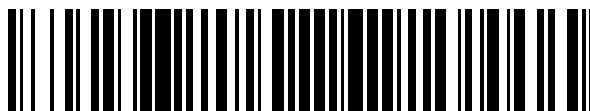


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 488**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2006 PCT/GB2006/000680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2006 WO06092569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2006 E 06709907 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 1853220**

54 Título: **Procedimiento de producción de pastillas que contienen AINE, sus composiciones, su uso medicinal**

30 Prioridad:

**01.03.2005 GB 0504157**

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

**21.12.2017**

73 Titular/es:

**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK)  
LIMITED (100.0%)  
103-105 BATH ROAD  
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:

**SAWICKA, KIRSTY;  
TAKHAR, JASMINE;  
MARSHALL, PAUL y  
FANFARILLO, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 647 488 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

Procedimiento de producción de pastillas que contienen AINE, sus composiciones, su uso medicinal

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de una formulación farmacéutica de pastillas y a una formulación farmacéutica de pastillas obtenida a partir del mismo.

5 Las pastillas farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE, por ejemplo, flurbiprofeno, se usan en el tratamiento de los dolores de garganta. Adecuadamente, la pastilla es chupada por un paciente que necesita dicho tratamiento y el AINE se libera en la cavidad oral y se administra a la superficie de la garganta afectada (es decir, la membrana mucosa).

10 Aunque los AINE normalmente alivian los síntomas asociados con el dolor de garganta, los AINE suelen causar una sensación de ardor desagradable en la parte posterior de la boca cuando se mantienen en la boca. Normalmente, esto es claramente inaceptable para el paciente que se está tratando. Por consiguiente, se han ideado procedimientos de producción de pastillas farmacéuticas que contienen un AINE en los que la pastilla formada a partir del mismo alivia los síntomas de un dolor de garganta, pero el paciente no padece una sensación de ardor inaceptable.

15 El documento WO 98/52539 de The Boots Company PLC desvela un procedimiento de producción de una pastilla farmacéutica que incluye flurbiprofeno. El procedimiento comprende formar una composición granular de flurbiprofeno, luego mezclar la composición granular con una composición de formación de pastillas fundida, y formar, con la mezcla resultante, pastillas. Las pastillas resultantes alivian eficazmente los síntomas del dolor de garganta sin producir una sensación de ardor inaceptable. Por lo general, sin embargo, las formulaciones de pastillas incluyen otros ingredientes adicionales tales como reguladores de la acidez, opacificantes, agentes estabilizantes, agentes de tamponamiento, aromatizantes, edulcorantes, agentes colorantes y conservantes. Estos ingredientes adicionales se pueden añadir a la composición fundida de formación de pastillas, bien antes o después de la adición a la misma del gránulo de flurbiprofeno. Como alternativa, estos ingredientes adicionales pueden incorporarse a los gránulos. Inesperadamente, se ha encontrado que si dichos ingredientes adicionales, en especial, un aromatizante, se añaden a la composición fundida de formación de pastillas, entonces la pastilla resultante normalmente es menos estable que una pastilla comparable en la que los ingredientes adicionales, en especial, un aromatizante, se incorporan a los gránulos.

20 El documento GB 1 084 864 desvela un procedimiento de preparación de pastillas medicinales. El documento WO 97/18802 desvela el uso de flurbiprofeno para el tratamiento del dolor de garganta. El documento WO 98/52540 se refiere al uso de un AINE para el tratamiento de los síntomas del resfriado y la gripe, en particular, del dolor de garganta. El documento US2002/0071857 desvela una formulación oral de desintegración rápida de un inhibidor de cox-2. También se desvela un procedimiento de fabricación de dicha formulación que no requiere una etapa de granulación en húmedo.

35 Adecuadamente, aunque la incorporación de los ingredientes de pastillas adicionales (es decir, aromatizantes) a un componente granular que contiene el AINE en un procedimiento de producción de pastillas que emplea dicho componente granular puede proporcionar una pastilla resultante que tenga una estabilidad aceptable que alivie los síntomas del dolor de garganta sin producir una sensación de ardor inaceptable, para producir pastillas que tengan diferentes características y propiedades usando dicho procedimiento de producción de pastillas, normalmente, es necesario fabricar lotes separados del componente granular, conteniendo cada lote respectivo los ingredientes de pastilla adicionales deseados, antes del procedimiento de producción de pastillas. Por ejemplo, para producir pastillas que tengan un sabor diferente, es deseable, debido a consideraciones de estabilidad, producir un primer componente granular que contenga el AINE y un aromatizante particular y un componente granular separado que contenga el AINE y un aromatizante diferente, luego emplear cada lote en un procedimiento de producción de pastillas. Adecuadamente, esto no solo es un inconveniente, sino que también normalmente aumenta el coste global y la complejidad del procedimiento de producción de pastillas.

40 Además, cuando se añade un aromatizante a una composición fundida de formación de pastillas, se presenta normalmente en forma de un líquido (es decir, el aromatizante más un vehículo apropiado tal como propilenglicol, triacetina, etanol o aceites esenciales) o se licua dentro de composición fundida de formación de pastillas. Por el contrario, cuando el aromatizante se incorpora a un componente granular que contiene el AINE, el aromatizante normalmente está en forma de un sólido (es decir, polvo), ya que normalmente es difícil incorporar aromatizantes líquidos al componente granular. Sin embargo, debido a las consideraciones de estabilidad de la pastilla resultante, es preferible añadir el aromatizante al componente granular. Desafortunadamente, sin embargo, existe una mayor variedad de posibles aromatizantes en forma líquida que en forma sólida, y los aromatizantes en forma líquida normalmente presentan un sabor más fuerte que sus equivalentes sólidos. Por lo tanto, aunque un procedimiento de producción de pastillas que emplea un componente granular de AINE puede producir pastillas que alivian eficazmente los síntomas del dolor de garganta sin producir una sensación de ardor inaceptable, dicho procedimiento normalmente limita la variedad de posibles aromatizantes que se pueden incluir en la pastilla resultante y normalmente limita la concentración del aromatizante de la pastilla resultante.

Por lo tanto, la presente invención busca superar uno o más de los problemas técnicos mencionados anteriormente asociados con un procedimiento de producción de pastillas .

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de una formulación farmacéutica de pastillas que comprende las etapas de:

- 5 (a) proporcionar una composición líquida que comprende una sal de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (sal de AINE) y un sistema disolvente;
- (b) proporcionar una composición fundida de formación de pastillas ;
- (c) mezclar la composición líquida con la composición fundida de formación de pastillas ; y
- 10 (d) formar, con la mezcla resultante, pastillas que contienen, cada una, una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de sal de AINE/AINE;

en la que la sal de AINE comprende una sal de un ácido arilpropiónico que comprende flurbiprofeno o ibuprofeno, preferentemente, flurbiprofeno.

De aquí en adelante, dicho procedimiento se puede denominar "el procedimiento de la presente invención".

- 15 Por lo general, la composición líquida que comprende la sal de AINE y el sistema disolvente presenta una estabilidad aceptable, en particular, a temperatura y presión ambiente. Convenientemente, se pueden preparar grandes lotes de la composición líquida y almacenarse para su uso en uno o más procedimientos de producción de pastillas en una fecha posterior.

- 20 Además, empleando una sal de AINE en el procedimiento de la presente invención, las pastillas resultantes normalmente presentan una estabilidad aceptable cuando uno o más ingredientes opcionales de pastillas , es decir, reguladores de la acidez, opacificantes, agentes estabilizantes, agentes de tamponamiento, edulcorantes, aromatizantes, en especial, aromatizantes, se incluyen en cualquier etapa del procedimiento de producción de pastillas . Convenientemente, es posible producir pastillas que tienen diferentes características y propiedades a partir de una sola materia prima de la composición líquida, simplemente dividiendo la materia prima de la composición líquida en varios lotes y usando cada lote de líquido en un procedimiento de producción de pastillas particular. Por ejemplo, se puede usar un lote de la composición líquida para producir una pastilla que tenga un sabor particular, y se puede usar otro lote de la composición líquida para producir una pastilla que tenga un sabor diferente. Esto puede realizarse simplemente cambiando el aromatizante que se incluye en el procedimiento de producción de pastillas . Convenientemente, al emplear la composición líquida en el procedimiento de la presente invención, se pueden producir pastillas que tengan diferentes características y propiedades sin la necesidad de fabricar lotes separados de la composición líquida antes del procedimiento de producción de pastillas .
- 25
- 30

- 35 Además, la composición líquida, la composición fundida de formación de pastillas , la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas usadas en el procedimiento de la presente invención y las pastillas resultantes formadas a partir del mismo normalmente presentan una estabilidad aceptable cuando se añade un aromatizante, en particular, un aromatizante líquido a las mismas. Convenientemente, el uso de la sal de AINE en una composición líquida en el procedimiento de la presente invención normalmente permite la formación de pastillas que tienen una selección más amplia de sabores en comparación con las pastillas formadas mediante un procedimiento de producción de pastillas que usa un componente granular de AINE. Además, como los aromatizantes en forma líquida normalmente presentan un sabor más potente que sus equivalentes en polvo, se pueden producir pastillas que tengan un sabor más potente que incluyen esencialmente menos aromatizante mediante el procedimiento de la presente invención.
- 40

La expresión "sal de AINE", como se usa en el presente documento, pretende significar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en forma de una sal, es decir, ibuprofeno sódico o flurbiprofeno sódico. El término "AINE", como se usa en el presente documento, pretende significar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en forma de un ácido libre.

- 45 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una clase ampliamente usada de medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa (Cox), una enzima que participa en la producción de prostaglandinas (PG). La Cox tiene al menos dos formas, Cox-1 y Cox-2. Aunque el término AINE y la expresión sal de AINE, como se usan en el presente documento, engloban cualquier fármaco que inhiba cualquier forma de ciclooxigenasa, preferentemente el AINE o la sal del mismo inhibe Cox-1 o Cox-2.

- 50 Adecuadamente, los AINE para su uso en la presente invención normalmente presentan isomería. Adecuadamente, el término AINE y la expresión sal de AINE engloban todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

- 55 Preferentemente, el AINE (y la sal de AINE) inhibe preferentemente a Cox-1. El AINE (y la sal de AINE) comprende un derivado de ácido arilpropiónico, como se define en el presente documento. Los derivados de ácido propiónico incluyen flurbiprofeno e ibuprofeno, en particular, mezclas racémicas y enantiómeros S de los mismos. Los derivados de ácido propiónico incluso más preferidos incluyen flurbiprofeno racémico e ibuprofeno racémico, en especial, flurbiprofeno racémico.

El AINE de la composición líquida está en forma de una sal (es decir, es una sal de AINE).

Preferentemente más del o igual al 85 % en peso, más preferentemente más del o igual al 90 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 95 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 97 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 99 % en peso del AINE, basado en la cantidad total de AINE de la composición líquida, está en forma de una sal. Más preferentemente, esencialmente todo el AINE de la composición líquida está en forma de una sal.

Preferentemente, el procedimiento de la presente invención, como se define en el presente documento, se opera a un pH que está por encima del pKa del AINE. Adecuadamente, el AINE de la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención normalmente está en forma de una sal. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que una proporción de la sal de AINE de la composición líquida se puede convertir en el AINE (es decir, ácido libre) durante el procedimiento de producción de las pastillas o una proporción del AINE en la composición líquida puede estar en forma de ácido libre. Por consiguiente, la pastilla puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de AINE sola o una mezcla de dicha sal de AINE y dicho AINE en forma de un ácido libre. Por lo tanto, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de sal de AINE/AINE" en la pastilla pretende significar que esencialmente todos los AINE de la pastilla están en forma de sal o que la pastilla contiene una mezcla de la sal de AINE y el AINE en forma de un ácido libre, de modo que la cantidad total de la mezcla de sal de AINE/AINE en la pastilla es capaz de proporcionar un efecto terapéutico. Por lo tanto, al menos una proporción del AINE en la pastilla producida mediante el procedimiento de la presente invención está en forma de una sal.

Preferentemente más del o igual al 20 % en peso, más preferentemente más del o igual al 30 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 40 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 50 % en peso, preferentemente más del o igual al 60 % en peso, más preferentemente más del o igual al 80 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 85 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 90 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 95 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 97 % en peso, incluso más preferentemente más del o igual al 99 % en peso de la mezcla de sal de AINE/AINE, en base a la cantidad total de dicha mezcla de sal de AINE/AINE en la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención, comprende el AINE en forma de una sal. Adecuadamente, el resto de la mezcla de sal de AINE/AINE, en base a la cantidad total de dicha mezcla de sal de AINE/AINE en la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención, comprende el AINE en forma de ácido libre. Por lo tanto, preferentemente menos del o igual al 80 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 70 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 60 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 50 % en peso, aún más preferentemente menos del o igual al 40 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 20 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 10 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 5 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 3 % en peso, incluso más preferentemente menos del o igual al 1 % en peso de la mezcla de sal de AINE/AINE, en base a la cantidad total de dicha mezcla de sal de AINE/AINE de la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención comprende dicho AINE en forma de ácido libre.

Lo más preferentemente, esencialmente todo el AINE de la mezcla de sal de AINE/AINE de la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención, en base a la cantidad total de la mezcla de sal de AINE/AINE de la pastilla, está en forma de una sal.

Las sales de AINE preferidas incluyen: sales de metales alcalinos (es decir, aquellos elementos del Grupo I de la Tabla Periódica), en especial, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos (es decir, aquellos elementos del Grupo II de la Tabla Periódica), en especial, calcio o magnesio; otras sales metálicas, por ejemplo, sales de aluminio; sales de aminoácidos, por ejemplo, las sales de lisina o arginina; o sales de amina, por ejemplo, sal de meglamina.

Las sales preferidas incluyen las sales de metales alcalinos, las sales de metales alcalinotérreos, las sales de amina y las sales de aminoácidos. Las sales más preferidas incluyen las sales de metales alcalinos y las sales de aminoácidos. Las sales más preferidas incluyen las sales de metales alcalinos, en particular, las sales de sodio o de potasio, en especial, la sal de potasio.

Adecuadamente, las sales de AINE muy preferidas para su uso en el procedimiento de la presente invención comprenden las sales de sodio o potasio de los derivados de ácido propiónico según lo definido en el presente documento, preferentemente las sales de sodio o potasio de ibuprofeno racémico o flurbiprofeno racémico, más particularmente la sal de sodio o potasio de flurbiprofeno racémico, en especial, la sal de potasio del flurbiprofeno racémico.

Adecuadamente, la sal de AINE está presente en una cantidad superior o igual al 10 % en peso, más preferentemente superior o igual al 15 % en peso, lo más preferentemente superior o igual al 20 % en peso de la composición líquida, basada en el peso total de la composición líquida.

Adecuadamente, la sal de AINE está presente en una cantidad inferior o igual al 80 % en peso, preferentemente

inferior o igual al 75 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 70 % en peso, lo más preferentemente inferior o igual al 65 % en peso de la composición líquida, basada en el peso total de la composición líquida.

5 Los expertos en la materia apreciarán que la cantidad de sal de AINE de la composición líquida y, por lo tanto, la cantidad de mezcla de sal de AINE/AINE de la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención, dependerá, entre otras cosas, del tipo de sal de AINE empleado en particular.

10 Las dosis unitarias para una terapia eficaz son conocidas por los expertos en la materia para cada AINE. Por ejemplo, pueden comprender AINE en un grado de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg y 800 mg. Cuando se emplea la sal de AINE, como en el procedimiento de la presente invención, normalmente se seleccionan dosis unitarias exactas para dar las dosis equivalentes de AINE proporcionadas anteriormente.

15 La cantidad terapéuticamente eficaz de la mezcla de sal de AINE/AINE en la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención es normalmente del 5 % al 40 % de la dosis normal para adultos cuando se administra por ingestión para lograr un efecto antiinflamatorio y/o analgésico sistémico. El flurbiprofeno (como el ácido libre) normalmente está presente en una formulación de pastillas en una cantidad de 2,5 a 20 mg, preferentemente de 5 a 12,5 mg. El ibuprofeno (como el ácido libre) puede estar presente en una formulación de pastillas en una cantidad de 5 a 100 mg, más preferentemente de 10 a 50 mg. Adecuadamente, como la sal de AINE se emplea en el procedimiento de la presente invención, la cantidad de sal usada debe ser tal que proporcione la cantidad deseada de flurbiprofeno o ibuprofeno como se ha definido anteriormente en la pastilla resultante.

20 Adecuadamente, la mezcla de sal de AINE/AINE normalmente está presente en una cantidad inferior o igual al 10 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 5 % en peso, lo más preferentemente inferior o igual al 3 % en peso de la pastilla formada mediante el procedimiento de la presente invención, basándose en peso total de la pastilla .

25 La expresión "pastilla ", como se usa en el presente documento, engloba todas las formas de dosificación donde el producto se forma enfriando una masa fundida a base de azúcar o de alcohol de azúcar (por ejemplo, isomalt) que contiene la mezcla de sal de AINE/AINE. Adecuadamente, la expresión "composición fundida de formación de pastillas " engloba una masa fundida a base de azúcar o de alcohol de azúcar (por ejemplo, isomalt).

30 La pastilla es una forma de dosificación sólida que está destinada a ser chupada por un paciente. Adecuadamente, la formulación farmacéutica de pastillas que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de la mezcla de sal de AINE/AINE que se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención está destinada a usarse en el tratamiento del dolor de garganta mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. La mezcla de sal de AINE/AINE normalmente se libera de la pastilla en la cavidad oral mediante lo que se libera el AINE o la sal del mismo en la superficie de la garganta afectada. Es de esperar que normalmente no se experimente una sensación de ardor inaceptable cuando se usan las formulaciones de pastillas farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención para tratar el dolor de garganta, pero el paciente sí recibe el alivio de los síntomas del dolor de garganta.

35 Preferentemente, el sistema disolvente comprende uno o más disolventes seleccionados entre agua, un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter.

40 El término "alcohol", como se usa en el presente documento, pretende significar una molécula orgánica que incluye un solo grupo funcional hidroxilo no sustituido. Preferentemente, el único grupo funcional presente en el alcohol es un grupo funcional hidroxilo no sustituido. Los alcoholes preferidos incluyen etanol, alcohol bencílico, butanol y propanol, en especial etanol.

45 El término "poliol", como se usa en el presente documento, pretende significar una molécula orgánica que incluye dos o más grupos funcionales hidroxilo opcionalmente sustituidos, con la condición de que el derivado de poliol incluya al menos un grupo funcional hidroxilo libre (es decir, no sustituido). Preferentemente, el poliol incluye 2 o 3 grupos funcionales hidroxilo. Más preferentemente, los únicos grupos funcionales presentes en el poliol son grupos funcionales hidroxilo. Incluso más preferentemente, ninguno de los grupos funcionales hidroxilo del poliol está sustituido, es decir, todos los grupos funcionales hidroxilo son grupos funcionales hidroxilo libres. Los polioles muy preferidos incluyen propilenglicol (1, 2-propanodiol), etilenglicol y glicerol, en especial, propilenglicol.

50 La expresión "poliol de poliéter", como se usa en el presente documento, pretende significar polipropilenglicol, polietilenglicol y copolímeros de polipropilenglicol y polietilenglicol. Preferentemente, el poliol de poliéter es polipropilenglicol o polietilenglicol, en especial, polietilenglicol. El poliol de poliéter puede tener un intervalo de pesos moleculares. Los polipropilenglicoles adecuados tienen un peso molecular medio en número (PMn) de 425, 725, 1.000, 2.000, 3.000 y 4.000. Los polietilenglicoles adecuados tienen un peso molecular medio en número (PMn) de 200, 300, 400, 600, 900, 1.000, 1.500, 2.000, 4.600, 8.000, 10.000 y 20.000.

55 La expresión "derivado de un poliol de poliéter", como se usa en el presente documento, pretende significar un poliol de poliéter según lo definido en el presente documento (es decir, polipropilenglicol, polietilenglicol y copolímeros de polipropilenglicol y polietilenglicol) en el que uno o ambos grupos funcionales hidroxilo terminales de el poliol de poliéter se ha sustituido para formar un grupo funcional diferente. Los derivados preferidos de polioles de poliéter

5 incluyen: derivados de mono- o di-éteres en los que uno o ambos grupos hidroxilo terminales, respectivamente, del poliol de poliéter se han sustituido para formar un grupo funcional éter; derivados de mono- o diésteres en los que uno o ambos grupos hidroxilo terminales, respectivamente, del poliol de poliéter se han sustituido para formar un grupo funcional éster; y, derivados de monoéter y monoéster en los que uno de los grupos hidroxilo terminales del poliol de poliéter se ha sustituido para formar un grupo funcional éter y el otro grupo hidroxilo terminal del poliol de poliéter se ha sustituido para formar un grupo funcional éster. Los grupos funcionales éter y éster cuando sea posible también pueden incluir uno o más polioles de poliéter cuyo grupo funcional hidroxilo también puede estar sustituido. Los derivados de polioles de poliéter muy preferidos incluyen el grupo de compuestos Tween™, por ejemplo, Tween 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán), Tween 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán), Tween 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán), Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán) y Tween 85 (trioleato de polioxietileno (20) sorbitán), y el grupo de compuestos BrijR™ (es decir, polioxietilenaureiléter, polioxietilencetiléter, polioxietileneesteariléter y polioxietilenoileiléter), por ejemplo Brij 30, Brij 35, Brij 52, Brij 56, Brij 58, Brij 72, Brij 76, Brij 78, Brij 92. Los derivados más preferidos de polioles de poliéter son compuestos de Tween, en particular, Tween 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán) y Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán).

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, el sistema disolvente comprende dos o más disolventes como se define en el presente documento. Preferentemente, el sistema disolvente consiste esencialmente en dos disolventes diferentes como se define en el presente documento. La expresión el sistema disolvente "consiste esencialmente en dos disolventes diferentes" pretende significar que dichos dos disolventes diferentes representan más del o igual al 90 % en volumen, preferentemente más del o igual al 95 % en volumen, más preferentemente más del o igual al 97 % en volumen, incluso más preferentemente más del o igual al 99 % en volumen del volumen total de los disolventes presentes en el sistema disolvente. Lo más preferentemente, los dos disolventes diferentes representan los dos únicos disolventes presentes en el sistema disolvente.

De igual manera, la composición líquida puede comprender dos o más disolventes según lo definido en el presente documento. Preferentemente, la composición líquida consiste esencialmente en dos disolventes diferentes según lo definido en el presente documento. La expresión "la composición líquida consiste esencialmente en dos disolventes diferentes" pretende significar que dichos dos disolventes diferentes representan más del o igual al 90 % en volumen, preferentemente más del o igual al 95 % en volumen, más preferentemente más del o igual al 97 % en volumen, incluso más preferentemente más del o igual al 99 % en volumen del volumen total de disolventes presentes en la composición líquida. Más preferentemente, la composición líquida incluye solo dos disolventes diferentes.

La expresión "disolventes diferentes", como se usa en el presente documento con respecto a los disolventes presentes en el sistema disolvente y/o en la composición líquida, pretende significar que el sistema disolvente y/o la composición líquida, por consiguiente, incluye un primer disolvente que tiene una estructura química diferente a la de un segundo disolvente. Por ejemplo, el primer disolvente puede ser un poliol según lo definido en el presente documento y el segundo disolvente puede ser un poliol de poliéter según lo definido en el presente documento.

Como alternativa, tanto el primer como el segundo disolvente pueden ser del mismo grupo genérico, por ejemplo, alcoholes en los que el primer disolvente sea propanol y el segundo disolvente sea etanol.

Así pues, el sistema disolvente puede comprender un primer disolvente y un segundo disolvente, en el que dichos primer y segundo disolvente son como se definen en el presente documento. Preferentemente, dicho primer disolvente es diferente de dicho segundo disolvente.

Preferentemente, el primer disolvente se selecciona de agua, un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter como se define en el presente documento. Más preferentemente, el primer disolvente comprende un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter. Incluso más preferentemente, el primer disolvente comprende un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter, en particular, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter, en especial, un poliol de poliéter.

Preferentemente, el segundo disolvente se selecciona de agua, un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter como se define en el presente documento. Más preferentemente, el segundo disolvente comprende agua, un alcohol y un poliol, en especial, agua.

Los sistemas de disolventes muy preferidos que comprenden un primer disolvente y un segundo disolvente diferente incluyen:

- (i) un primer disolvente que comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y un segundo disolvente que comprende agua;
- (ii) un primer disolvente que comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y un segundo disolvente que comprende un alcohol, en especial etanol;
- (iii) un primer disolvente que comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y un segundo disolvente que comprende un poliol, en especial, glicerol o propilenglicol;
- (iv) un primer disolvente que comprende un derivado de poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo

Tween™, y un segundo disolvente que comprende agua;

(v) un primer disolvente que comprende un derivado de poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo Tween™, y un segundo disolvente que comprende alcohol, en especial, etanol; y

5 (vi) un primer disolvente que comprende un derivado de un poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo Tween™, y un segundo disolvente que comprende un poliol, en especial, glicerol o propilenglicol.

De los sistemas disolventes muy preferidos enumerados como (i) a (vi) anteriormente, los sistemas disolventes (i) a (iii) normalmente son más preferidos que los sistemas disolventes (iv) a (vi). El sistema disolvente más altamente preferido comprende el sistema disolvente (i), en particular, una mezcla de polietilenglicol y agua.

10 Preferentemente, la proporción (% en peso) del primer disolvente con respecto al segundo disolvente normalmente está en el intervalo de 1:5, más preferentemente 1:3, lo más preferentemente 1:2.

15 En una realización alternativa del procedimiento de la presente invención, el sistema disolvente y/o la composición líquida consiste esencialmente en un solo disolvente como se define en el presente documento. La expresión "consiste esencialmente en un solo disolvente" pretende significar que un solo disolvente representa más del o igual al 90 % en volumen, preferentemente más del o igual al 95 % en volumen, más preferentemente más del o igual al 97 % en volumen, incluso más preferentemente más del o igual al 99 % en volumen del volumen total de los disolventes presentes en el sistema disolvente y/o la composición líquida, respectivamente. Lo más preferentemente, el disolvente único representa el único disolvente presente en el sistema disolvente y/o la composición líquida.

20 Adecuadamente, cuando el sistema disolvente y/o la composición líquida consisten esencialmente en un solo disolvente, dichos primer y segundo disolventes como se definen en el presente documento son idénticos, es decir, cada uno de los disolventes tiene una estructura química idéntica.

25 Preferentemente, cuando el sistema disolvente y/o la composición líquida consisten esencialmente en un solo disolvente, el disolvente único se selecciona de un alcohol, un poliol o un poliol de poliéter como se define en el presente documento. Más preferentemente, el disolvente único se selecciona de un alcohol o un poliol, en particular, etanol, propilenglicol o glicerol, en especial propilenglicol.

30 Adecuadamente, el sistema disolvente como se define en el presente documento está presente en una cantidad inferior o igual al 90 % en peso, preferentemente inferior o igual al 85 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 80 % en peso, incluso más preferentemente inferior o igual al 75 % en peso, incluso más preferentemente inferior o igual al 70 % en peso, incluso más preferentemente inferior o igual al 65 % en peso, lo más preferentemente inferior o igual al 60 % en peso de la composición líquida, basado en el peso total de la composición líquida.

35 Adecuadamente, el sistema disolvente como se define en el presente documento está presente en una cantidad superior o igual al 20 % en peso, preferentemente superior o igual al 25 % en peso, más preferentemente superior o igual al 30 % en peso, incluso más preferentemente superior o igual al 35 % en peso, incluso más preferentemente superior o igual al 40 % en peso de la composición líquida, basado en el peso total de la composición líquida.

40 La composición líquida se puede formar combinando la sal de AINE como se define en el presente documento con el sistema disolvente como se define en el presente documento. Adecuadamente, la sal de AINE en forma sólida se puede combinar con el sistema disolvente, preferentemente con mezcla y, opcionalmente, con calentamiento, para formar la composición líquida. Preferentemente, sin embargo, la composición líquida se forma de manera que usa el propio AINE (es decir, en forma de un ácido libre).

Así pues, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la composición líquida se forma combinando un AINE, una base y el sistema disolvente.

45 Adecuadamente, el AINE y la base interactúan para formar la sal de AINE en el sistema disolvente. El AINE, la base y el sistema disolvente se combinan preferentemente con mezcla y, opcionalmente, con calentamiento a una temperatura de hasta 100 °C cuando sea apropiado.

50 Adecuadamente, el AINE, la base y el sistema disolvente se pueden combinar en cualquier orden. Por lo tanto, el AINE se puede añadir al sistema disolvente entero y la base se puede añadir a la mezcla resultante para formar la composición líquida, o la base se puede añadir al sistema disolvente entero y el AINE se puede añadir a la mezcla resultante para formar la composición líquida. Como alternativa, la base se puede añadir a una parte del sistema disolvente y el AINE se puede añadir a otra parte del sistema disolvente, luego las respectivas partes que contienen el AINE y la base, respectivamente, se combinan para formar la composición líquida.

Preferentemente, el AINE se añade a una parte del sistema disolvente, la base se añade a otra parte del sistema disolvente, y luego las respectivas partes que contienen el AINE y la base, respectivamente, se combinan para formar la composición líquida.

55 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención en la que el

sistema disolvente y/o la composición líquida consiste esencialmente en un solo disolvente, el AINE se añade a una parte del disolvente único y la base se añade a otra parte del disolvente único, entonces ambas partes resultantes que contienen el AINE y la base, respectivamente, se combinan para formar la composición líquida. Más preferentemente, la parte del disolvente único que incluye la base se añade a la otra parte del disolvente único que incluye el AINE. Como se ha indicado anteriormente, preferentemente el disolvente único se selecciona de un alcohol, un poliol o un alcohol de poliéter, más preferentemente un alcohol o un poliol, en particular, etanol, propilenglicol o glicerol, en especial, propilenglicol.

De acuerdo con otro aspecto preferido del procedimiento de la presente invención en el que el sistema disolvente y/o la composición líquida comprende dos o más disolventes como se define en el presente documento, en particular, cuando el sistema disolvente y/o la composición líquida consiste esencialmente en dos disolventes diferentes, entonces el AINE, la base y los dos o más disolventes se pueden combinar en cualquier orden. Por ejemplo, las siguientes combinaciones representan posibilidades adecuadas:

- (i) se pueden añadir tanto el AINE como la base al primer disolvente, bien de forma simultánea o secuencial, y luego se puede añadir el segundo disolvente a la mezcla resultante para formar la composición líquida; o
- (ii) el AINE se puede añadir al primer disolvente, la base se puede añadir al segundo disolvente, y luego la primera y la segunda mezclas de disolventes resultantes que contienen el AINE y la base, respectivamente, se combinan para formar la composición líquida.

Inesperadamente, se ha encontrado que si el AINE y la base se añaden inicialmente a un primer disolvente y luego se añade el segundo disolvente a la mezcla resultante (es decir, (i) anterior), entonces la mezcla de la base, del AINE y del primer disolvente puede ser difícil de manipular y/o solvatar con el segundo disolvente. En particular, la mezcla de la base, del AINE y del primer disolvente puede formar una masa viscosa semisólida que es difícil de solvatar con el segundo disolvente. Este efecto puede ser particularmente notable cuando el primer disolvente comprende un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter.

Así pues, preferentemente, cuando el sistema disolvente y/o la composición líquida comprende dos o más disolventes como se define en el presente documento, el AINE se añade al primer disolvente, la base se añade al segundo disolvente, y luego la primera y la segunda mezclas de disolventes resultantes que contienen el AINE y la base, respectivamente, se combinan para formar la composición líquida. Más preferentemente, la segunda mezcla de disolventes que incluye la base se añade a la primera mezcla de disolventes que incluye el AINE. Adecuadamente, dicho procedimiento normalmente elimina y/o reduce la formación de una masa sólida viscosa. Convenientemente, la composición líquida normalmente es más fácil de manejar y de usar en el procedimiento de la presente invención.

Preferentemente, el primer disolvente y el segundo disolvente son como se definen en el presente documento. En particular, la primera y la segunda mezclas de disolventes muy preferidas que comprenden el AINE y la base, respectivamente, incluyen:

- (i) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un primer disolvente que comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y agua;
- (ii) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y un alcohol, en especial, etanol;
- (iii) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y un poliol, en especial, glicerol o propilenglicol;
- (iv) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un derivado de un poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo Tween<sup>TM</sup>, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y agua;
- (v) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un derivado de un poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo Tween<sup>TM</sup>, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y un alcohol, en especial, etanol; y
- (vi) una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un derivado de un poliol de poliéter, en especial, un compuesto de tipo Tween<sup>TM</sup>, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y un poliol, en especial, glicerol o propilenglicol.

De las primera y segunda mezclas de disolventes muy preferidas enumeradas como (i) a (vi) anteriormente, las mezclas de disolventes (i) a (iii) son normalmente más preferidas que las mezclas de disolventes (iv) a (vi). La primera y segunda mezclas de disolventes más preferidas son (i) como se detalla anteriormente, es decir: una primera mezcla de disolventes que comprende un AINE y un primer disolvente que comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, y una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y agua.

Además, también se ha encontrado que cuando el sistema disolvente incluye dos o más disolventes, en el que el primer disolvente comprende un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter como se define en el presente documento, en particular, un poliol de poliéter (por ejemplo, polietilenglicol), y un segundo disolvente que no incluye un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter, entonces, se desea añadir el AINE al primer



disolvente, y la base al segundo disolvente, en lugar de añadir la base al primer disolvente y el AINE al segundo disolvente (es decir, se añade el AINE en lugar de la base a un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter cuando está presente). Inesperadamente, si se añade la base al poliol de poliéter o derivado del mismo antes de añadirse el AINE, entonces el poliol de poliéter o derivado del mismo normalmente se decolora y puede formar un color marrón poco atractivo. Aunque solo es teoría, es posible que la inclusión de una base sola pueda causar un cambio en la composición química del poliol de poliéter o derivado del mismo, es decir, la descomposición. Como es evidente, es altamente indeseable que ocurran dichas reacciones.

Por lo tanto, para reducir y/o eliminar dichas reacciones secundarias indeseables, cuando el sistema disolvente incluye un primer y un segundo disolvente como se define en el presente documento, en particular, cuando el primer disolvente comprende un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter y el segundo disolvente no incluye un poliol de poliéter o un derivado del mismo, preferentemente, se añade una segunda mezcla de disolventes que comprende una base y un segundo disolvente a una primera mezcla de disolventes que comprende el AINE y un primer disolvente. Preferentemente, el segundo disolvente comprende agua. Convenientemente, la cantidad de base libre que puede reaccionar/interactuar con el primer disolvente se mantiene normalmente a una cantidad mínima/insignificante, ya que la base reacciona preferentemente con el AINE para formar la sal de AINE.

Preferentemente, la composición líquida está en forma de una solución, en particular una solución incolora.

Adecuadamente, cuando el sistema disolvente comprende dos o más disolventes, uno de los cuales es un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter, y la composición líquida se forma combinando un AINE y una base, entonces el AINE se añade preferentemente al poliol de poliéter o un derivado del mismo para formar una pasta, y la base se añade al segundo disolvente. Preferentemente, el segundo disolvente comprende un alcohol o agua, en especial, agua. La mezcla de las mezclas de disolventes resultantes, preferentemente mediante la adición de la base y del segundo disolvente a la mezcla del AINE y del poliol de poliéter o derivado del mismo, produce la composición líquida normalmente en forma de una solución.

Preferentemente, cuando la composición líquida se forma combinando un AINE y una base, entonces la proporción molar de la base con respecto al AINE empleada en la composición líquida es normalmente superior o igual a 0,9 a 1, más preferentemente superior o igual a 0,95:1, incluso más preferentemente superior o igual a 0,99:1, lo más preferentemente aproximadamente 1:1.

El término "base" engloba cualquier sustancia que, cuando se disuelve en agua, produce una solución que tiene un pH superior a 7. Las bases preferidas incluyen sales de metales alcalinos (es decir, aquellos elementos del Grupo I de la Tabla Periódica), en especial, sodio o potasio, y sales de metales alcalinotérreos (es decir, aquellos elementos del Grupo II de la Tabla Periódica), en especial, calcio o magnesio. Las sales adecuadas de metales del Grupo I y del Grupo II incluyen sales de hidróxido, de carbonato y de hidrogenocarbonato, preferentemente hidróxido. Las bases preferidas alternativas incluyen aminas tales como amoníaco y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina. Las bases muy preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, lisina y arginina, en especial, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La base más preferida es el hidróxido de potasio.

Si la composición de formación de pastillas es a base de azúcar, entonces puede comprender un único azúcar tal como sacarosa o glucosa. Como alternativa, la composición de formación de pastillas puede comprender una mezcla de azúcares (por ejemplo, una mezcla de sacarosa y glucosa). Preferentemente, cuando la composición de formación de pastillas es a base de azúcar, comprende una mezcla de azúcares, en especial, sacarosa y glucosa. Más preferentemente, cuando la composición de formación de pastillas comprende una mezcla de sacarosa y glucosa, la proporción en peso de sacarosa con respecto a glucosa en la composición de formación de pastillas y la pastilla final está normalmente en el intervalo de 1:1 a 1:2, preferentemente de 1:1 a 1:1,5.

La composición de formación de pastillas a base de azúcar empleada en el procedimiento de la presente invención está preferentemente en forma de un azúcar líquido. La expresión "azúcar líquido", como se usa en el presente documento, pretende significar un azúcar o una mezcla de azúcares disueltos en un disolvente apropiado, preferentemente el disolvente comprende agua. Los azúcares líquidos más preferidos incluyen glucosa líquida, que comprende una solución acuosa que comprende glucosa (por ejemplo, del 65 al 90 % en peso de sólidos de azúcar que incluye glucosa) y sacarosa líquida, que comprende una solución acuosa de sacarosa (por ejemplo, del 55 al 80 % en peso de sacarosa). Adecuadamente, esencialmente toda el agua del azúcar líquido se evapora durante el procedimiento de la presente invención.

Si la composición de formación de pastillas es a base de alcohol de azúcar, puede comprender uno o más de sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol, manitol, un hidrolizado de almidón hidrogenado tal como jarabe de maltitol o mezclas de los mismos, que pueden estar en forma de alcoholes de azúcar libre, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. Las composiciones de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar preferidas comprenden uno o más de sorbitol, maltitol y un hidrolizado de almidón hidrogenado o mezclas de los mismos. Las composiciones de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar más preferidas comprenden uno o más de sorbitol, maltitol y un jarabe de glucosa hidrogenado, en concreto, jarabe de maltitol que se comercializa con la marca comercial Lycasin y normalmente comprende una mezcla de maltitol, sorbitol, y oligosacáridos y polisacáridos hidrogenados. Preferentemente, la composición de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar consiste esencialmente en

uno o más alcoholes de azúcar como se define en el presente documento. Preferentemente, la composición de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar esencialmente no consiste en ningún azúcar.

5 Una composición de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar preferida comprende una mezcla aproximadamente equimolar de alfa-D-glucopiranosil-1,6-D-sorbitol y alfa-D-glucopiranosil-1,1-D-manitol (isomalt, que se comercializa con la nombre comercial de Palatinat™) opcionalmente junto con un jarabe de glucosa hidrogenado tal como Lycasin™. Una composición alternativa preferida de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar comprende un jarabe de glucosa hidrogenado tal como Lycasin™. Una composición de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar muy preferida comprende una mezcla de isomalt y Lycasin™ (es decir, isomalt y jarabe de maltitol).

10 Preferentemente, el peso total de una pastilla producida mediante el procedimiento de la presente invención es superior o igual a 1 g, más preferentemente superior o igual a 1,5 g, lo más preferentemente superior o igual a 2 g.

Preferentemente, el peso total de una pastilla producida mediante el procedimiento de la presente invención es inferior o igual a 4 g, más preferentemente inferior o igual a 3,5 g, lo más preferentemente inferior o igual a 3 g.

15 Preferentemente, la composición de formación de pastillas está presente en una cantidad superior o igual al 90 % en peso, más preferentemente superior o igual al 95 % en peso, lo más preferentemente superior o igual al 97 % en peso de la pastilla, basado en el peso total de la pastilla.

Las pastillas se pueden formar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia como se desvela en la Patente Europea n.º 0862424B (PCT/EP96/05208) por The Boots Company PLC.

20 Por ejemplo, las pastillas se pueden formar calentando la composición de formación de pastillas (por ejemplo, una mezcla de sacarosa y glucosa líquida), preferentemente al vacío, para eliminar el exceso de agua. Por lo general, la composición de formación de pastillas se calienta a una temperatura en el intervalo de 110 a 175 °C, en particular, de 110 a 150 °C para una composición de formación de pastillas a base de azúcar y de 145 a 175 °C para una composición de formación de pastillas a base de alcohol de azúcar. A continuación, se mezclan la composición líquida y cualquier otro componente opcional según lo descrito en el presente documento en la composición fundida de formación de pastillas. Adecuadamente, el uno o más disolventes presentes en la composición líquida pueden evaporarse durante el procedimiento de producción de pastillas. El contenido de humedad de la mezcla resultante normalmente es inferior o igual al 5 % en peso, preferentemente inferior o igual al 4 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 3 % en peso basado en el peso total de la mezcla. La mezcla fundida se puede pasar a moldes individuales en los que se forme cada pastilla o se puede extraer en una masa cilíndrica continua a partir de la que se formarán las pastillas individuales. Las pastillas se enfrían, se someten a un examen visual y se envasan en un envase adecuado. Una forma de envasado adecuado es un envase de blíster que comprende un material plástico impermeable al agua (por ejemplo, cloruro de polivinilo) cerrado por una lámina metálica (por ejemplo, aluminio). El paciente puede extraer la pastilla aplicando presión en el blíster para forzar que la pastilla rompa y pase a través del sello de la lámina de metal. Las pastillas normalmente serán chupadas por el paciente para liberar la mezcla de sal de AINE/AINE de las mismas.

Las pastillas formadas mediante el procedimiento de la presente invención también pueden ser masticadas por el paciente. Las pastillas masticables adecuadas pueden prepararse a partir de una mezcla extruida de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas a la que se han añadido uno o más agentes de batido, humectantes, lubricantes, aromatizantes y colorantes (véase "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Volumen 1, segunda edición editada por H. A. Lieberman, L. Lachman y J. B. Schwartz publicada en 1989).

Las pastillas también pueden contener uno o más ingredientes opcionales tales como reguladores de la acidez, opacificantes, agentes estabilizantes, agentes de tamponamiento, aromatizantes, edulcorantes, agentes colorantes y conservantes. Estos ingredientes adicionales se pueden añadir a la composición líquida, a la composición fundida de formación de pastillas o a la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas. Adecuadamente, la cantidad total de uno o más ingredientes opcionales como se definen en el presente documento presente en la pastilla es normalmente inferior o igual al 5 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 4 % en peso, lo más preferentemente inferior o igual al 3 % en peso basado en el peso total de la pastilla.

50 Inesperadamente, la composición líquida que comprende una sal de AINE y un sistema disolvente presenta normalmente una estabilidad aceptable cuando se añaden a la misma uno o más de dichos ingredientes opcionales mencionados en el párrafo anterior. En particular, la composición líquida, la composición fundida de formación de pastillas y la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas presentan normalmente una estabilidad aceptable cuando se añade a la misma un aromatizante, en particular, un aromatizante líquido. Adecuadamente, las pastillas resultantes formadas mediante el procedimiento de la presente invención normalmente presentan una estabilidad aceptable cuando se incluye un aromatizante líquido en el procedimiento de producción de pastillas. Adecuadamente, el uso de la sal de AINE en el procedimiento de la presente invención permite el uso de aromatizantes sólidos y líquidos. Convenientemente, como hay un intervalo más amplio de aromatizantes adecuados disponible solo en forma líquida, el procedimiento de la presente invención normalmente permite la formación de pastillas que tienen una selección más amplia de sabores. Además, los aromatizantes en

forma líquida normalmente presentan un sabor más potente que sus homólogos en polvo. Adecuadamente, las pastillas que tienen un sabor más potente que incluyen esencialmente menos aromatizante se pueden producir mediante el procedimiento de la presente invención.

5 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, el procedimiento de la presente invención incluye además la etapa de incluir un aromatizante, en particular, un aromatizante en forma líquida. El aromatizante puede añadirse en cualquier momento durante el procedimiento de producción de pastillas. Adecuadamente, el aromatizante se puede añadir a una o más de la composición líquida, la composición fundida de formación de pastillas o la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas. Preferentemente, el aromatizante se añade a la composición fundida de formación de pastillas y/o la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas. Más preferentemente, el aromatizante y la composición líquida se añaden por separado y esencialmente de forma simultánea a la composición fundida de formación de pastillas.

10 Por lo general, las pastillas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención presentan un pH ácido cuando se disuelven en agua. Preferentemente, una solución acuosa de una pastilla producida mediante el procedimiento de la presente invención tiene un pH inferior o igual a 6,8, más preferentemente inferior o igual a 6,5, lo más preferentemente inferior o igual a 6,0. Preferentemente, una solución acuosa de una pastilla producida mediante el procedimiento de la presente invención tiene un pH superior o igual a 5,0, más preferentemente superior o igual a 5,5. El pH ácido de la pastilla puede surgir simplemente como consecuencia de la naturaleza ácida de los componentes de la pastilla, por ejemplo, el aromatizante puede ser ácido. Preferentemente, un ácido orgánico separado tal como ácido tartárico, ácido málico o ácido cítrico no se incluye en el procedimiento de la presente invención, porque la inclusión de dicho ácido potenciaría la conversión de la sal de AINE en el AINE.

15 Preferentemente, la pastilla comprende una composición de formación de pastillas como se define en el presente documento y una mezcla de sal de AINE/AINE como se define en el presente documento. Más preferentemente, la pastilla comprende más del o igual al 95 % en peso, más preferentemente más del o igual al 97 % en peso de una composición de formación de pastillas como se define en el presente documento y menos del o igual al 5 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 3 % en peso, de una mezcla de sal de AINE/AINE, basado en el peso total de la pastilla. Preferentemente, la mezcla de sal de AINE/AINE comprende la sal de sodio o de potasio de ibuprofeno, o la sal de sodio o de potasio de flurbiprofeno, en especial, la sal de sodio o de potasio del flurbiprofeno racémico. Lo más preferentemente, la mezcla de sal de AINE/AINE comprende la sal de potasio del flurbiprofeno racémico.

20 Preferentemente, la pastilla incluye además un aromatizante. Adecuadamente, el aromatizante está presente en una cantidad inferior o igual al 3 % en peso, más preferentemente inferior o igual al 2 % en peso, lo más preferentemente inferior o igual al 1 % en peso de la pastilla en función del peso total de la pastilla.

25 Como se ha mencionado anteriormente, al menos algunos de los componentes en la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas (es decir, agua) pueden evaporarse parcial o completamente durante el procedimiento de producción de pastillas. Otros componentes de mayor punto de ebullición (por ejemplo, el poliol de poliéter y sus derivados y polioles cuando están presentes en la composición líquida) pueden no evaporarse durante el procedimiento de producción de pastillas. Adecuadamente, la pastilla comprende menos del o igual al 5 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 3 % en peso, basado en el peso total de la pastilla, de uno o más disolventes como se define en el presente documento. Preferentemente, la pastilla comprende menos del o igual al 3 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 2 % en peso, basado en el peso total de la pastilla, de agua. Preferentemente, la pastilla comprende menos del o igual al 2 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 1 % en peso, basado en el peso total de la pastilla, de un poliol, un poliol de poliéter o un derivado de un poliol de poliéter como se define en el presente documento, en especial, un poliol de poliéter.

30 Por lo tanto, de acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de pastillas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de sal de AINE/AINE como se define en el presente documento contenida en una base de pastilla formada al enfriar una composición fundida de formación de pastillas como se define en el presente documento.

35 Preferentemente, la mezcla de sal de AINE/AINE está presente en una cantidad de menos del o igual al 5 % en peso, más preferentemente menos del o igual al 3 % en peso basado en el peso total de la pastilla. Preferentemente, la base de pastilla (es decir, la composición fundida de formación de pastillas enfriada) está presente en una cantidad superior o igual al 95 % en peso, más preferentemente superior o igual al 97 % en peso basado en el peso total de la pastilla.

40 Preferentemente, la mezcla de sal de AINE/AINE comprende la sal de potasio del flurbiprofeno racémico. Preferentemente, la mezcla de sal de AINE/AINE comprende la sal de potasio de flurbiprofeno racémico en una cantidad que es equivalente a 2,5 mg a 20 mg de ácido libre de flurbiprofeno.

45 Preferentemente, la pastilla incluye un aromatizante como se define en el presente documento.

Preferentemente, la pastilla incluye menos del o igual al 5 % en peso, más preferentemente menos del o igual al

3 % en peso, basado en el peso total de la pastilla , de uno o más disolventes como se define en el presente documento.

5 Una pastilla a base de azúcar muy preferida comprende menos del o igual al 5 % en peso de una mezcla de sal de AINE/AINE que comprende la sal de potasio de ibuprofeno racémico contenida en más del o igual al 95 % en peso de una base de pastilla formada enfriando una composición fundida de formación de pastillas que incluye glucosa o sacarosa, o una combinación de las mismas, inferior o igual al 3 % en peso de uno o más disolventes como se define en el presente documento, e inferior o igual al 1 % en peso de uno o más aromatizantes.

10 Una pastilla basada en alcohol de azúcar muy preferida comprende menos del o igual al 5 % en peso de una mezcla de sal de AINE/AINE que comprende la sal de potasio de ibuprofeno racémico contenida en más del o igual al 95 % en peso de una base de pastilla formada mediante el enfriamiento de una composición fundida de formación de pastillas que incluye isomalt o un jarabe de glucosa hidrogenado, o una combinación de los mismos, inferior o igual al 3 % en peso de uno o más disolventes como se define en el presente documento e inferior o igual al 1 % en peso de uno o más aromatizantes.

15 Las formulaciones farmacéuticas de pastillas proporcionadas por la presente invención son composiciones que pueden ser chupadas por el paciente y que normalmente liberan lentamente la mezcla de sal de AINE/AINE. La mezcla de sal de AINE/AINE pasa a través de la membrana mucosa de la garganta donde se absorbe algo, proporcionando un alivio tópico. La mezcla de sal de AINE/AINE no absorbida es ingerida después por el paciente y absorbida en el torrente sanguíneo. La mezcla de sal de AINE/AINE así absorbida puede actuar sistémicamente para proporcionar actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, además del alivio que procede de la aplicación  
20 tópica de la mezcla de sal de AINE/AINE a la membrana mucosa de la garganta.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una pastilla como se define en el presente documento o puede obtenerse mediante el procedimiento de la presente invención para su uso en medicina, en particular, para tratar y/o prevenir los síntomas de un dolor de garganta.

25 Así pues, de acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una composición líquida que comprende una sal de AINE como se define en el presente documento y un sistema disolvente como se define en el presente documento y una composición de formación de pastillas como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento que libera la mezcla de sal de AINE/AINE en la cavidad oral para administrar el AINE o la sal del mismo a la superficie de la garganta afectada.

30 Todas las características de cada aspecto de la presente invención se pueden considerar características preferidas de todos los demás aspectos de la presente invención.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

35 Ejemplos 1 a 33: Preparación de una composición líquida a partir de un AINE y una base. Las siguientes composiciones líquidas de los Ejemplos 1 a 33 detalladas en la Tabla 1 se prepararon mezclando un AINE en forma racémica con un primer disolvente, opcionalmente, con calentamiento, usando un mezclador de alta cizalla (Silverson L4RT (escala experimental) y Silverson AX-3 (escala de fábrica)) para formar una primera mezcla de disolventes, mezclando una base con un segundo disolvente a temperatura ambiente para formar una segunda  
40 mezcla de disolventes, y luego añadiendo la segunda mezcla de disolventes lentamente y con agitación a temperatura ambiente a la primera mezcla de disolventes. Como alternativa, el AINE se puede mezclar a mano con el primer disolvente usando una espátula y etapas posteriores de mezcla realizadas a mano para preparaciones a pequeña escala.

En los ejemplos en los que se usa PEG 1000 (Ejemplo 16), PEG 8000 (Ejemplo 17) y PEG 20000 (Ejemplo 23) como primer disolvente, el PEG se funde antes de la adición del flurbiprofeno para potenciar la dispersión del flurbiprofeno. En el Ejemplo 24, se añadió una pequeña cantidad del segundo disolvente (agua) al PEG 20000 para potenciar la dispersión de flurbiprofeno en el PEG.

45 En los Ejemplos 25 y 26, el primer y el segundo disolvente son idénticos, y comprenden propilenglicol. Por lo tanto, la composición líquida de estos ejemplos consiste en un solo disolvente.

En todos los Ejemplos 1 a 33, la composición líquida es una solución incolora estable.

**Tabla 1**

Ejemplo	AINE (mg)		Primer disolvente (mg)										Base (mg)			Segundo disolvente (mg)				
	Flurbiprofeno	Ibuprofeno	PEG	PEG	PEG	PEG	PEG	PEG	PEG	PEG	PEG	Tween	Tween	Propilen glicol	Hidróxido de potasio	Hidróxido de sodio	Agua	Glicerol	Etolol	Propilen glicol
			200	300	400	600	1000	8000	20000	20	80	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	40	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	25	-	-	-
2	40	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	30	-	-	-
3	40	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	35	-	-	-
4	40	-	-	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	37	-	-	-
5	30	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,5	-	-	-	37,5	-	-
6	30	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,5	-	-	-	37,5	-	-
7	30	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,5	-	-	-	-	37,5	-
8	-	40	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	25	-	-	-	-
9	-	50	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	20	-	-	-	-
10	-	60	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	15	-	-	-	-
11	-	60	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	20	-	-	-	-
12	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	10	-	-	25	-	-	-
13	40	-	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
14	40	-	-	-	25	-	-	-	25	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
15	40	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
16	40	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
17	40	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
18	40	-	-	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
19	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-
20	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-	-	24	-	-	-
21	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	30	-	-	-
22	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	40	-	-	-
23	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	25	-	-	-

**Tabla 1 (Continuación)**

Ejemplo	AINE (mg)		Primer disolvente (mg)										Base (mg)				Segundo disolvente (mg)			
	Flurbiprofeno	Ibuprofeno	PEG 200	PEG 300	PEG 400	PEG 600	PEG 1000	PEG 8000	PEG 20000	Tween 20	Tween 80	Propileno glicol	Hidróxido de potasio	Hidróxido de sodio	Agua	Glicerol	Etanol	Propileno glicol		
24	40	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	10	-	25	-	-	-		
25	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	7,5	-	-	-	-	-	31		
26	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	10	-	-	-	-	-	25		
27	40	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	10	-	-	25	-	-	-		
28	40	-	-	-	54	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	-	-	-		
29	40	-	-	-	54	-	-	-	-	-	-	2	-	-	4	-	-	-		
30	40	-	-	-	44	-	-	-	-	-	-	8	-	-	8	-	-	-		
31	40	-	-	-	42	-	-	-	-	-	-	9	-	-	9	-	-	-		
32	40	-	-	-	40	-	-	-	-	-	-	10	-	-	10	-	-	-		
33	40	-	-	29	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	21	-	-	-		

Ejemplos 34 a 37: Preparación de una composición líquida a partir de una sal de AINE

Las siguientes composiciones líquidas de los Ejemplos 34 a 37 detalladas en la Tabla 2 se prepararon mezclando la sal de AINE en forma racémica con el sistema disolvente a temperatura ambiente, usando un mezclador de alta cizalla.

5

Tabla 2

Ejemplo	Sal de AINE (mg)		Sistema disolvente (mg)		
	Ibuprofeno de sodio	Flurbiprofeno de potasio	Agua	Propilenglicol	Etanol
34	50	-	25	25	-
35	60	-	20	-	30
36	-	40	20	30	-
37	-	35	15	-	35

Ejemplos 38 a 45 - Producción de pastillas a base de azúcar

10

Las pastillas a base de azúcar se preparan calentando una mezcla de azúcar (sacarosa) y glucosa líquida (80 % en peso de sólidos de azúcar incluyendo glucosa y 20 % en peso de agua) que contiene aproximadamente un peso igual de sacarosa y sólidos de azúcares de glucosa líquida a una temperatura de 140 °C y aplicando un vacío para reducir el contenido de agua de la mezcla. Se mezcla la cantidad apropiada de la composición líquida de los Ejemplos 1 a 37 en el azúcar fundido y la mezcla de glucosa, se enfría la mezcla resultante y se conforma en una masa cilíndrica continua a partir de la que se forman las pastillas. Se examinan las pastillas individuales a simple vista y luego se envasan.

15

Se pueden añadir ingredientes opcionales, tales como reguladores de la acidez, opacificantes, estabilizantes, de tamponamiento, aromatizantes, edulcorantes, colorantes y conservantes, a una o más de la composición líquida, la mezcla fundida de sacarosa y glucosa, o la mezcla de la composición líquida y la mezcla fundida de sacarosa y glucosa. Preferentemente, el aromatizante se añade a la mezcla fundida de azúcar y glucosa al mismo tiempo que se añade la composición líquida a la mezcla fundida de azúcar y glucosa.

20

De esta manera, se prepararon pastillas que contenían los siguientes ingredientes expresados como el peso en miligramos por pastilla.

	Ej. 38	Ej. 39	Ej. 40	Ej. 41	Ej. 42	Ej. 43	Ej. 44	Ej. 45
Sal de potasio de flurbiprofeno racémico	10,93	10,93	6,24	3,12	15,61	-	-	-
Sal de potasio de ibuprofeno racémico	-	-	-	-	-	15	25	30
PEG 1000	5,469	-	-	-	7,81	-	-	-
PEG 8000	-	5,469	-	-	-	-	-	-
PEG 300	-	-	3,12	-	-	2,5	4,16	5,0
PEG 600	-	-	-	1,56	-	-	-	-
Aromatizante (cereza)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aromatizante (levomentol)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Carmosina (E122)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Agua	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza
Sólidos de una mezcla 1:1 de azúcar y glucosa líquida	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500	Resto hasta 2.500

Los Ejemplos 38 y 42 se prepararon a partir de la composición líquida del Ejemplo 16, el Ejemplo 39 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 17, el Ejemplo 40 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 1, el Ejemplo 41 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 14, y los Ejemplos 43 a 45 se prepararon a partir de la composición líquida del Ejemplo 11. Los aromatizantes de cereza (15061357 de

International Flavors & Fragrances) y el levomentol (Fuerst Day Lawson Ltd) son aromatizantes líquidos, y se añadieron a la composición líquida. Se encontró que las pastillas resultantes proporcionan un tratamiento agradable, estable y eficaz para el dolor de garganta.

Ejemplos 46 a 53 - Producción de pastillas a base de alcohol de azúcar

- 5 Las pastillas a base de alcohol de azúcar se preparan de la misma manera que las pastillas a base de azúcar, a excepción de que la mezcla de azúcar y glucosa líquida se reemplaza por isomalt disuelto en la cantidad mínima de agua y, cuando sea apropiado, también se añade Lycasin. La mezcla resultante se calienta hasta 170 °C y se añaden a la misma la composición líquida y otros componentes opcionales.

- 10 De esta manera, se prepararon pastillas que contenían los siguientes ingredientes expresados como el peso en miligramos por pastilla .

	Ej. 46	Ej. 47	Ej. 48	Ej. 49	Ej. 50	Ej. 51	Ej. 52	Ej. 5c
Sal de potasio de flurbiprofeno racémico	10,93	10,93	6,24	3,12	15,61	-	-	-
Sal de potasio de ibuprofeno racémico	-	-	-	-	-	15	25	30
PEG 1000	5,469	-	-	-	7,81	-	-	-
PEG 8000	-	5,469	-	-	-	-	-	-
PEG 300	-	-	3,12	-	-	2,5	4,16	5,0
PEG 600	-	-	-	1,56	-	-	-	-
Aromatizante (cereza)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aromatizante (levomentol)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Isomalt	2.325	1.885	1.885	1.885	2.325	1.885	2.325	1.885
Agua	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza	Traza
Lycasin	-	440	440	440	-	440	-	440

- 15 Los Ejemplos 46 y 50 se prepararon a partir de la composición líquida del Ejemplo 16, el Ejemplo 47 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 17, el Ejemplo 48 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 1, el Ejemplo 49 se preparó a partir de la composición líquida del Ejemplo 14, y los Ejemplos 51 a 53 se prepararon a partir de la composición líquida del Ejemplo 11. Los aromatizantes de cereza (15061357) de International Flavors & Fragrances) y el levomentol de Fuerst Day Lawson Ltd son aromatizantes líquidos, y se incluyeron en la composición líquida.

Se encontró que las pastillas resultantes proporcionan un tratamiento agradable, estable y eficaz para el dolor de garganta.

Ejemplos 54 a 59: decoloración de mezclas de hidróxido de potasio y poliol de poliéter

- 20 Las siguientes composiciones líquidas detalladas en la Tabla 3 se prepararon formando una mezcla de hidróxido de potasio (KOH) y el poliol de poliéter apropiado. (Tween™ 80), Tween™ 20, PEG 300) y, opcionalmente, incluyendo agua, etanol o glicerol. Cuando hay presente agua, etanol o glicerol, el hidróxido de potasio se disuelve inicialmente en uno de estos disolventes a temperatura ambiente con agitación, y luego la solución resultante se mezcla con el poliol de poliéter. Cuando el poliol de poliéter es el único disolvente en la composición líquida, entonces el hidróxido de potasio se añade directamente al poliol de poliéter con agitación. El cambio de color de cada solución se observó durante 24 horas a temperatura ambiente.

Tabla 3

Ejemplo	Agua (ml)	Glicerol (ml)	Etanol (ml)	PEG 300 (ml)	Tween 20 (ml)	Tween 80 (ml)	KOH (mg)	Comentarios
54	16,6	-	-	66,6	-	-	16,6	Tras 1 hora, la solución se volvió amarilla y finalmente se volvió de un color marrón oscuro tras 24 horas.
55	-	53,6	-	35,7	-	-	10,7	La solución se volvió de color amarillo tras 24 horas.



(continuación)

Ejemplo	Agua (ml)	Glicerol (ml)	Etanol (ml)	PEG 300 (ml)	Tween 20 (ml)	Tween 80 (ml)	KOH (mg)	Comentarios
56	-	-	53,6	35,7	-	-	10,7	La solución se volvió de color amarillo tras 1 hora y finalmente se volvió de un color marrón/naranja oscuro tras 24 horas.
57	-	41,7	-	41,7	-	-	16,7	Se formó una solución viscosa de color marrón oscuro casi de inmediato.
58	-	-	-	-	71,4	-	28,6	Se formó una solución viscosa de color marrón oscuro casi de inmediato.
59	-	-	-	-	-	71,4	28,6	Se formó una solución viscosa de color marrón oscuro casi de inmediato.

Los resultados de la Tabla 3 demuestran que cuando se añade hidróxido de potasio a un poliol de poliéter en ausencia de un AINE, entonces la composición líquida resultante puede decolorarse, sugiriendo de ese modo que la composición líquida resultante puede ser inestable.

- 5 Por el contrario, como se demuestra en los Ejemplos 1 a 33, la composición líquida resultante formada añadiendo inicialmente un AINE a un poliol de poliéter y luego añadiendo una base a la misma normalmente forma una solución incolora estable.

Ejemplos 60 a 64: Estudios de estabilidad de composiciones líquidas que comprenden una sal de AINE

- 10 Las siguientes composiciones líquidas detalladas en la Tabla 4 se prepararon mezclando flurbiprofeno racémico con polietilenglicol 400 (PEG 400) a temperatura ambiente a mano para formar una pasta. Se añadió una segunda solución acuosa que comprende una base (hidróxido de potasio o hidróxido de sodio) a la pasta que comprende flurbiprofeno racémico y PEG 400 con agitación a temperatura ambiente para formar una solución incolora. Cada una de las composiciones líquidas permaneció como una solución incolora cuando se almacenó a temperatura ambiente durante 24 horas.

15 Tabla 4: Composiciones líquidas que comprenden una sal de AINE

Ejemplo	Flurbiprofeno (mg)	PEG 400 (ml)	Agua (ml)	Hidróxido de sodio (mg)	Hidróxido de potasio (mg)
60	40	54	4	2	-
61	40	54	4	-	2
62	40	44	8	-	8
63	40	42	9	-	9
64	40	40	10	-	10

Ejemplos 65 a 67: Estudios de estabilidad de la composición líquida que comprende una sal de AINE y un aromatizante

- 20 Se preparó una composición líquida que incluía un aromatizante (Ejemplo 65) añadiendo levomentol (Fuerst Day Lawson Ltd) a la composición líquida como se detalla en el Ejemplo 60, por lo que la solución resultante comprendía una cantidad equivalente a 87,5 mg de flurbiprofeno y 100 mg de levomentol. De manera similar, se prepararon composiciones líquidas que incluían un aromatizante denominadas Ejemplos 66 y 67 que comprendían una cantidad equivalente a 87,5 mg de flurbiprofeno y 100 mg de levomentol mediante la adición de levomentol a la cantidad apropiada de las composiciones líquidas de los Ejemplos 61 y 62, respectivamente. Las composiciones líquidas resultantes que incluían levomentol (Ejemplos 65 a 67) se almacenaron a 50 °C durante 14 días en botellas de vidrio
- 25 y luego se analizaron mediante HPLC para detectar cualquier producto de descomposición, en particular, mentiléster de flurbiprofeno. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Detección de mentiléster de flurbiprofeno

Ejemplo	Mentiléster tras 7 días a 50 °C	Mentiléster tras 14 días a 50 °C
60	0,30 %	0,58 %
61	0,55 %	0,99 %
62	0,02 %	0,04 %

Los resultados indican que una composición líquida que comprende flurbiprofeno y un aromatizante presenta una estabilidad aceptable, ya que solo se detectaron trazas del producto de descomposición.

Ejemplos 68 a 70: Estudios de estabilidad de pastillas que comprenden flurbiprofeno y un aromatizante

- 5 Se preparó una pastilla a base de azúcar denominada Ejemplo 68 de acuerdo con el procedimiento detallado en los Ejemplos 38 a 45, que emplean la composición líquida como se detalla en el Ejemplo 62 que incluye levomentol (Fuerst Day Lawson Ltd) como aromatizante, de modo que la pastilla resultante incluía una mezcla de sal de AINE/AINE en una cantidad equivalente a 8,75 mg de ácido libre de flurbiprofeno y 8 mg de levomentol. De igual manera, las pastillas denominadas Ejemplos 69 y 70 se prepararon a partir de las composiciones líquidas de los
- 10 Ejemplos 63 y 64, respectivamente, de modo que las pastillas resultantes de estos ejemplos también incluían una mezcla de sal de AINE/AINE en una cantidad equivalente a 8,75 mg de ácido libre de flurbiprofeno y 8 mg de levomentol.

- 15 Las pastillas se almacenaron a 40 °C y a 50 °C durante 28 días y luego se analizaron mediante HPLC para detectar cualquier producto de descomposición, en particular, mentiléster flurbiprofeno y ésteres de polietilenglicol (ésteres de PEG). Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Nivel de ésteres detectados en las pastillas

Ejemplo	Inmediatamente después de la fabricación		28 días a 40 °C		28 días a 50 °C	
	Mentiléster de flurbiprofeno	Ésteres de PEG	Mentiléster de flurbiprofeno	Ésteres de PEG	Mentiléster de flurbiprofeno	Ésteres de PEG
68	Nada	Nada	0,27 %	Nada	1,20 %	0,37 %
69	Nada	Nada	0,10 %	Nada	0,39 %	0,40 %
70	Nada	Nada	Nada	Nada	0,11 %	0,14 %

Los resultados en la Tabla 6 indican que las pastillas que incluyen un aromatizante producido mediante el procedimiento de la presente invención presentan una estabilidad aceptable.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de una formulación farmacéutica de pastillas que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar una composición líquida que comprende una sal de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (sal de AINE) y un sistema disolvente;
  - 5 (b) proporcionar una composición fundida de formación de pastillas ;
  - (c) mezclar la composición líquida con la composición fundida de formación de pastillas ; y
  - (d) formar, con la mezcla resultante, pastillas que contienen, cada una, una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de sal de AINE/AINE;
- 10 en el que la sal de AINE comprende una sal de un ácido arilpropiónico que comprende flurbiprofeno o ibuprofeno, preferentemente, flurbiprofeno.
2. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que la composición líquida se forma combinando un AINE, una base y el sistema disolvente.
3. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, en el que el sistema disolvente comprende uno o más disolventes seleccionados entre agua, un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter.
- 15 4. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el alcohol de dicho sistema disolvente comprende metanol o etanol, preferentemente etanol.
5. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el poliol de dicho sistema disolvente comprende etilenglicol, propilenglicol o glicerol.
- 20 6. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el poliol de poliéter de dicho sistema disolvente comprende polietilenglicol, polipropilenglicol y copolímeros de los mismos.
7. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el derivado de dicho poliol de poliéter de dicho sistema disolvente comprende un poliol de poliéter, en especial, polietilenglicol, en el que uno o ambos grupos hidroxilo terminales del poliol de poliéter se han derivatizado para formar un grupo funcional éter y/o éster.
- 25 8. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema disolvente comprende un primer disolvente y un segundo disolvente, en el que dicho primer y dicho segundo disolvente comprenden agua, un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un etilpoliol de poliéter según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7.
- 30 9. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 8, en el que dicho primer disolvente comprende un alcohol, un poliol, un poliol de poliéter y un derivado de un poliol de poliéter.
10. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 8 o 9, en el que dicho segundo disolvente comprende agua, un alcohol o un poliol.
11. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que dicho primer disolvente es diferente de dicho segundo disolvente.
- 35 12. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la composición líquida se forma mediante:
- (a) la mezcla del AINE con el primer disolvente para formar una mezcla del AINE y del primer disolvente;
  - (b) la mezcla de la base con el segundo disolvente para formar una mezcla de la base y del segundo disolvente;
  - 40 y
  - (c) la mezcla de la primera mezcla de disolvente con la segunda mezcla de disolvente para formar la composición líquida.
13. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 12, en el que el primer disolvente comprende polietilenglicol o un derivado de polietilenglicol, en particular, polietilenglicol.
- 45 14. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 12 o 13, en el que el segundo disolvente comprende agua, un alcohol o un poliol, en particular, agua.
15. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el sistema disolvente consiste esencialmente en un solo disolvente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.
- 50 16. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 15, en el que la composición líquida se forma

mezclando el AINE con una primera parte de dicho disolvente único, mezclando la base con una segunda parte de dicho disolvente único y mezclando luego dicha primera parte de dicho disolvente único con dicha segunda parte del disolvente único.

- 5 17. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 15 o 16, en el que dicho disolvente único comprende un poliol, preferentemente propilenglicol.
18. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye además la etapa de incluir un aromatizante en una o más de la composición líquida, la composición fundida de formación de pastillas o la mezcla de la composición líquida y la composición fundida de formación de pastillas .
- 10 19. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de AINE comprende una sal de metal del Grupo I de dicho AINE, una sal de metal del Grupo II de dicho AINE o una sal de aminoácido de dicho AINE, preferentemente, una sal de metal del Grupo I de dicho AINE.
20. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que la sal de AINE comprende la sal de sodio o de potasio de dicho AINE.
- 15 21. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición fundida de formación de pastillas comprende uno o más azúcares.
22. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 21, en el que la composición fundida de formación de pastillas comprende una mezcla de sacarosa y glucosa.
23. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que la composición fundida de formación de pastillas comprende uno o más alcoholes de azúcar.
- 20 24. Un procedimiento según lo reivindicado la reivindicación 23, en el que la composición fundida de formación de pastillas comprende uno o más sorbitol, xilitol, maltitol, un hidrolizado de almidón hidrogenado, lactitol, manitol o derivados de los mismos.
- 25 25. Un procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 23 o 24, en el que la composición fundida de formación de pastillas comprende una mezcla aproximadamente equimolar de alfa-D-glucopiranosil-1,6-D-sorbitol y alfa-D-glucopiranosil-1,1-D-manitol.
26. Un procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que la composición fundida de formación de pastillas también comprende un jarabe de glucosa hidrogenado.