mismo y las sales, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos.

25 Para la comercialización de un lote farmacéutico, la distribución del ingrediente activo en la composición ha de ser homogénea, es decir, se requiere una uniformidad del contenido.

30 Todos los lotes deben ser uniformes, dentro de una variación normal del proceso. Antes de la comercialización de un producto farmacéutico se realizan estudios de validación de procesos a fin de garantizar que los procesos de producción se encuentran bajo control. El lote de prueba se fabrica antes de la validación, aunque forma la base conforme a la que se aprueba una solicitud (MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES, MAPP 5225.1).

Por consiguiente, resulta esencial garantizar que el lote de prueba sea uniforme. Se han de realizar pruebas intermedias de uniformidad a lo largo de todo el proceso de producción, por ejemplo, al inicio o a la finalización de fases significativas (Título 21 del CFR, Sección 211.110). Estas pruebas se deben diseñar para detectar posibles anomalías durante el proceso (MAPP 5225.1).

En una disposición preferente del proceso del cuarto aspecto, se prepara el componente granular mediante granulación seca, con mayor preferencia a través de un compactador de rodillos. El componente granular se puede preparar mediante granulación húmeda o seca. Preferiblemente, se prepara mediante granulación seca. Con mayor preferencia aún, la granulación seca se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillos.

En otra disposición preferente, el componente extragranular se prepara mediante mezcla directa. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden adoptar las formas de comprimidos efervescentes, cápsulas o sobres. A continuación, los comprimidos o las cápsulas pueden envasarse en botes o blísteres. En una disposición preferida, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente se envasan en sobres.

20

El término «sobre», según se utiliza en la presente, se refiere a un pequeño paquete sellado que contiene una cantidad de material, destinado a un único uso o con una cantidad equivalente a una dosis unitaria. El sobre puede ser de tipo alargado y con abrefácil; en este caso consiste normalmente en: una película flexible, compuesta al menos de una capa, que forma un cuerpo tubular herméticamente sellado con pestañas de película longitudinales en cada extremo, una primera banda dispuesta longitudinalmente a dicho cuerpo para el sellado interior y exterior de dichas pestañas longitudinales de la película; unas bandas de doble sellado dispuestas transversalmente a dicho cuerpo para el sellado interior y exterior; una extensión sellada que sobresale de al menos una de las susodichas bandas de segundo sellado en al menos un extremo de dicho cuerpo tubular; y, preferiblemente, unas incisiones transversales dispuestas en alineación longitudinal con dicha extensión sellada, a lo largo de al menos una de las pestañas

longitudinales de cada extremo, destinadas a actuar como abrefácil. En WO9501921 se describen sobres alargados adecuados de este tipo.

5 En una disposición preferente del proceso del cuarto aspecto, el proceso se lleva a cabo con menos de un 25 % de humedad relativa y a menos de 22 °C.

10 En una disposición preferente del séptimo aspecto, la composición farmacéutica se envasa en un sobre (de tipo normal o alargado). En una disposición preferente, la caja de cartón contiene al menos un sobre que contiene, a su vez, la composición farmacéutica efervescente de la presente invención.

15 El término «blíster» se refiere a un soporte sobre el que va pegada una lámina con cavidades en las que se alojan las formas de dosis. La lámina puede ser de plástico, de papel de aluminio o de una combinación de dichos materiales. Normalmente, un blíster es un producto consistente en una estructura plana en la que, generalmente por medio de un proceso de calentamiento, se forman las cavidades en las que se introducirán y envasarán los artículos individuales. A continuación, los blísteres se sellan herméticamente mediante tiras planas de materiales termomoldeables adecuados (plásticos, aluminio, papel), que representan el elemento rompible a través del cual se puede acceder al producto. El principal componente de un blíster es una cavidad hecha con una membrana moldeable, normalmente un plástico termoformado. Este tiene usualmente un soporte de cartón o una pestaña de sellado de papel de aluminio o plástico. Un blíster de aluminio y PVC se refiere a un blíster cuyo material termomoldeable es de PVC y cuyo soporte es una pestaña de sellado de papel de aluminio. Los blísteres se utilizan comúnmente como envase para dosis unitarias en forma de comprimidos, cápsulas o pastillas. Los blísteres pueden proporcionar una protección de barrera para los requisitos de vida útil, así como un grado de resistencia frente a manipulaciones indebidas. En EE. UU., los blísteres se utilizan principalmente para envasar muestras de productos farmacéuticos destinadas a los médicos o para productos sin receta en la farmacia. En otras partes del mundo, los blísteres son el principal tipo de envase, ya que el suministro en farmacias y el reenvasado no son comunes. Un conjunto de cavidades de tipo blíster se denomina

a veces «estuche blíster» o «*blister strip*». La diferencia entre los dos es que el segundo no tiene cavidades termoformadas o moldeadas en frío, sino que se forma alrededor del comprimido en el momento en que este se deposita en el área de sellado situada entre los moldes de sellado. En ciertas partes del mundo, este tipo de blíster farmacéutico se denomina envase de extracción por presión (PTP, por sus siglas en inglés), una descripción precisa de las dos propiedades clave: (i) la lámina de sellado es quebradiza y permite así extraer el producto por presión al romperla y (ii) tiene una cavidad semirrígida formada para poder aplastarse fácilmente con la presión del dedo pulgar, extrayendo así el comprimido o la cápsula. Las principales ventajas de los blísteres para dosis unitarias sobre los demás métodos de envasado de los productos farmacéuticos son la garantía de la integridad del producto y el envase (incluida la vida útil) de cada dosis individual y la posibilidad de añadir el programa o el calendario de tomas mediante la impresión de los días de la semana sobre cada dosis. Los blísteres pueden ser fabricados mediante un proceso de formado, llenado y sellado por la misma compañía farmacéutica o por una empresa envasadora externa. El proceso de formado, llenado y sellado significa que el blíster se crea a partir de rollos de una lámina o una película planas, llenadas con el producto farmacéutico y cerradas (selladas) en el mismo equipo. Dicho equipo se denomina envasadora de blísteres. Esta máquina presenta dos tipos de diseño: rotativo y de plataforma plana.

A menos que se indique lo contrario, todos los métodos de análisis se realizan de acuerdo con la 7.^a edición de la Farmacopea Europea.

25 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra el perfil de disolución de la composición del ejemplo 1a, ensayada en un aparato de palas a 50 r. p m. y con un tampón fosfato con un pH de 6,8 como medio de disolución. La figura representa el porcentaje de ibuprofeno disuelto a lo largo del tiempo, expresado en minutos.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran diversas disposiciones de la invención y revisten un carácter meramente ilustrativo.

5

Ejemplo 1. Composiciones.

	Ej. 1a (mg)	Ej. 1b (mg)
Granulado de ibuprofeno (DC 85 BASF)	706*	706*
Ácido DL-málico	1 190	906
Sacarina sódica	27	27
Laurilsulfato de sodio	28	28
Saborizante a naranja	60	60
Sacarosa	904	904
Carbonato de hidrógeno de sodio	400	304
Carbonato de sodio anhidro	85	65

* contiene 600 mg de ibuprofeno.

El granulado de ibuprofeno utilizado fue Ibuprofeno DC 85 BASF, que contiene un
 10 85 % p/p de ibuprofeno, un 6,6 % p/p de celulosa microcristalina, un 5,4 % p/p de dióxido de silicio coloidal y un 2,9 % p/p de croscarmelosa de sodio en relación con la cantidad total de los gránulos, y preparado mediante granulación seca con un compactador de rodillos (WO2007042445; US20130078287).

Ejemplo 2. Proceso de fabricación.

15 Se fabricaron lotes de al menos 1500 sobres de las composiciones del ejemplo 1 como sigue: en primer lugar, el granulado que contenía el ibuprofeno se tamizó

utilizando tamices de 1,25, 1 y 0,8 mm consecutivamente. El ácido málico, la sacarina sódica, el laurilsulfato de sodio, el saborizante a naranja y la sacarosa fueron pesados, tamizados y mezclados con los gránulos de ibuprofeno en un mezclador adecuado durante 15 minutos. Se procedió a pesar y tamizar el

5 carbonato de hidrógeno de sodio y el carbonato de sodio anhidro, tras lo cual se añadieron a la combinación anterior y se mezclaron durante 20 minutos. Esta mezcla final se puede almacenar en un contenedor hermético antes del envasado en sobres de lámina de papel, polietileno, papel de aluminio y polietileno o de lámina de tereftalato de polietileno, polietileno, papel de aluminio y polietileno. Todo

10 el proceso se llevó a cabo con menos del 25 % de humedad relativa y una temperatura inferior a 22 °C.

Ejemplo 3. Contenido de agua

El contenido de agua del componente granular, el componente extragranular y la

15 mezcla completa de las composiciones farmacéuticas del ejemplo 1, fabricados según lo indicado en el ejemplo 2, se calculó mediante la valoración de Karl Fisher.

Contenido de agua (%)	Composición del ej. 1a	Composición del ej. 1b
Granulado de ibuprofeno	0,30	0,30
Componente extragranular	0,38	0,40
Composición total	0,37	0,38

Ejemplo 4. Perfil de disolución.

20 Las composiciones de la presente invención tienen un perfil de disolución de liberación inmediata. El perfil de disolución se ensayó en un aparato de palas a 50 r. p. m. y con un tampón fosfato con un pH de 6,8 como medio de disolución. En todas las composiciones de los ejemplos, en 45 minutos se disolvió más del 80 % del ibuprofeno.

25

Ejemplo 5. Fluidez.

Las composiciones de la presente invención tienen una fluidez muy buena. Se sometieron a ensayo el índice de Hausner y la velocidad de flujo de las composiciones de los ejemplos a fin de comprobar su fluidez. El índice de Hausner se determina midiendo tanto la densidad aparente como la densidad compactada de un polvo. Se considera que este parámetro es un método simple, rápido y económico de evaluar las características de fluidez de un polvo.

El índice de Hausner de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1a y 1b, fabricadas según lo explicado en el ejemplo 2, fue analizado tal y como se describe en la Farmacopea Europea. La composición del ejemplo 1a presentaba un índice de Hausner de 1,14 y la del ejemplo 1b tenía un índice de Hausner de 1,13.

La fluidez de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1a y 1b, fabricadas según lo explicado en el ejemplo 2, fue analizada tal y como se describe en la Farmacopea Europea (diámetro de 10 mm). La composición del ejemplo 1a tenía una fluidez de 12,3 g/s y la del ejemplo 1b presentaba una fluidez de 12,0 g/s.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica efervescente con un componente granular que incluye un principio activo y un componente extragranular con un par efervescente farmacéuticamente aceptable que comprende un ingrediente ácido y otro básico, donde el principio activo es el ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el contenido de agua de la composición farmacéutica está entre el 0,10 % y el 3,0 % p/p de la composición farmacéutica, medido a través de la valoración de Karl Fisher.

5
10

2.- La composición farmacéutica conforme a la reivindicación anterior, en la que el contenido de agua de la composición farmacéutica está entre el 0,15 % y el 2,5 % p/p, preferiblemente entre el 0,20 % y el 2,0 % de la composición farmacéutica, medido a través de la valoración de Karl Fisher.

15

3.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido de ibuprofeno del componente granular es superior al 50 % p/p, preferiblemente por encima del 80 % p/p de la cantidad total del componente granular.

20

4.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente ácido del par efervescente es ácido málico o ácido cítrico, preferiblemente ácido málico, y/o donde el contenido de ácido málico está entre el 28 % y el 37 % p/p en relación con la cantidad total de la composición farmacéutica.

25

5.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase extragranular contiene laurilsulfato de sodio en un porcentaje que oscila entre el 0,5 % y el 2 % p/p, preferiblemente entre el 0,6 % y el 1,5 % p/p y, con mayor preferencia aún, entre el 0,7 % y el 1 % p/p en relación con la cantidad total de la composición farmacéutica.

30

6.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente básico del par efervescente se selecciona de entre carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio anhidro y una mezcla de ambos, preferiblemente es una mezcla de ambos.

5

7.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente extragranular contiene ácido málico, sacarina sódica, laurilsulfato de sodio, sacarosa, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio anhidro y un agente saborizante.

10

8.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene 200 mg, 400 mg o 600 mg de ibuprofeno por dosis unitaria, preferiblemente 600 mg por dosis unitaria.

15

9.- Un sobre que contiene la composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, preferiblemente en la que dicho sobre consiste esencialmente en una lámina de papel/ lámina de polietileno/lámina papel de aluminio/lámina de polietileno o una lámina de tereftalato de polietileno/lámina de polietileno/lámina de papel de aluminio/lámina de polietileno.

20

10.- Un lote farmacéutico de al menos 1500 unidades, preferiblemente 20 000 unidades como mínimo y, con aún mayor preferencia, al menos 50 000 unidades de la composición farmacéutica definida en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 o del sobre definido en la reivindicación 9.

25

11.- El lote farmacéutico conforme a la reivindicación anterior, donde el valor de la desviación estándar relativa de la uniformidad de la masa es menor del 7,5 % p/p, preferiblemente menor del 5 % p/p y, con mayor preferencia aún, menor del 2 % p/p.

30

12.- Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica efervescente que contiene ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que incluye los siguientes pasos:

5 i) preparar un componente granular que contenga ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente por granulación seca, más preferiblemente en un compactador de rodillos;

ii) preparar un componente extragranular que incluya un par efervescente con un ingrediente ácido y otro básico, preferiblemente por mezcla directa;

10 iii) mezclar el componente granular obtenido en el paso (i) y el componente extragranular obtenido en el paso (ii); y

iv) opcionalmente, envasar la mezcla obtenida en el paso (iii) en sobres.

13.- La composición farmacéutica obtenida mediante el proceso indicado en la reivindicación 12.

15

14.- La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 13, el sobre definido en la reivindicación 9 o el lote farmacéutico conforme a cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, para su uso en el tratamiento de la inflamación, la fiebre o el dolor.

20

15.- Una caja de cartón con un prospecto y que contenga al menos una unidad de la composición farmacéutica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 13, preferiblemente en la que la composición farmacéutica está envasada en un sobre.

25

FIG. 1

