

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 536**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2011 PCT/JP2011/080383**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12091090**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2011 E 11853993 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2659889**

54 Título: **Composición antipirética/analgésica**

30 Prioridad:

28.12.2010 JP 2010292812
31.08.2011 JP 2011188208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

KOWA CO., LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP

72 Inventor/es:

KANO, YUICHIRO y
SHIMOKAWA, TATSUHARU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 625 536 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**Composición antipirética/analgésica****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y butilescolamina, que es útil para la antipresis y la analgesia.

10 Técnica anterior

El ibuprofeno es un tipo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y es conocido como un fármaco ético que es eficaz para la antiinflamación, la analgesia y la antipresis, por ejemplo, en artritis reumatoide, artralgia, artritis, neuralgia, neuritis, dolor de espalda y lumbago, síndrome cervicobraquial, anexitis uterina, dismenorrea e inflamación aguda de las vías respiratorias superiores, y en los períodos postoperatorios y postraumáticos. Además, el ibuprofeno es también un compuesto que ha sufrido el llamado cambio de fármaco con prescripción a uno de venta libre (Rx a OTC), y también se utiliza ampliamente como un fármaco OTC. Además, se encuentran disponibles comercialmente en Japón un fármaco antipirético y analgésico y una combinación de un remedio para el resfriado como fármacos OTC que tienen ibuprofeno combinado con diversos fármacos tales como alilisopropilurea, isopropilantipirina, etienzamida, bromovalerilurea y óxido de magnesio (Bibliografía no relacionada con Patentes 1 y 2).

Mientras tanto, como un tipo de AINE, el ibuprofeno puede causar un trastorno gastrointestinal y similares como efectos secundarios.

Por lo tanto, hay un problema debido a que, incluso cuando se busca un aumento en la cantidad de ibuprofeno a administrar para proporcionar un efecto antipirético y analgésico suficiente, no se puede aumentar la cantidad de administración.

Como solución al problema, se sabe que cuando se toma bromuro de butilescolamina, que tiene una acción analgésica y espasmolítica, combinado con ibuprofeno, se exhibe una excelente acción analgésica incluso a dosis bajas (Bibliografía de Patentes 1). Adicionalmente, el bromuro de butilescolamina es también un compuesto que ha sufrido el cambio de Rx a OTC, y los fármacos OTC que tienen eficacia y efectos sobre gastralgia, el dolor abdominal, los cólicos (cólico o espasmo), la hiperacidez y el ardor se encuentran disponibles en el mercado en Japón (Bibliografía no relacionada con Patentes 3).

En cuanto a las preparaciones que contienen mezclas de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, se conocen comprimidos y gránulos finos descritos en la Bibliografía de Patentes 1.

Sin embargo, no se sabe si la interacción ibuprofeno - bromuro de butilescolamina está demostrada o no.

Lista de citas**Bibliografía de Patentes**

45 [Bibliografía de Patentes 1] JP-B-4153124

Bibliografía no relacionada con Patentes

50 [Bibliografía no relacionada con Patentes 1] manual OTC, 2008-09, recopilación de información de productos, Academic information distribution center corporation, páginas 2 a 9
 [Bibliografía no relacionada con Patentes 2] manual OTC, 2008-09, recopilación de información de productos, Academic information distribution center corporation, páginas 16 a 39
 55 [Bibliografía no relacionada con Patentes 3] manual OTC, 2008-09, recopilación de información de productos, Academic information distribution center corporation, páginas 142 a 151

Compendio de la invención**Problema técnico**

60 Los autores de la presente invención han realizado estudios para formular una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescolamina en una preparación sólida. Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que cuando el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina se almacenan como una mezcla, se produce una interacción inesperada entre estos compuestos, y que la interacción provoca

decoloración, humectación y similares, con el resultado de que es difícil mantener un estado estable durante el almacenamiento.

5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, y una preparación sólida estable que comprende la composición farmacéutica.

Solución al problema

10 En vista de lo anterior, los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos sobre la estabilidad en el almacenamiento de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina para resolver el problema. Como resultado, los autores de la presente invención han revelado que el contacto entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina es la causa de la interacción y han descubierto que la interacción
15 entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina se suprime al permitir que un polímero absorbente de humedad coexista además del ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina. Los autores de la presente invención también han descubierto que la interacción se suprime cuando el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina están contenidos en una composición farmacéutica de tal manera que estos compuestos están sustancialmente libres de contacto entre sí.

20 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno, bromuro de butilescopolamina y un polímero absorbente de humedad, como se define en la reivindicación 1.

La composición farmacéutica que comprende ibuprofeno, bromuro de butilescopolamina y un polímero absorbente de humedad de la reivindicación 1 puede ser una forma de dosificación que comprende una preparación sólida.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina están sustancialmente libres de contacto entre sí, como se define adicionalmente en la reivindicación 3.

30 La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, puede ser una forma de dosificación que comprende una preparación sólida.

También se describe un agente mejorador para una interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, comprendiendo el agente mejorador un polímero absorbente de humedad.

35 También se describe un método para mejorar una interacción entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina, comprendiendo el método la utilización de un polímero absorbente de humedad.

40 La presente invención también proporciona el uso de un polímero absorbente de humedad para mejorar una interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, como se define en la reivindicación 9.

También se describe un polímero absorbente de humedad para su uso en la mejora de una interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina.

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina se puede mejorar. De este modo, se puede proporcionar la composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina, que tiene una excelente estabilidad en el almacenamiento.

50 Adicionalmente, se puede reducir el tamaño de un comprimido que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina. Como resultado, sólo se debe tomar un comprimido cada vez para tomar 150 mg de ibuprofeno y 10 mg de butilescopolamina, mientras que hasta ahora se tomaban dos comprimidos. En consecuencia, el cumplimiento de la dosis se puede mejorar significativamente.

Descripción de las realizaciones

60 En primer lugar, se describe una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno, bromuro de butilescopolamina y un polímero absorbente de humedad (de aquí en adelante denominada a veces "composición A").

El ibuprofeno que se va a utilizar en la composición farmacéutica es un compuesto conocido, y se puede producir mediante un método conocido. Alternativamente, se puede utilizar un producto comercialmente disponible del mismo. En la presente invención, se prefiere el ibuprofeno que se enumera en un compendio oficial o similar

establecido en un país, una región o similar. Los ejemplos del compendio oficial incluyen la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Británica, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de la República Popular China. La descripción del ibuprofeno de acuerdo con la Farmacopea Japonesa es polvo cristalino de color blanco.

5 Adicionalmente, el contenido de ibuprofeno en la composición farmacéutica sólo tiene que ser determinado con la consideración apropiada de una dosis diaria dependiendo, por ejemplo, del sexo, la edad y el estado de un receptor, y la dosis diaria en términos de ibuprofeno es preferiblemente tal una cantidad tal que se puedan tomar de 10 a 3.000 mg, más preferiblemente una cantidad tal que se puedan tomar de 30 a 2.000 mg, incluso más
10 preferiblemente una cantidad tal que se puedan tomar de 100 a 600 mg. La dosis diaria se puede tomar en una a cuatro dosis divididas, y se toma preferiblemente en tres dosis divididas. Una dosis única en términos de ibuprofeno es preferiblemente de 60 a 200 mg, más preferiblemente de 150 mg o 200 mg.

15 El bromuro de butilescolamina que se va a utilizar en la composición farmacéutica es un compuesto conocido, y se puede producir por un método conocido. Alternativamente, se puede utilizar un producto comercialmente disponible del mismo. En la presente invención, se prefiere el bromuro de butilescolamina que se enumera en un compendio oficial o similar establecido en un país, una región o similar. Los ejemplos del compendio oficial incluyen la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Británica, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de la República Popular China. La descripción del bromuro de butilescolamina de acuerdo con la
20 Farmacopea Japonesa es un cristal o un polvo cristalino de color blanco.

Adicionalmente, el contenido de bromuro de butilescolamina en la composición farmacéutica sólo se tiene que determinar con la consideración apropiada de una dosis diaria dependiendo, por ejemplo, del sexo, la edad y el estado del receptor, y la dosis diaria en términos de bromuro de butilescolamina es preferiblemente una cantidad
25 tal que se puedan tomar de 3 a 1.000 mg, más preferiblemente una cantidad tal que se puedan tomar de 5 a 500 mg, incluso más preferiblemente una cantidad tal que se puedan tomar de 30 a 100 mg por día. La dosis diaria se puede tomar en una a cinco dosis divididas, y se toma preferiblemente en tres dosis divididas. Una dosis única en términos de bromuro de butilescolamina es preferiblemente de 10 a 20 mg, más preferiblemente de 10 mg o 20 mg a la vez.

30 Una razón de contenido entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina contenida en la composición farmacéutica sólo se tiene que determinar con la consideración apropiada dependiendo de la dosis diaria de cada componente descrito anteriormente, y la composición farmacéutica contiene bromuro de butilescolamina preferiblemente de 0,0125 a 1 partes en masa, más preferiblemente de 0,022 a 1 partes en masa con respecto a 1
35 parte en masa de ibuprofeno.

Adicionalmente, el contenido de ibuprofeno en la composición farmacéutica es preferiblemente de 35 a 95% en masa, más preferiblemente de 40 a 95% en masa, incluso más preferiblemente de 45 a 90% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 85% en masa con respecto a la masa total de la composición farmacéutica.

40 El límite inferior del contenido de bromuro de butilescolamina en la composición farmacéutica es preferiblemente de 0,1% en masa o más, más preferiblemente de 0,5% en masa o más, incluso más preferiblemente de 1% en masa o más, más preferiblemente de 2% en masa o más, aún más preferiblemente de 3% en masa o más, aún más preferiblemente de 3,2% en masa o más, más preferiblemente de 3,4% en masa o más con respecto a la masa total
45 de la composición farmacéutica. Por otra parte, el límite superior de la misma es preferiblemente de 10% en masa o menos, más preferiblemente de 8% en masa o menos, aún más preferiblemente de 6,5% en masa, más preferiblemente de 6% en masa.

50 En la presente invención, el polímero absorbente de humedad mejora la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina.

El polímero absorbente de humedad que va a estar contenido en la composición farmacéutica es un polímero que tiene propiedades de absorción de la humedad y tiene un efecto de mejora de la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina. Los ejemplos de los mismos incluyen polímeros tales como un derivado de celulosa
55 que tiene propiedades de absorción de humedad o una sal del mismo, un producto de polimerización de 1-vinil-2-pirrolidona que tiene propiedades de absorción de la humedad y un derivado de almidón que tiene propiedades de absorción de humedad o una sal del mismo. De éstos, se prefiere un derivado de celulosa que tiene propiedades de absorción de humedad o una sal del mismo.

60 Los ejemplos del derivado de celulosa que tiene propiedades de absorción de humedad o una sal del mismo incluyen una celulosa en la que un grupo hidroxilo está eterificado, un éster de una celulosa eterificada, y productos de polimerización entrecruzados o sales de los mismos. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, hidroxietilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. De éstos, se prefieren carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica,

carmelosa sódica y croscarmelosa sódica.

5 En la realización de la invención de la reivindicación 1, el polímero absorbente de humedad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica.

Estos compuestos son compuestos conocidos, y se pueden producir por métodos conocidos. Alternativamente, se pueden utilizar productos de los mismos comercialmente disponibles.

10 Adicionalmente, los ejemplos del producto de polimerización de 1-vinil-2-pirrolidona que tiene propiedades de absorción de humedad incluyen un producto de polimerización lineal de 1-vinil-2-pirrolidona y un producto de polimerización entrecruzado de 1-vinil-2-pirrolidona. Los ejemplos específicos del producto de polimerización de 1-vinil-2-pirrolidona incluyen polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, polivinilpirrolidona K30, polivinilpirrolidona K90 y crospovidona. Adicionalmente, los ejemplos del derivado de almidón que tiene propiedades de absorción de humedad o la sal del mismo incluyen éter carboximetílico de almidón o una sal del mismo, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen sal de sodio de carboximetilalmidón.

20 Adicionalmente, el contenido del polímero absorbente de humedad en la composición farmacéutica sólo se tiene que determinar con la consideración apropiada basada, por ejemplo, en el tipo de polímero absorbente de humedad que se vaya a utilizar, en términos de mejora de la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina y, por ejemplo, la composición farmacéutica contiene el polímero absorbente de humedad preferiblemente de 0,01 a 3 partes en masa, más preferiblemente de 0,02 a 2 partes en masa con respecto a 1 parte en masa de ibuprofeno.

25 La composición farmacéutica se puede formular en diversas formas de dosificación de acuerdo con métodos conocidos descritos, por ejemplo, en General Rules for Preparations de la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o Decimosexta Edición, con el uso apropiado de aditivos de formulación.

30 La forma de dosificación de la composición farmacéutica, que no está particularmente limitada, es preferiblemente una preparación sólida desde el punto de vista, por ejemplo, de la facilidad de dosificación y del control de dosis de fármaco. Los ejemplos específicos de la preparación sólida incluyen: preparaciones orales tales como cápsulas, píldoras, gránulos, gránulos finos, polvos, comprimidos (incluyendo comprimidos para la aplicación en la cavidad oral tales como comprimidos de dispersión oral, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, comprimidos en solución, trociscos, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos adherentes y también comprimidos de goma), jarabe seco y jalea oral; y preparaciones parenterales tales como supositorios. De éstos, se prefiere una preparación sólida oral. Adicionalmente, dicha composición farmacéutica se puede recubrir por medio de un método conocido, por ejemplo, con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película.

40 A continuación, se hace una descripción de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescolamina de tal manera que estos compuestos están sustancialmente libres de contacto entre sí (de aquí en adelante denominada a veces "composición B").

45 La expresión "que comprende ... de tal manera que ... sustancialmente libre de contacto entre sí" significa que la composición farmacéutica comprende ibuprofeno y bromuro de butilescolamina de tal manera que estos compuestos están libres de contacto entre sí de modo que no expresan una interacción en la composición farmacéutica. Sin embargo, se prefiere incluir ibuprofeno y bromuro de butilescolamina de tal manera que estos compuestos están libres de contacto entre sí. Adicionalmente, el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina que están contenidos en la composición B, su contenido y similares son los mismos que los de la composición A.

50 Adicionalmente, la composición farmacéutica (composición B) se puede formular en diversas formas de dosificación de acuerdo con métodos conocidos descritos, por ejemplo, en General Rules for Preparations de la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o Decimosexta Edición, con el uso apropiado de aditivos de formulación.

55 Adicionalmente, la forma de dosificación de la composición farmacéutica (composición B), que no está particularmente limitada, es preferiblemente una preparación sólida desde el punto de vista, por ejemplo, de la facilidad de dosificación y el control de la dosis de fármaco. Los ejemplos específicos de la preparación sólida incluyen: preparaciones orales tales como cápsulas, píldoras, gránulos, gránulos finos, polvos, comprimidos (incluyendo comprimidos para la aplicación en la cavidad oral tales como comprimidos de dispersión oral, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos adherentes y también comprimidos de goma), jarabe seco y jalea oral; y preparaciones parenterales tales como supositorios. De éstos, se prefiere una preparación sólida oral. Adicionalmente, dicha composición farmacéutica se puede recubrir mediante un método conocido, por ejemplo, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película.

60 En cuanto a la preparación sólida que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescolamina de tal manera que

5 estos compuestos están sustancialmente libres de contacto entre sí, se proporciona una que comprende: (A) el propio ibuprofeno o una composición sólida que comprende ibuprofeno; y (B) el propio bromuro de butilescolamina o una composición sólida que comprende bromuro de butilescolamina, en la que componentes que constituyen estas composiciones sólidas permiten que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estén dispuestos de tal manera que estos compuestos estén libres de contacto entre sí. La forma de cada una de las composiciones sólidas es, por ejemplo, una forma pulverulenta, en partículas o en forma de comprimido.

10 Las formas específicas de la preparación sólida antes mencionada que tiene ibuprofeno y bromuro de butilescolamina dispuestos de tal manera que estos compuestos están libres de contacto entre sí se pueden ejemplificar por las siguientes formas (I) a (VIII), cada una de las cuales puede ser, como se ha descrito anteriormente, producida y formulada por métodos conocidos, tales como los métodos conocidos descritos en el documento General Rules for Preparation de la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o Decimosexta Edición con el uso apropiado de aditivos de formulación.

15 (I) Una preparación sólida preparada por granulación de uno cualquiera de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina mediante un método apropiado a un producto granular, e incorporación del otro de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, que no ha sido granulado, al producto granular (p. ej., polvos o gránulos, y una preparación obtenida por recubrimiento adicional del producto granular por medio de un método apropiado).

20 (II) Una preparación sólida preparada por granulación de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina por separado mediante métodos apropiados a productos granulares e incorporación de estos productos granulares (p. ej., polvos o gránulos y una preparación obtenida mediante recubrimiento adicional de los productos granulares por medio de un método apropiado).

25 (III) Las cápsulas obtenidas cargando polvos, gránulos o similares preparados en los apartados (I) o (II) anteriores en cápsulas.

(IV) Comprimidos obtenidos comprimiendo el producto granular o similar preparado en los apartados (I) o (II) anteriores por un método apropiado. La formación de comprimidos se puede conseguir por un método de compresión o, alternativamente, moldeando el producto granular o similar en una forma dada por un método apropiado.

30 (V) Comprimidos de múltiples capas preparados de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estén sustancialmente libres de contacto entre sí, y una preparación obtenida mediante recubrimiento adicional de los comprimidos de múltiples capas mediante un método apropiado. El comprimido de múltiples capas es preferiblemente uno en el que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están situados en capas diferentes entre sí, más preferiblemente un comprimido de capas múltiples que incluye tres o más capas en las que una capa que contiene ibuprofeno y una capa que contiene bromuro de butilescolamina están situadas de tal manera que las capas están libres de contacto entre sí. Se debe observar que el producto granular preparado en los apartados (I) o (II) anteriores se puede utilizar como cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina.

40 (VI) Comprimidos recubiertos en seco preparados mediante la disposición de uno cualquiera de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina en su comprimido central (también denominado "comprimido núcleo" o "núcleo interno"), de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estén sustancialmente libres de contacto entre sí, y una preparación obtenida por recubrimiento adicional de los comprimidos recubiertos en seco mediante un método apropiado. Se debe observar que el producto granular preparado en los apartados (I) o (II) anteriores se puede utilizar como cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina.

45 (VII) Una preparación que utiliza, en lugar del producto granular de los apartados (I) o (II) anteriores, uno o varios compuestos de inclusión obtenidos encerrando uno o ambos de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, por ejemplo, con cualquiera de las ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina.

50 (VIII) Preparación obtenida incorporando uno cualquiera de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina en una preparación preparada por un método general y proporcionando a la misma una capa de recubrimiento de azúcar o una capa de recubrimiento de película, conteniendo la capa de recubrimiento de azúcar o la capa de recubrimiento de película el otro compuesto, preparándose la preparación de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estén sustancialmente libres de contacto entre sí (denominados "comprimidos recubiertos con azúcar" o "comprimidos recubiertos con película" cuando la forma de dosificación es un comprimido).

60 El producto granular de los apartados (I), (II) anteriores o similares se puede preparar mediante un método de granulación conocido, tal como la granulación por extrusión, la granulación por oscilante, la granulación por agitación, la granulación en lecho fluidificado, la granulación por secado por pulverización, la granulación por aplastamiento o la granulación en estado fundido, con el uso apropiado de aditivos de formulación. En la presente invención, el producto granular que contiene ibuprofeno y el producto granular que contiene bromuro de butilescolamina se pueden preparar ambos mediante el mismo método de granulación o se pueden preparar mediante diferentes métodos de granulación.

Por ejemplo, el producto granular que contiene ibuprofeno o bromuro de butilescolamina se puede preparar por granulación con una mezcla que contiene, por ejemplo, ibuprofeno o bromuro de butilescolamina, un agente fluidificante (p. ej., ácido silícico anhidro ligero o dióxido de silicio hidratado) y un aglutinante (p. ej., hidroxipropilcelulosa o hipromelosa).

Alternativamente, el producto granular se puede preparar por granulación de ibuprofeno o bromuro de butilescolamina con una solución aglutinante en la que se dispersa un agente fluidificante y similares. Alternativamente, el producto granular se puede producir fundiendo y granulando ibuprofeno o bromuro de butilescolamina mediante el uso del siguiente aglutinante que es sólido a temperatura normal y tiene un punto de fusión (punto de solidificación) tan bajo que se funde o reblandece por calentamiento, siendo el punto de fusión (punto de solidificación) inferior al punto de fusión (punto de solidificación) del ibuprofeno o del bromuro de butilescolamina: MACROGOL (tal como MACROGOL 4000, MACROGOL 6000 o MACROGOL 20000); aceites y grasas (p. ej., aceite de sebo hidrogenado, aceite hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, cera de carnauba, cera de abejas blanca, cera de abejas y cera de Japón); hidrocarburos (p. ej., parafina y cera microcristalina); alcoholes superiores (p. ej., alcohol cetílico y alcohol estearílico); ácidos grasos (p. ej., ácido esteárico); y ésteres de ácidos grasos (p. ej., éster de ácido graso de acetilglicerina, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de sorbitán y monoestearato de glicerilo).

Se debe observar que la cantidad de uso del agente fluidificante es generalmente de 0,001 a 1 parte en masa, preferiblemente de 0,002 a 0,5 partes en masa con respecto a 1 parte en masa de la preparación sólida. Adicionalmente, la cantidad de uso del aglutinante es generalmente de 0,001 a 3 partes en masa, preferiblemente de 0,005 a 2 partes en masa, más preferiblemente de 0,01 a 1 parte en masa con respecto a 1 parte en masa de la preparación sólida.

Adicionalmente, se puede utilizar un producto comercialmente disponible como el producto granular que contiene ibuprofeno, y los ejemplos de los mismos en Japón pueden incluir Gránulos de IBUPROFENO al 20% "TATSUMI" (Tatsumi Kagaku Co., Ltd.), BRUFENO (marca registrada) Gr. al 20% (fabricado por KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), Y LANDELUN (marca registrada) Gránulos al 20% (fabricado por Tsuruhara Pharmaceutical Co., Ltd.). Se debe observar que, a través de la sustitución de ibuprofeno por bromuro de butilescolamina, el producto granular que contiene bromuro de butilescolamina se puede preparar de la misma manera que anteriormente, o se puede utilizar un producto comercialmente disponible del mismo.

Adicionalmente, también se puede administrar un producto obtenido al permitir además que un polímero absorbente de humedad coexista en la composición farmacéutica (composición B) como un aspecto de la presente invención. Como se describe en los Ejemplos a continuación, el polímero absorbente de humedad presenta un efecto de supresión de la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina y, por tanto, la composición farmacéutica que puede contener ibuprofeno y bromuro de butilescolamina de tal manera que estos compuestos estén sustancialmente libres de contacto entre sí, contiene preferiblemente además el polímero absorbente de humedad. Se debe observar que dicho polímero absorbente de humedad, su contenido y similares son los mismos que los de la composición A.

En este caso, las formas específicas de la composición farmacéutica (composición B) que contiene el polímero absorbente de humedad en el caso en el que la forma de dosificación de la composición farmacéutica es una preparación sólida se pueden ilustrar por las siguientes formas (i) a (viii), que se basan en los métodos de acuerdo con los apartados (I) a (VIII) anteriores y similares. En cuanto a un método de formulación específico y similares, la producción y formulación se pueden llevar a cabo, de la misma manera que anteriormente, por métodos conocidos descritos, por ejemplo, en General Rules for Preparations de la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o Decimosexta Edición con el uso apropiado de aditivos de formulación.

(i) Una preparación sólida preparada mediante el uso de ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad mediante la granulación de uno cualquiera de bromuro de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina mediante un método apropiado a un producto granular, y la incorporación del otro de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, que no ha sido granulado, al producto granular (p. ej., polvos o gránulos, y una preparación obtenida por recubrimiento adicional del producto granular por un método apropiado). El polímero absorbente de humedad se puede incorporar al producto granular, o se puede incorporar por separado del producto granular.

(ii) Una preparación sólida preparada mediante el uso de ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad mediante la granulación de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina por separado mediante métodos apropiados a productos granulares, y la incorporación de estos productos granulares (p. ej., polvos o gránulos, y una preparación obtenida por recubrimiento adicional de los productos granulares por un método apropiado). El polímero absorbente de humedad se puede incorporar a uno cualquiera de los productos granulares, se puede incorporar a ambos productos granulares, o se puede incorporar por separado de los productos granulares.

(iii) Las cápsulas obtenidas cargando polvos, gránulos o similares preparados en los apartados (i) o (ii) anteriores en cápsulas.

(iv) Comprimidos obtenidos por formación de comprimidos del producto granular o similar preparado en los apartados (i) o (ii) anteriores mediante un método apropiado. La formación de comprimidos se puede conseguir por un método de compresión, o moldeando el producto granular o similar en una forma dada por un método apropiado.

5 (v) Los comprimidos de múltiples capas preparados mediante el uso de ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad, de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto entre sí, y una preparación obtenida mediante recubrimiento adicional del comprimido de múltiples capas por un método apropiado. El comprimido de múltiples capas es preferiblemente uno en el que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están
10 situados en capas diferentes entre sí, más preferiblemente un comprimido de múltiples capas que incluye tres o más capas en las que una capa que contiene ibuprofeno y una capa que contiene bromuro de butilescolamina están situadas de tal manera que las capas están libres de contacto entre sí. Se debe observar que el producto granular preparado en los apartados (i) o (ii) anteriores se puede utilizar como cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina. En los comprimidos de múltiples capas, el polímero absorbente de humedad puede estar situado en una cualquiera de la capa que contiene ibuprofeno y la capa que contiene bromuro de butilescolamina, o puede estar situado en cada una de las dos capas. Además, el polímero absorbente de humedad puede estar situado en una capa intermedia de una cualquiera de las capas.

20 (vi) Un comprimido recubierto en seco preparado mediante el uso de ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad disponiendo cualquiera de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina en su comprimido central (también denominado "comprimido núcleo" o "núcleo interno"), de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto entre sí, y una preparación obtenida mediante recubrimiento adicional de los comprimidos recubiertos con un método apropiado. Se debe observar que el producto granular preparado en los apartados (i) o (ii) anteriores se puede utilizar como cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina. En los comprimidos recubiertos en seco, el polímero absorbente de humedad puede estar situado en el núcleo del comprimido, puede estar situado en una envoltura exterior o puede estar situado tanto en el núcleo del comprimido como en la envoltura exterior.

30 (vii) Una preparación que utiliza ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad y que utiliza, en lugar del producto granular de los apartados (i) o (ii) anteriores, uno o varios compuestos de inclusión obtenidos encerrando uno o ambos de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, por ejemplo, con ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. El polímero absorbente de humedad puede estar situado en la proximidad de uno cualquiera de los compuestos de inclusión, o puede estar situado en la proximidad de ambos compuestos de inclusión.

35 (viii) Una preparación obtenida mediante el uso de ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y el polímero absorbente de humedad y obtenida incorporando uno cualquiera de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina a una preparación preparada por un método general y proporcionando a la misma una capa de recubrimiento con azúcar o una capa de recubrimiento con película, conteniendo la capa de recubrimiento con azúcar o la capa de recubrimiento con película el otro de ibuprofeno y bromuro de
40 butilescolamina, preparándose la preparación de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto entre sí (denominados "comprimidos recubiertos con azúcar" o "comprimidos recubiertos con película" cuando la forma de dosificación es un comprimido). El polímero absorbente de humedad se puede situar en la preparación preparada por un método general, se puede situar en la capa de recubrimiento con azúcar o la capa de recubrimiento con película, o se puede situar tanto en la capa de recubrimiento con azúcar como en la capa de recubrimiento con película. Además, el polímero absorbente de humedad puede estar situado en toda la preparación, en la capa de recubrimiento con azúcar y en la capa de recubrimiento con película.

50 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas (composición A y composición B) de la presente invención pueden incluir, cada una, una clase o dos o más clases seleccionadas del grupo que consiste en medicamentos excepto ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, tales como un fármaco antipirético y analgésico, un antihistamínico, un antitusivo, noscapinas, un broncodilatador, un expectorante, un agente hipnótico y sedante, vitaminas, un agente antiinflamatorio, un agente protector de la mucosa gástrica, un agente anticolinérgico, fármacos brutos, una receta médica china y un componente basado en xantina.

55 Los ejemplos del fármaco antipirético y analgésico incluyen aspirina, aspirina con aluminio, acetaminofeno, isopropilantipirina, etenzamida, sasapirina, salicilamida, salicilato de sodio, hidroclicloruro de tiaramida, lactilfenotidina y loxoprofeno sódico hidratado.

60 Los ejemplos del antihistamínico incluyen hidroclicloruro de azelastina, tartrato de alimemazina, hidroclicloruro de isotipendilo, hidroclicloruro de iproheptina, hidroclicloruro de epinastina, fumarato de emedastina, difenil-di-sulfonato de carbinoxamina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dl-clorfeniramina, maleato de d-clorfeniramina, fumarato de cetotifeno, hidroclicloruro de difeterol, fosfato de difeterol, hidroclicloruro de difenilpirazina, teoclato de difenilpirazina, hidroclicloruro de difenhidramina, salicilato de difenhidramina, tanato de difenhidramina,

hidrocloruro de triprolidina, hidrocloruro de tripelenamina, hidrocloruro de tonzilamina, hidrocloruro de fenetacina, hidrocloruro de prometazina, metilendisalicilato de prometazina, mequitazina, hidrocloruro de metdilazina, napadisilato de mebidrolina y fumarato de emedastina.

5 Los ejemplos de los antitusivos incluyen hidrocloruro de aloclamida, hidrocloruro de eprazinona, citrato de carbetapentano, hidrocloruro de cloperastina, fendizoato de cloperastina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, dibunato de sodio, fosfato de dimemorano, bromhidrato de dextrometorfano, fenoltalinato de dextrometorfano, citrato de tipegida e hibenato de tipegida.

10 Los ejemplos de las noscapinas incluyen hidrocloruro de noscapina y noscapina.

Los ejemplos del broncodilatador incluyen hidrocloruro de trimetoquinol, hidrocloruro de fenilpropanolamina, hidrocloruro de fenilefrina, hidrocloruro de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, metilefedrina, hidrocloruro de dl-metilefedrina, hidrocloruro de 1-metilefedrina, sacarinato de dl-metilefedrina e hidrocloruro de metoxifenamina.

15 Los ejemplos del expectorante incluyen hidrocloruro de ambroxol, disolvente de amoníaco fenilulado, hidrocloruro de etilcisteína, cloruro de amonio, carbocisteína, guaifenesina, guaiacolsulfonato de potasio, cresolsulfonato de potasio, hidrocloruro de bromhexina, hidrocloruro de metilcisteína, 1-mentol e hidrocloruro de lisozima.

20 Los ejemplos del agente hipnótico y sedante incluyen alilisopropilacetilurea y bromvalerilurea.

Los ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina B₁, vitamina B₂, vitamina B₅, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, hesperidina y sus derivados, y sales de las mismas (p. ej., tiamina, hidrocloruro de cloruro de tiamina, nitrato de tiamina, hidrocloruro de dicetiamina, hidrocloruro de cetotiamina, fursultiamina, hidrocloruro de fursultiamina, octotiamina, citotiamina, disulfuro de tiamina, bisbutiamina, bisbentiamina, prosultiamina, benfotiamina, riboflavina, fosfato de riboflavina, butirato de riboflavina, sal de sodio de fosfato de riboflavina, pantenol, pantetina, pantotenato de calcio, pantotenato de sodio, hidrocloruro de piridoxina, fosfato de piridoxal, cianocobalamina, mecobalamina, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio y hesperidina).

25 Los ejemplos del agente antiinflamatorio incluyen ácido glicirrízico y un derivado del mismo, y sales de los mismos (p. ej., glicirricinato de dipotasio y glicirricinato de monoamonio), seaprosa, proteinasa semialcalina, serrapeptasa, ácido tranexámico, proctasa, pronasa y bromelina.

35 Los ejemplos del agente protector de la mucosa gástrica incluyen ácido aminoacético, aldioxa, silicato de magnesio, gefarnato, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio (glicinato de aluminio), gel de hidróxido de aluminio, un gel seco mixto de hidróxido de aluminio-carbonato de magnesio, un producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio e hidrogenocarbonato de sodio, un producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio, un producto de coprecipitación de hidróxido de magnesio y sulfato de aluminio y potasio, sucralfato, hidrocloruro de cetraxato, sofalcona, carbonato de magnesio, teprenona, clorofilina de sodio y cobre, aluminato de metasilicato de magnesio y cloruro de metilmetionina sulfonio.

40 Los ejemplos del agente anticolinérgico incluyen hidrocloruro de oxifenciclina, hidrocloruro de diciclina, hidrocloruro de metixeno, bromuro de escopolamina, extracto de Datura, bromuro de timepidio, bromuro de metilatropina, bromuro de metilanisotropina, bromuro de metilescopolamina, bromuro de metil-1-hiosciamina, bromuro de metilbenactio, hidrocloruro de pirenzepina, extracto de belladona, alcaloide total de belladona, yoduro de isopropamida, yoduro de difenilpiperidinometildioxolano, extracto de escopolia, rizoma de escopolia y citrato de alcaloide total de rizoma de escopolia.

45 Los ejemplos de los medicamentos brutos incluyen hierbas medicinales tales como corteza de Mallotus, gambir, hierba de Epimedium, hinojo, cúrcuma, tubérculo de Corydalis, Isodon japonicus, raíz de Scutellaria, rizoma de Polygonatum, corteza de Phellodendron, corteza de Prunus jamasakura, rizoma de Coptis, raíz de Polygala, zedoaria, Valeriana japonesa, manzanilla, semilla de Trichosanthes, glicirrhiza, raíz de Platycodon, almendra de albaricoque, fruta de Lycium, hoja de Lycium, espiga de Schizonepeta, corteza de canela, semilla de Cassia, genciana, hierba de geranio, rizoma Cyperus, bezoar oriental, Schisandra, raíz de Asiasarum, fruto de Zanthoxylum, Aster tataricus, Corteza de Lycium, raíz de peonia, almizcle, Adenophora polymorpha, semilla de Plantago, hierba de Plantago, bilis animal (incluida la bilis de oso), jengibre, hierbas medicinales preparadas a partir de lombrices de tierra secas, flor de Magnolia, bulbo de Lycoris radiata, senega, rizoma de Cnidium, raíz de Peucedanum, hierba de Swertia, rizoma de Atractylodes lancea, corteza de morera, hierba de Perilla, ajo, rizoma de Panax japonicus, clavo, cáscara de Unshiu citrus, raíz angelica japonesa, ipecac, fruto de Nandina domestica, ginseng, el bulbo de fritillaria, tubérculo de Ophiopogon, la hierba de Mentha, el tubérculo de Pinellia, azafrán, Agkistrodon, raíz de Angelica dahurica, rizoma de Atractylodes, Poria sclerotium, la corteza de Moutan, cáscara de ostra, hierba de Ephedra y cuerno joven del ciervo y sus extractos (incluyendo tintura y extractos secos).

Los ejemplos de la receta médica china incluyen Kakkonto, Keishito, Kousosan, Saikokeishito, Shosaikoto, Shoseiryuto, Bakumondoto, Hangekobokuto y maoto.

Los ejemplos de las cafeínas incluyen cafeína y benzoato de sodio, hidrato de cafeína y cafeína anhidra.

Los ejemplos de los derivados de xantina incluyen aminofilina, diprofilina, teofilina y proxifilina.

En la presente invención, como medicamento preferido, se proporcionan, por ejemplo, medicamentos tales como: fármacos antipiréticos y analgésicos, p. ej., acetaminofeno, isopropilantipirina y etenzamida; un antihistamínico; agentes hipnóticos y sedantes, p. ej., alilisopropilacetilurea y bromvalerilurea; agentes protectores de la mucosa gástrica, p. ej., un gel de hidróxido de aluminio secado, hidrotalcita sintética y óxido de magnesio; cafeína, p. ej., cafeína y benzoato sódico, hidrato de cafeína y cafeína anhidra, desde el punto de vista de que las composiciones farmacéuticas (composición A y composición B) se utilizan como un fármaco antipirético y analgésico, una combinación de medicamento para el resfriado, y similares.

En la presente invención, que se refiere a una tecnología para mejorar la interacción entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina, las composiciones farmacéuticas (composición A y composición B) no son ninguna de las siguientes: comprimidos que contienen 75 mg de ibuprofeno, 5 mg de bromuro de butilescolamina, 10 mg de hidroxipropilcelulosa, 20 mg de croscarmelosa sódica, 10 mg de ácido silícico anhidro ligero, 70 mg de celulosa cristalina y 10 mg de talco por comprimido (200 mg); y gránulos finos que contienen 150 mg de ibuprofeno, 10 mg de bromuro de butilescolamina, 610 mg de celulosa cristalina, 200 mg de carmelosa cálcica, 30 mg de hidroxipropilcelulosa y 200 mg de Eudragit L, por paquete (1,2 g). Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas (composición A y composición B) son cada una comprimidos no recubiertos con película que tienen la comprimido recubierto con un líquido obtenido disolviendo 10 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa (2910) y 1 parte en masa de citrato de trietilo en 115 partes en masa de agua purificada y dispersión de 2 partes en masa de óxido de titanio en la solución (que tiene 5 mg de una capa de película y que pesa 205 mg por comprimido).

En el caso del comprimido anteriormente mencionado que pesa 200 mg por comprimido, se requieren dos comprimidos a la vez para tomar 150 mg de ibuprofeno y 10 mg de bromuro de butilescolamina. Por otra parte, en el caso de la composición farmacéutica (comprimido) de acuerdo con la presente invención, tales dosis se pueden lograr tomando un comprimido a la vez, y por lo tanto la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es excelente desde el punto de vista del cumplimiento de la dosis.

Se debe observar que el polímero absorbente de humedad en el agente mejorador de la interacción es el mismo que el de la composición A, y su concentración cuando se utiliza es preferiblemente de 0,01 a 3 partes en masa, más preferiblemente de 0,02 a 2 partes en masa con respecto a 1 parte en masa de ibuprofeno.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con más detalle a modo de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita en modo alguno a estos ejemplos.

Ejemplo de ensayo 1: Estudio sobre la interacción (1)

Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno y 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 50°C (Ejemplo de Referencia 1). Como controles para la comparación, se colocaron el ibuprofeno solo (Ejemplo de Control 1) y el bromuro de butilescolamina solo (Ejemplo de Control 2) de forma similar en viales de vidrio y se almacenaron a 50°C. Se evaluaron los estados de los viales de vidrio inmediatamente después del inicio del almacenamiento, 2 semanas después, y 4 semanas después. La Tabla 1 muestra los resultados.

[Tabla 1]

	Inmediatamente después del inicio del almacenamiento	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Ejemplo de Control 1	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	polvo de color blanco
Ejemplo de Control 2	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	polvo de color blanco
Ejemplo de referencia 1	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco, humedecido	Polvo de color amarillo pálido, humedecido

Como se desprende de la Tabla 1, se encontró que, cuando se almacenaba la mezcla de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, la mezcla se humedecía y decoloraba también (Ejemplo de Referencia 1). Por otra parte, en el

caso en el que se almacenaron solos cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, no se produjo ningún cambio (Ejemplos de control 1 y 2). Los resultados revelaron que el cambio en el estado de la mezcla era el resultado de la interacción causada por el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina.

5 Ejemplo de ensayo 2: Estudio sobre la interacción (2)

Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno y 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina, y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 40°C (Ejemplo de Referencia 2). Como controles para la comparación, se colocaron de forma similar el ibuprofeno solo (Ejemplo de Control 3) y el bromuro de butilescolamina solo (Ejemplo de Control 4) en viales de vidrio y se almacenaron a 40°C.

Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno, 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina y 20 partes en masa de croscarmelosa sódica como ejemplo del polímero absorbente de humedad de la presente invención, y la mezcla se colocó de forma similar en un vial de vidrio y se almacenó a 40°C (Ejemplo 1).

Adicionalmente, en lugar de 20 partes en masa de croscarmelosa sódica se mezclaron 20 partes en masa de hidroxipropilcelulosa poco sustituida para que no tuviera propiedad absorbente de la humedad y la mezcla se colocó de forma similar en un vial de vidrio y se almacenó a 40°C (Ejemplo Comparativo 1).

20 Se evaluaron los estados en cada uno de los viales de vidrio inmediatamente después del inicio del almacenamiento y 6 meses después. La Tabla 2 muestra los resultados.

[Tabla 2]

	Inmediatamente después del inicio del almacenamiento	Después de 6 meses
Ejemplo de Control 3	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Ejemplo de Control 4	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Ejemplo de Referencia 2	Polvo de color blanco	Polvo de color amarillo pálido, humedecido
Ejemplo 1	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Ejemplo Comparativo 1	Polvo de color blanco	Polvo humedecido de color blanco

25 Como se desprende de la Tabla 2, cuando la mezcla de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina se almacenó durante 6 meses, la mezcla se encontró en estado humedecido y decolorado (Ejemplo de Referencia 2). Por otra parte, en el caso en el que se almacenaron solos que cada uno de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, se mantuvo el mismo estado que inmediatamente después del inicio del almacenamiento y no se produjo ningún cambio (Ejemplos de Control 3 y 4). Los resultados revelaron que el cambio en el estado de la mezcla era el resultado de la interacción causada por el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina.

30 Adicionalmente, en el caso en el que se añadió croscarmelosa sódica a la mezcla de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, se mantuvo el mismo estado que inmediatamente después del inicio del almacenamiento y no se produjo ningún cambio (Ejemplo 1). Por otra parte, en el caso en el que se añadió hidroxipropilcelulosa poco sustituida a la mezcla de ibuprofeno y bromuro de butilescolamina, la mezcla se humedeció después del almacenamiento de 6 meses (Ejemplo Comparativo 1).

35 Aunque la croscarmelosa sódica y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida son ambas polímeros basados en derivados de celulosa, la primera exhibe una propiedad absorbente de la humedad mientras que la última no exhibe ninguna propiedad absorbente de la humedad. Por consiguiente, la comparación entre los resultados del Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1 reveló que la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina se podía mejorar en mayor medida cuando el polímero era absorbente de humedad.

Ejemplo de ensayo 3: Estudio sobre la interacción (3)

45 Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno y 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 60°C (Ejemplo de Referencia 3).

50 Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno, 15 partes de masa de hidroxipropilmetilcelulosa y 6 partes en masa de ácido silícico anhídrido ligero y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada para proporcionar un producto granulado. El producto granulado resultante se mezcló con 10 partes de masa de bromuro de butilescolamina y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 60°C (Ejemplo 2).

Se mezclaron 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina, 1 parte en masa de hidroxipropilcelulosa y 25,5 partes en masa de hidrato de lactosa y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada para proporcionar un producto granulado. El producto granulado resultante se mezcló con 150 partes en masa de ibuprofeno, y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 60°C (Ejemplo 3).

5 Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno, 15 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa y 6 partes en masa de ácido silícico anhidro ligero y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada para proporcionar un producto granulado. Mientras tanto, se mezclaron 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina, 1 parte en masa de hidroxipropilcelulosa y 25,5 partes en masa de hidrato de lactosa y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada para proporcionar un producto granulado. Los dos tipos de productos granulados resultantes se mezclaron y la mezcla se colocó en un vial de vidrio y se almacenó a 60°C (Ejemplo 4).

10 Se evaluaron los estados de cada uno de los viales de vidrio inmediatamente después del inicio del almacenamiento y una semana después. La Tabla 3 muestra los resultados.

15 [Tabla 3]

	Inmediatamente después del inicio del almacenamiento	Después de 1 semana
Ejemplo de Referencia 3	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco solidificado
Ejemplo 2	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Ejemplo 3	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Ejemplo 4	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco

20 Como se desprende de la Tabla 3, cuando se almacenó la mezcla de ibuprofeno y de bromuro butilescolamina, la mezcla cayó en estado solidificado en 1 semana (Ejemplo de Referencia 3).

Por otra parte, en cada uno de los casos en los que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estaban contenidos de tal manera que estaban sustancialmente libres de contacto entre sí, se mantuvo el mismo estado que inmediatamente después del inicio del almacenamiento y no se produjo ningún cambio (Ejemplos 2 a 4).

25 Por lo tanto, los resultados del Ejemplo de Referencia 3 y de los Ejemplos 2 a 4 revelaron que la interacción entre ibuprofeno y bromuro de butilescolamina podía ser mejorada permitiendo que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina estén sustancialmente libres de contacto entre sí.

Ejemplo de Producción 1

30 Se mezclaron 150 partes en masa de ibuprofeno, 12 partes de masa de hidroxipropilmetilcelulosa, 25 partes en masa de croscarmelosa sódica y 6 partes en masa de ácido silícico anhidro ligero, se amasaron y se granularon con agua purificada, seguido de granulometría, para producir un producto granulado. Mientras tanto, se mezclaron 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina, 1 parte en masa de hidroxipropilcelulosa y 36 partes en masa de hidrato de lactosa y la mezcla se amasó y granuló con etanol, seguido de granulometría, para proporcionar un producto granulado. Los dos tipos de productos granulados resultantes se mezclaron con la adición de 10 partes en masa de talco para producir gránulos para la formación de comprimidos mediante compresión.

40 Los gránulos resultantes para la formación de comprimidos mediante compresión se sometieron a formación de comprimidos mediante compresión para producir comprimidos que contenían 150 mg de ibuprofeno y 10 mg de bromuro de butilescolamina por comprimido.

Ejemplo de Producción 2

45 Se disolvieron 10 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa y 1 parte en masa de citrato de trietilo en 115 partes en masa de agua purificada y se dispersaron 2 partes en masa de óxido de titanio en la solución para preparar un líquido de recubrimiento de película. El líquido de recubrimiento se pulverizó con un aparato de recubrimiento para producir comprimidos recubiertos con película que contenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido no recubierto) obtenido en el Ejemplo de Producción 1.

Ejemplo de Producción 3

55 Se obtuvieron comprimidos que contenían 150 mg de ibuprofeno y 10 mg de bromuro de butilescolamina por comprimido de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, excepto que se utilizó carmelosa en lugar de croscarmelosa sódica.

Ejemplo de Producción 4

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que tenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido no recubierto) obtenido en el Ejemplo de Producción 3 de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 2.

Ejemplo de ensayo 4: Estudio sobre la interacción (4)

Los comprimidos (comprimidos no recubiertos) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 y el Ejemplo de Producción 3 y los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el Ejemplo de Producción 2 y el Ejemplo de Producción 4 se colocaron cada uno en un vial de vidrio y se almacenaron a 40°C.

Se evaluaron los estados de cada comprimido en el vial de vidrio inmediatamente después del inicio del almacenamiento y después de 6 meses. La Tabla 4 muestra los resultados.

[Tabla 4]

Composición del comprimido (por comprimido, sólo parcialmente mostrado)	Ejemplo de Producción 1	Ejemplo de Producción 2	Ejemplo de Producción 3	Ejemplo de Producción 4
Ibuprofeno	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
Bromuro de butilescolamina	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg	25 mg	-	-
Carmelosa	-	-	25 mg	25 mg
Capa de película	-	10 mg	-	10 mg
Inmediatamente después del inicio del almacenamiento	Comprimido de color blanco			
Después de 6 meses a 40°C	Comprimido de color blanco			

Como se desprende de la Tabla 4, en el caso del comprimido (comprimido no recubierto) que contiene ibuprofeno, bromuro de butilescolamina y croscarmelosa sódica como un derivado de celulosa que exhibe propiedades absorbentes de la humedad, el estado inmediatamente después del inicio del almacenamiento se mantuvo incluso después del almacenamiento de 6 meses y no se produjo ningún cambio (Ejemplo de Producción 1). De forma similar, también en el caso del comprimido (comprimido no recubierto) que contiene carmelosa como un derivado de celulosa que presenta propiedades absorbentes de humedad en lugar de croscarmelosa sódica, el estado inmediatamente después del inicio del almacenamiento se mantuvo incluso después del almacenamiento de 6 meses y no se produjo ningún cambio (Ejemplo de Producción 3).

Adicionalmente, en el caso de cada uno de los comprimidos obtenidos proporcionando los respectivos comprimidos no recubiertos del Ejemplo de Producción 1 y del Ejemplo de Producción 3 con recubrimientos de película, el estado inmediatamente después del inicio del almacenamiento se mantuvo incluso después del almacenamiento de 6 meses y no se produjo ningún cambio (Ejemplo de Producción 2 y Ejemplo de Producción 4).

Ejemplo de Producción 5

Se mezclaron 200 partes en masa de ibuprofeno, 12 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa, 25 partes en masa de carmelosa y 6 partes en masa de ácido silícico anhidro ligero, y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada, seguido de granulometría, para proporcionar un producto granulado. Mientras tanto, se mezclaron 10 partes en masa de bromuro de butilescolamina, 1 parte en masa de hidroxipropilcelulosa y 36 partes en masa de hidrato de lactosa, y la mezcla se amasó y granuló con etanol, seguido de granulometría, para proporcionar un producto granulado. Los dos tipos de productos granulados resultantes se mezclaron con la adición de 10 partes en masa de talco para producir gránulos para la formación de comprimidos mediante compresión.

Los gránulos resultantes para la formación de comprimidos mediante compresión se sometieron a formación de comprimidos mediante compresión para proporcionar comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno y 10 mg de bromuro de butilescolamina por comprimido.

Ejemplo de Producción 6

Se disolvieron 10 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa y 1 parte en masa de citrato de trietilo en 115 partes en masa de agua purificada y se dispersaron 2 partes en peso de óxido de titanio en la solución para preparar un líquido de recubrimiento de película. El líquido de recubrimiento se pulverizó con un aparato de recubrimiento para producir comprimidos recubiertos con película que contenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido no recubierto) obtenido en el Ejemplo de Producción 5.

Ejemplo de Producción 7

Se obtuvieron comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno y 10 mg de bromuro de butilescopolamina por comprimido de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5, excepto que se utilizó croscarmelosa sódica en lugar de 25 partes en masa de carmelosa.

Ejemplo de Producción 8

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que tenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido no recubierto) obtenido en el Ejemplo de Producción 7 de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 6.

Ejemplo de producción 9

Se mezclaron 200 partes en masa de ibuprofeno, 12 partes de masa de hidroxipropilmetilcelulosa, 25 partes en masa de carmelosa y 6 partes en masa de ácido silícico anhidro ligero y la mezcla se amasó y granuló con agua purificada, seguido de granulometría, para producir un producto granulado. Mientras tanto, se mezclaron 20 partes en masa de bromuro de butilescopolamina, 1 parte en masa de hidroxipropilcelulosa y 26 partes en masa de hidrato de lactosa y la mezcla se amasó y granuló con etanol, seguido de granulometría, para proporcionar un producto granulado. Los dos tipos de productos granulados resultantes se mezclaron con la adición de 10 partes en masa de talco para producir gránulos para la formación de comprimidos mediante compresión.

Los gránulos resultantes para la formación de comprimidos mediante compresión se sometieron a formación de comprimidos mediante compresión para producir comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno y 20 mg de bromuro de butilescopolamina por comprimido.

Ejemplo de Producción 10

Se disolvieron 10 partes en masa de hidroxipropilmetilcelulosa y 1 parte en masa de citrato de trietilo en 115 partes en masa de agua purificada y se dispersaron 2 partes en masa de óxido de titanio en la solución para preparar un líquido de recubrimiento de película. El líquido de recubrimiento se pulverizó con un aparato de recubrimiento para producir comprimidos recubiertos con película que contenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido sin recubrir) obtenido en el Ejemplo de Producción 9.

Ejemplo de Producción 11

Se obtuvieron comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno y 20 mg de bromuro de butilescopolamina por comprimido de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 9, excepto por el uso de croscarmelosa sódica en lugar de 25 partes en masa de carmelosa.

Ejemplo de Producción 12

Se obtuvieron comprimidos recubiertos con película que contenían 10 mg de una capa de película sobre el comprimido (comprimido no recubierto) obtenido en el Ejemplo de Producción 11 de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 10.

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una composición farmacéutica estable en el almacenamiento que comprende ibuprofeno y bromuro de butilescopolamina.

Adicionalmente, la composición se puede proporcionar en forma de una composición farmacéutica capaz de contener una dosis única habitual (150 mg o 200 mg de ibuprofeno y 10 mg o 20 mg de bromuro de butilescopolamina) (p. ej., comprimidos que contienen las dosis habituales de los componentes respectivos por comprimido), y por lo tanto es favorable para la conformidad del receptor. Adicionalmente, el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina se pueden utilizar fácilmente combinados y, por lo tanto, la composición tiene una excelente acción analgésica y es excelente como un analgésico antipirético o un remedio combinado para el resfriado que tiene efectos secundarios reducidos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:

5 ibuprofeno;
 bromuro de butilescolamina; y
 un polímero absorbente de humedad,
 en donde el polímero absorbente de humedad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en
 10 carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica,
 con la condición de que la composición farmacéutica no comprenda comprimidos que contengan 75 mg de
 ibuprofeno, 5 mg de bromuro de butilescolamina, 10 mg de hidroxipropilcelulosa, 20 mg de croscarmelosa
 sódica, 10 mg de ácido silícico anhidro ligero, 70 mg de celulosa cristalina y 10 mg de talco por comprimido
 de 200 mg, y gránulos finos que contengan 150 mg de ibuprofeno, 10 mg de bromuro de butilescolamina,
 15 610 mg de celulosa cristalina, 200 mg de carmelosa cálcica, 30 mg de hidroxipropilcelulosa y 200 mg de
 Eudragit L por paquete de 1,2 g.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una forma de dosificación de la
 composición farmacéutica comprende una preparación sólida.

20 3. Una composición farmacéutica, que comprende:

 ibuprofeno; y
 bromuro de butilescolamina,
 de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto
 25 entre sí,
 con la condición de que la composición farmacéutica no comprenda comprimidos que contengan 75 mg de
 ibuprofeno, 5 mg de bromuro de butilescolamina, 10 mg de hidroxipropilcelulosa, 20 mg de croscarmelosa
 sódica, 10 mg de ácido silícico anhidro ligero, 70 mg de celulosa cristalina y 10 mg de talco por comprimido
 de 200 mg y gránulos finos que contengan 150 mg de ibuprofeno, 10 mg de bromuro de butilescolamina,
 30 610 mg de celulosa cristalina, 200 mg de carmelosa cálcica, 30 mg de hidroxipropilcelulosa y 200 mg de
 Eudragit L por paquete de 1,2 g.

35 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica
 comprende:

 un producto granular que comprende ibuprofeno; y
 bromuro de butilescolamina,
 de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto
 40 entre sí.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica
 comprende:

 un producto granular que comprende bromuro de butilescolamina; e
 45 ibuprofeno,
 de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto
 entre sí.

50 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica
 comprende:

 un producto granular que comprende ibuprofeno; y
 un producto granular que comprende bromuro de butilescolamina,
 de tal manera que el ibuprofeno y el bromuro de butilescolamina están sustancialmente libres de contacto
 55 entre sí.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, que comprende
 adicionalmente un polímero absorbente de humedad,

60 en donde el polímero absorbente de humedad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en
 carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde una forma de
 dosificación de la composición farmacéutica comprende una preparación sólida.

9. El uso de un polímero absorbente de humedad para mejorar una interacción entre el ibuprofeno y el bromuro de butilescopolamina, en donde el polímero absorbente de humedad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carmelosa, carmelosa potásica, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica.