

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 266**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13151754**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13773161 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2833880**

54 Título: **Composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno que comprende un copolímero de ácido metacrílico**

30 Prioridad:

02.04.2012 US 201261619340 P

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

01.02.2018

73 Titular/es:

**PHARMA SEEDS CREATE, LLC (100.0%)
4-12-10 Tsutsujigaoka Minami, Sanda
Hyogo 669-1347, JP**

72 Inventor/es:

**HIBI, TORU y
DAS, ADITYA R.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 652 266 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 sólida de dosificación oral de ibuprofeno que comprende un copolímero de ácido metacrílico

Introducción

5 Una variedad de diferentes medicaciones, incluyendo medicaciones disponibles sin receta, se han desarrollado para tratar dolor de garganta, laringitis, úlceras de boca y garganta, excesiva mucosidad y otras irritaciones de boca y garganta que acompañan típicamente los resfríos comunes, la gripe y otras dolencias.

10 El ibuprofeno (ácido 2-(p-isobutilfenil)propiónico) es un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAID) que posee actividades analgésicas y antipiréticas. El ibuprofeno se puede usar para tratar dolor e inflamación asociados con varias enfermedades tales como resfrío común, dolor de muelas, cefalea, dolor de espalda, calambres menstruales (dismenorrea), dolores musculares, artritis reumatoide y osteoartritis, entre otros tipos de dolor, así como en la reducción de la fiebre.

Como otros NSAIDs, el ibuprofeno se usa ampliamente en la prescripción y las formulaciones sin receta para el tratamiento de dolor asociado tanto con inflamación menor como crónica. Sin embargo, el ibuprofeno tiene un sabor amargo desagradable que limita la aceptabilidad en ciertas formas de dosificación oral.

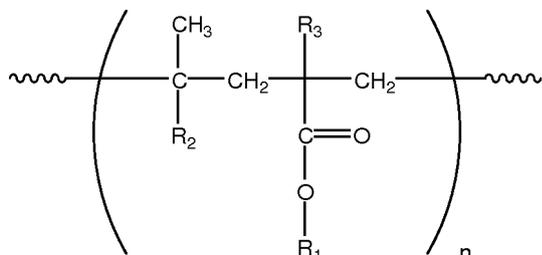
15 El documento de la técnica anterior US 2007/196494 describe una composición sólida oral que comprende una mezcla homogénea de un AINS (meloxicam) que también podría ser ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico.

Sumario

20 Los aspectos de la invención incluyen composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables. Las composiciones sólidas de dosificación oral de acuerdo con determinadas realizaciones incluyen ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto para suministrar ibuprofeno al sujeto en donde la composición sólida de dosificación oral se formula para mantener en la cavidad oral de un sujeto durante 15 minutos o más para suministrar ibuprofeno al sujeto.

También se describen métodos para preparar y usar composiciones sólidas de dosificación oral de la invención.

25 En realizaciones de la invención, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables incluyen una cantidad de ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico que tiene la fórmula:



donde R₁ es etilo, R₂ es un ácido carboxílico y R₃ es -H.

30 Las composiciones sólidas de dosificación oral de interés de acuerdo con determinadas realizaciones incluyen una cantidad de ibuprofeno que varía de 20 mg a 200 mg y una cantidad de copolímero de ácido metacrílico que varía de 40 mg a 400 mg. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral también incluyen uno o más de un agente acidificante, un tampón, un diluyente, un disgregante, un lubricante y un endulzante. En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés consisten en ibuprofeno, un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para disolución en una cavidad oral de un sujeto, un diluyente, un lubricante, un agente acidificante, un agente saborizante, un aglutinante, un endulzante y un tampón. En otras realizaciones determinadas, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés consisten en ibuprofeno, un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para desintegración en una cavidad oral de un sujeto, un diluyente, un disgregante, un lubricante, un agente acidificante, un agente saborizante, un aglutinante, un endulzante y un tampón.

45 Los aspectos de la invención también incluyen métodos para preparar una composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptable. En algunas realizaciones, los métodos para preparar las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno objeto se pueden caracterizar por un primer proceso de producción de un granulado intermedio de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, que incluye el agente activo (es decir, ibuprofeno) y un copolímero de ácido metacrílico y luego un segundo proceso de producción de la composición sólida de dosificación oral final organolépticamente aceptable a partir del granulado intermedio de ibuprofeno. En estas

- realizaciones, los métodos incluyen la mezcla de ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; granulación de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con agua para producir un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; secado del granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; molienda del granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; mezcla de la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con un diluyente, un aglutinante, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante; y compresión de la mezcla para producir una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico organolépticamente aceptable.
- 5
- 10 Los aspectos de la invención también incluyen métodos para usar una composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptable para tratar dolor oral-esofágico en un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos incluyen colocar la composición sólida de dosificación oral con ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico en una cavidad oral del sujeto y mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral del sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver la composición para tratar al sujeto con dolor oral-esofágico. En otras realizaciones, la composición sólida de dosificación oral se desintegra en la cavidad oral masticando la composición sólida de dosificación oral como masticando, mordiendo o triturando la composición o en determinadas instancias chupando la composición sólida de dosificación oral para disolver la composición.
- 15

Descripción detallada

- La invención reivindicada incluye composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables. Las composiciones sólidas de dosificación oral de acuerdo con determinadas realizaciones incluyen ibuprofeno y el copolímero de ácido metacrílico reivindicado en una cantidad suficiente para preparar la composición organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto para suministrar ibuprofeno al sujeto.
- 20

También se describen métodos de preparación y uso de las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención.

- Antes de describir la presente invención con mayor detalle, se ha de entender que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que, de hecho, puede variar. También se ha de entender que la terminología usada en la presente sólo es a los fines de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención se limitará sólo por las reivindicaciones anexas.
- 25

- Quando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor interviniente, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto claramente dictamine otra cosa, entre el límite superior y el límite inferior de ese intervalo y cualquier otro intervalo establecido o interviniente, está comprendido dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos menores intervalos pueden estar incluidos, de modo independiente, en los menores intervalos y también están comprendidos dentro de la invención, objeto de cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el rango establecido incluye uno o varios de los límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también están incluidos en la invención.
- 30

- A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. A pesar de que también se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o los ensayos de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales representativos ilustrativos.
- 35

- Se observa que, como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “ella” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto claramente dictamine otra cosa. También se observa que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base de antecedente para usar tal terminología exclusiva como “solamente”, “sólo” y similares en conexión con la mención de los elementos de reivindicación o uso de una limitación “negativa”.
- 40

- Como será obvio para los expertos en la técnica después de leer esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en la presente tiene componentes y características discretos que se pueden separar con facilidad o se pueden combinar con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance o el espíritu de la presente invención. Cualquier método mencionado se puede llevar a cabo en el orden de eventos mencionados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.
- 45

- Como se indicó con anterioridad, la presente invención proporciona composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables, así como métodos de preparación y de uso de composiciones de la invención. En otras realizaciones descriptivas de la invención, primero se analizan las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables con mayor detalle. A continuación, se describen métodos para preparar y usar las composiciones. También se describen kits que incluyen una o más composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico.
- 50
- 55

Composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables

Como se resumió con anterioridad, la invención reivindicada proporciona composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables. Por “organolépticamente aceptable” se entiende que las composiciones objeto son aceptables en los sentidos del receptor, en particular, en el sentido del gusto. Como se describe con mayor detalle más abajo, las composiciones sólidas de dosificación oral organolépticamente aceptables son aquellas en las que se enmascara el sabor desagradable y amargo del ibuprofeno de modo tal que el las composiciones de ibuprofeno se puedan mantener en la cavidad oral de un sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver o desintegrar la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, el gusto amargo de la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede reducir 2 veces o más, como 3 veces o más, como 4 veces o más y que incluye 5 veces o más, por ejemplo, en comparación con una formación de control apropiada que es igual a la composición, pero respecto de la presencia del copolímero de ácido metacrílico (como se describe con mayor detalle más abajo). Como tales, el sabor amargo de composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno proporcionadas por la invención puede ser del 50% o menos en comparación con el ibuprofeno no enmascarado, como el 10% o menos en comparación con ibuprofeno no enmascarado.

En determinadas realizaciones, el sabor amargo de composiciones se mide en una escala de puntaje del sabor amargo de 1-5, donde las composiciones que tienen un puntaje de sabor amargo de 1 no son amargas y las composiciones que tienen un puntaje de sabor amargo de 5 son extremadamente amargas. En estas realizaciones, un puntaje de sabor amargo de 1 tiene un sabor ligeramente metálico, un puntaje de sabor amargo de 2 tiene un sabor metálico moderado, un puntaje de sabor amargo de 3 tiene un sabor ácido a metálico, un puntaje de sabor amargo de 4 un sabor amargo y un puntaje de sabor amargo de 5 tiene un sabor extremadamente amargo. Cuando el ibuprofeno no enmascarado posee un puntaje de sabor amargo de 5, las composiciones sólidas de dosificación oral de la presente invención pueden tener un puntaje de sabor amargo de 3 o menos, como 2 o menos y que incluyen un puntaje de sabor amargo de 1. El sabor amargo se puede determinar usando cualquier protocolo conveniente. Por ejemplo, el sabor amargo se puede determinar usando un ensayo de sabor a ciegas con voluntarios sanos usando controles apropiados (por ejemplo, azúcar puro).

En realizaciones de la invención, se proporcionan las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno que tienen uno o más copolímeros de ácido metacrílico. Por “composición sólida de dosificación oral” se entiende una composición medicada sólida que se configura para ser administrada en una cavidad oral de un sujeto y se mantiene (por ejemplo, disuelve, mastica, tritura, etc.) durante 15 minutos o más para liberar el ibuprofeno en la cavidad oral. Como tales, las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden ser comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos de desintegración oral, pastillas o tabletas, que incluyen composiciones sólidas que se producen por compresión o pelletización de polvos comprimidos, gránulos o pastas.

En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral son tabletas. El término “tableta” se usa en su sentido convencional para referirse a un sólido que se configura para disolver en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo predeterminado mientras retiene su forma durante la disolución. Como tales, cuando las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención son tabletas, la composición sólida de dosificación oral se configura para disolver por completo en la cavidad oral. Según el tipo de dolencia, el tamaño de la tableta, la fisiología del sujeto y los momentos de tratamiento deseados, las tabletas de la invención pueden ser tabletas de disolución lenta o tabletas de disolución rápida. En algunas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral son tabletas de disolución lenta, como cuando la cantidad de tiempo requerida para que la tableta se disuelva en la cavidad oral es de 15 minutos o más.

Cuando las tabletas se formulan para disolverse en la cavidad oral mientras mantienen su forma, la liberación de ibuprofeno durante la disolución puede variar. Por ejemplo, las tabletas de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico de la presente invención reivindicada proporcionan una liberación sostenida de ibuprofeno. Por “liberación sostenida” se entiende que la tableta se formula para proporcionar un suministro constante y continuo de ibuprofeno durante todo el tiempo que la tableta se mantiene en la cavidad oral, como 15 minutos o más, como 30 minutos o más y que incluye 60 minutos o más. En otras instancias, las tabletas de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico de la invención pueden proporcionar una liberación pulsátil de ibuprofeno. Por “liberación pulsátil” se entiende que la tableta se formula para liberar ibuprofeno en la cavidad oral de modo incremental (por ejemplo, en momentos discretos) durante la disolución, como cada 1 minuto de disolución, como cada 2 minutos de disolución, como cada 5 minutos de disolución y que incluye cada 10 minutos de disolución. En otras instancias, el ibuprofeno se puede suministrar a la cavidad oral después de disolver ciertos porcentajes de la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, el ibuprofeno se puede suministrar después de disolver cada 10% de la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral, como después de disolver 15% de la composición sólida de dosificación oral, como después de disolver cada 20% de la composición sólida de dosificación oral, como después de disolver cada 25% de la composición sólida de dosificación oral, como después de disolver cada 30% de la composición sólida de dosificación oral y que incluye después de disolver cada 33% de la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral. En otras instancias más, las tabletas de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico de la invención se pueden formular para liberar una gran cantidad de ibuprofeno inmediatamente después del contacto con la cavidad oral (como para proporcionar una reducción aguda del dolor), como 50% o más, como 60% o más, como 70% o más y que incluye 90% o más de ibuprofeno se libera inmediatamente después del contacto con la cavidad oral.

En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral son comprimidos masticables. La expresión “comprimido masticable” se usa en su sentido convencional para referirse a un comprimido que se formula para ser

desintegrado en una cavidad oral por masticación, como por masticación o trituración con los dientes o las encías. Cuando los comprimidos masticables se formulan para desintegrar por masticación, los comprimidos masticables de la invención tienen una dureza que es segura para masticar sin ningún efecto adverso sobre los dientes o las encías durante la masticación. En determinadas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral se formulan como comprimidos masticables incluyendo también uno o más disgregantes en la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral, como se describe con mayor detalle más abajo.

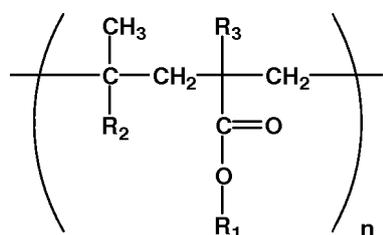
En otras realizaciones más, las composiciones sólidas de dosificación oral son comprimidos de desintegración oral. La expresión "comprimido de desintegración oral" se usa en su sentido convencional para referirse a un comprimido que se formula para romperse en pequeños fragmentos cuando se coloca en la cavidad oral. La fragmentación o desintegración de los comprimidos de desintegración oral se puede ayudar por masticación, pero los comprimidos de desintegración oral se pueden formular para desintegrarse en fragmentos con poca o nada de masticación o trituración por medio de los dientes o las encías. Como se analiza con mayor detalle más abajo, las composiciones sólidas de dosificación oral se pueden formular como comprimidos de desintegración oral incluyendo uno o más disgregantes en la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral.

Según la ubicación en la cavidad oral donde se administra la composición sólida de dosificación oral, las composiciones de la invención pueden tener cualquier forma y tamaño conveniente. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral pueden ser cubos, cápsulas, discos, esferas, cintas delgadas, prismas rectangulares, prismas triangulares, prismas hexagonales, cilindros, entre otras formas. El tamaño de la composición sólida de dosificación oral puede variar según la fisiología del sujeto (por ejemplo, el tamaño de la cavidad oral), la dosificación de ibuprofeno y la duración de tratamiento, según se desee. Como tales, el tamaño de la composición puede variar de 0,5 a 5 cm³, como de 1,0 a 5 cm³, como de 1,5 a 4,5 cm³, como de 2,0 a 4 cm³, como de 2,5 a 3,5 cm³ y que incluye 2 a 3 cm³. Como se describe con mayor detalle más abajo, en algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés pueden estar en la forma de comprimidos producidos por compresión en seco de una composición granulada. Según el método de administración (por ejemplo, masticación, disolución), como se describe con mayor detalle más abajo, la dureza de la composición sólida de dosificación oral puede variar, de 2 a 25 kP (kilopond) por cm², como 3 a 22 kP por cm², como 5 a 20 kP por cm², como 5 a 15 kP por cm², como 5 a 12 kP por cm² y que incluye como 5 a 10 kP por cm².

Los aspectos de la invención incluyen una composición sólida de dosificación oral que tiene ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico. La expresión "ibuprofeno" se usa en su sentido convencional para referirse a ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, sales de arginina, lisina, histidina, sodio (Na⁺), potasio (K⁺), litio (Li⁺), magnesio (Mg²⁺), calcio (Ca²⁺), zinc (Zn²⁺) y aluminio (Al³⁺), así como otras sales. Por otra parte, las composiciones sólidas de dosificación oral de acuerdo con las realizaciones de la invención pueden incluir ibuprofeno como una mezcla racémica o como un enantiómero puro, como los enantiómeros R o L. Sin embargo, las composiciones sólidas de dosificación oral objeto no se limitan meramente al ibuprofeno y en determinadas realizaciones, pueden incluir uno o más diferentes derivados de ácido propiónico en vez o además de ibuprofeno. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbutoprofeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioprofeno, suproprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico o cualquier otro derivado de ácido propiónico analgésico antiinflamatorio que tiene un grupo libre -CH(CH₃)COOH o -CH₂CH₂COOH o un grupo de sal farmacéuticamente aceptable, como -CH(CH₃)COO-Na⁺ o CH₂CH₂COO-Na⁺, unido directamente o a través de una funcionalidad carbonilo con un sistema de anillos aromáticos.

La cantidad de ibuprofeno en composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, siempre que la cantidad de ibuprofeno sea suficiente para tratar la dolencia del sujeto que lo necesita, como se describe con mayor detalle más abajo. Por ejemplo, la cantidad de ibuprofeno en composiciones objeto puede variar de 5 a 800 mg, como de 10 a aproximadamente 500 mg, como de 20 a 400 mg, como de 25 a 350 mg, como de 30 a 300 mg, como de 40 a 250 mg y que incluye 40 a 200 mg. Como tales, el porcentaje en peso de ibuprofeno en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,3% al 75% en peso de ibuprofeno, como del 1% al 70% en peso de ibuprofeno, como del 5% al 50% en peso de ibuprofeno, como del 10% al 40% en peso de ibuprofeno, como del 15% al 35% en peso de ibuprofeno y que incluye del 15% al 25% en peso de ibuprofeno.

Como se revisó con anterioridad, las composiciones sólidas de dosificación oral de la presente invención también incluyen un copolímero de ácido metacrílico. Por "copolímero de ácido metacrílico" se entiende la clase de compuestos poliméricos descritos por la fórmula:



en donde

R₁ es etilo, R₂ es ácido carboxílico y R₃ es H.

5 En algunas realizaciones, el copolímero de ácido metacrílico es un copolímero de ácido metacrílico Eudragit®. La expresión "copolímero de ácido metacrílico Eudragit®" se usa en su sentido convencional para referirse a copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico. En realizaciones de la invención, los polímeros Eudragit® pueden ser copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, grupo funcional que es ácido carboxílico). En determinadas realizaciones, el polímero Eudragit® es un polímero de ácido metacrílico Eudragit®, como Eudragit® L100 o Eudragit® L100-55.

10 En la invención reivindicada, el copolímero de ácido metacrílico está presente en composiciones sólidas de dosificación oral en una cantidad suficiente para preparar la composición organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral incluyen una matriz que tiene complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno, donde el ibuprofeno se compleja con copolímero de ácido metacrílico por interacciones iónicas. En estas realizaciones, el gusto amargo del ibuprofeno se enmascara suficientemente por complejación de ibuprofeno con copolímero de ácido metacrílico. Como tales, las composiciones objeto quedarán organolépticamente aceptables de modo sustancial en todo el tiempo en que la composición se mantenga en la cavidad oral.

20 En otras palabras, durante el tiempo en que cualquier cantidad de las composiciones objeto esté presente en la cavidad oral, el sabor amargo de ibuprofeno se enmascara (por ejemplo, como se describe más abajo). Del mismo modo, las composiciones de acuerdo con estas realizaciones son organolépticamente aceptables sin tener en cuenta la vía de administración (por ejemplo, disueltos, masticados, desintegrados sin masticación, etc. como se describe más abajo). Por ejemplo, si bien los complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno son resistentes a las fuerzas de cizallamiento o de desintegración (por ejemplo, durante la masticación o la disolución), el enmascaramiento del sabor amargo por los complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno queda igual ya sea que la composición sólida de dosificación oral se mastique, se disuelva en la cavidad oral o se desintegre oralmente. En determinadas realizaciones, la matriz de las composiciones sólidas de dosificación oral objeto incluye nanopartículas de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno.

25 Conforme a ello, la cantidad de copolímero de ácido metacrílico en composiciones de interés puede variar, según la dosificación de ibuprofeno, como se describió con anterioridad. Por ejemplo, la cantidad de copolímero de ácido metacrílico presente puede variar de 5 a 1200 mg, como de 10 a aproximadamente 1000 mg, como de 20 a 900 mg, como de 25 a 800 mg, como de 25 a 700 mg, como de 30 a 500 mg y que incluye 40 a 400 mg. Como tales, el porcentaje en peso de copolímero de ácido metacrílico en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,3% al 75% en peso de copolímero de ácido metacrílico, del 1% al 70% en peso de copolímero de ácido metacrílico, como del 5% al 50% en peso de copolímero de ácido metacrílico, como del 10% al 40% en peso de copolímero de ácido metacrílico, como del 15% al 35% en peso de copolímero de ácido metacrílico y que incluye del 15% al 25% en peso de copolímero de ácido metacrílico.

La relación en masa de ibuprofeno a copolímero de ácido metacrílico en composiciones sólidas de dosificación oral como se reivindica varía entre 1:1 y 1:3.

40 En algunas realizaciones, la composición sólida de dosificación oral también puede incluir un agente acidificante. Por agente acidificante se entiende un componente que incluye una o más composiciones suficientes para proporcionar un sabor ácido cuando la composición se coloca en una cavidad oral de un sujeto. En determinadas realizaciones en las que se desea disolver la composición sólida de dosificación oral objeto (por ejemplo, tabletas, pastillas) sin masticación (es decir, masticación, trituración o mordida), el agente acidificante puede ser una o más composiciones que ayudan a evitar morder o mascar antes de disolver la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral. En otras realizaciones más, el agente acidificante pueden ser una o más composiciones que ayudan a evitar tragar la composición sólida de dosificación oral.

45 En algunas realizaciones, el agente acidificante es un ácido orgánico. La expresión "ácido orgánico" se usa en su sentido convencional para hacer referencia a los compuestos orgánicos que tienen al menos una acidez débil (es decir, disociación en agua) y puede incluir, pero sin limitación: ácido glicólico, ácido láctico, ácido metil-láctico, ácidos policarboxílicos, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartrónico, ácido tartárico, ácido asparagínico, ácido succínico, así como aminoácidos. Los aminoácidos de interés incluyen, pero sin limitación: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, cistina, metionina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, lisina, 5-hidroxilisina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, 3-hidroxi prolina, 4-hidroxi prolina, prolina, homocisteína, homocistina, homoserina, ornitina, citrulina, creatina, ácido asparagínico, ácido 3-aminopropanoico, teanina, ácido 2-aminobutanoico, ácido 4-aminobutanoico, ácido 2-amino-2-metilpropanoico, ácido 2-metil-3-aminopropanoico, ácido 2,6-diaminopimélico, ácido 2-amino-3-fenilbutanoico, fenilglicina, canavanina, canalina, 4-hidroxiarginina, 4-hidroxiornitina, homoarginina, 4-hidroxi homoarginina, P-lisina, ácido 2,4-diaminobutanoico, ácido 2,3-diaminopropanoico, 2-metilserina, 3-fenilserina, betaína, aminoácidos que contienen azufre, tales como taurina, ácido cisteinsulfínico, sulfoxido de metionina y metionina sulfona.

La cantidad de agente acidificante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas de la invención puede variar según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño de la composición y el sujeto al que se le aplica la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de agente acidificante en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar de 2 a 500 mg, como de 5 a aproximadamente 250 mg, como de 10 a 200 mg, como de 12 a 150 mg, como de 15 a 100 mg, como de 20 a 75 mg y que incluye 5 a 50 mg. Según la cantidad de ibuprofeno presente en la composición, la relación en masa de ibuprofeno a agente acidificante puede variar, de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye 1 a 2. En otras realizaciones, la relación en masa de agente acidificante a ibuprofeno puede variar, de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye 1 a 2. Por ejemplo, la relación en masa de ibuprofeno a agente acidificante puede ser de 0,8. Como tales, el porcentaje en peso de agente acidificante en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar del 0,1% al 75% en peso de agente acidificante, como del 1% al 70% en peso de agente acidificante, como del 5% al 50% en peso de agente acidificante, como del 10% al 40% en peso de agente acidificante, como del 15% al 35% en peso de agente acidificante y que incluye del 15% al 25% en peso de agente acidificante.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención reivindicada incluyen dos o más agentes acidificantes. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden incluir dos o más ácidos orgánicos. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir ácido tartárico y ácido cítrico. Cuando las composiciones incluyen más de un agente acidificante, el porcentaje en masa de cada agente acidificante puede variar, del 1% o más de la masa total de la composición sólida de dosificación oral, como del 2% o más, como del 5% o más, como del 10% o más, incluyendo el 25% o más de la masa total de la composición sólida de dosificación oral.

En determinadas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas de la invención incluyen ácido tartárico y ácido cítrico. Cuando la composición incluye una combinación de ácido tartárico y ácido cítrico, la relación en masa de ácido tartárico y ácido cítrico puede variar, entre 1:1 y 1:10, como 1:2, como 1:3, como 1:4, como 1:5 y que incluye 1:10. En otras instancias, la relación en masa de ácido cítrico y ácido tartárico puede variar, de entre 1:1 y 1:10, como 1:2, como 1:3, como 1:4, como 1:5 y que incluye 1:10.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral también pueden incluir uno o más endulzantes. Por endulzante se entienden una o más composiciones que proporcionan un sabor dulce cuando la composición sólida de dosificación oral se coloca en una cavidad oral de un sujeto. En determinadas instancias, el endulzante pueden ser una o más composiciones que ayudan a endulzar el sabor amargo de ibuprofeno o endulzar el sabor agrio de un agente acidificante en la composición sólida de dosificación oral. En determinadas realizaciones en las que se desea desintegrar la composición sólida de dosificación oral objeto por masticación (es decir, mascar, triturar o morder), el endulzante puede ser una o más composiciones que ayudan a alentar a morder o masticar la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, uno o más endulzantes que alientan a morder o mascar se pueden incluir en composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para formular la composición como un comprimido masticable.

Cuando las composiciones sólidas de dosificación oral incluyen un endulzante, el endulzante puede ser un azúcar natural o alcohol de azúcar, como, por ejemplo, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol o sacarosa. En algunas instancias, el endulzante es un endulzante artificial, como, por ejemplo, un sustituto del azúcar, incluyen, pero sin limitación, estevia, aspartame, Magnasweet, sucralosa, neotame, acesulfame potasio y sacarina.

La cantidad de endulzante presente en composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño de la composición sólida de dosificación oral, cualquier agente acidificante añadido y el sujeto al que se administra la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de endulzante en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar de 2 a 500 mg, como de 5 a aproximadamente 250 mg, como de 10 a 200 mg, como de 12 a 150 mg, como de 15 a 100 mg, como de 20 a 75 mg y que incluye de 5 a 50 mg. Según la cantidad de ibuprofeno presente en la composición, la relación en masa de ibuprofeno a endulzante puede variar, de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye de 1 a 2. En otras realizaciones, la relación en masa de endulzante a ibuprofeno puede variar, de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye de 1 a 2. Por ejemplo, la relación en masa de ibuprofeno a endulzante puede ser 0,3. Como tales, el porcentaje en peso de endulzante en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,1% al 75% en peso de endulzante, como del 1% al 70% en peso de endulzante, como del 5% al 50% en peso de endulzante, como del 10% al 40% en peso de endulzante, como del 15% al 35% en peso de endulzante y que incluye del 15% al 25% en peso de endulzante.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral pueden tener un sabor dulce, un sabor agrio o una mezcla de sabor dulce y sabor agrio. La cantidad de dulzura o acidez de las composiciones sólidas de dosificación oral objeto puede variar. Por ejemplo, cuando se desea tener una composición sólida de dosificación oral de sabor dulce (por ejemplo, para alentar la desintegración por masticación), la composición se puede formular para tener una cantidad de endulzante que excede la cantidad de agente acidificante. En estas realizaciones, la relación en masa de endulzante a agente acidificante varía según el tipo de endulzante y agente acidificante como se describió con anterioridad y puede ser de 10 a 0,1, como de 10 a 0,5, como de 10 a 1, como de 5 a 1, como de 4 a 1, como de 3 a 1 y que incluye de 2 a 1. En otras realizaciones, cuando se desea tener una composición sólida de dosificación oral de sabor agrio (por ejemplo, para desalentar la masticación y alentar la disolución), la composición se puede formular para tener una cantidad de agente acidificante que excede la cantidad de endulzante. En estas realizaciones, la

relación en masa de agente acidificante a endulzante varía según el tipo de agente acidificante y endulzante como se describió con anterioridad, de 10 a 0,1, como de 10 a 0,5, como de 10 a 1, como de 5 a 1, como de 4 a 1, como de 3 a 1 y que incluye de 2 a 1. En otras instancias más, la composición sólida de dosificación oral puede ser una mezcla de sabor dulce y sabor agrio.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas de la invención incluyen dos o más endulzantes. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden incluir dos o más azúcares naturales o alcoholes de azúcar. En otras instancias, las composiciones pueden incluir un azúcar natural o alcohol de azúcar y un azúcar artificial. En otras instancias más, las composiciones sólidas de dosificación oral pueden incluir dos o más azúcares artificiales. Cuando las composiciones sólidas de dosificación oral incluyen más de un endulzante, el porcentaje en masa de cada endulzante puede variar, del 1 % o más de la masa total de la composición sólida de dosificación oral, como del 2% o más, como del 5% o más, como del 10% o más, incluyendo el 25% o más de la masa total de la composición sólida de dosificación oral.

15 En determinadas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención incluyen un endulzante a base de glicirricina, por ejemplo, un glicirricinato de monoamonio (MAG) comercializado bajo la marca comercial Magnasweet™ y sucralosa. La expresión glicirricina se usa en su sentido convencional para referirse al glicósido triterpenoide saponina de ácido glicirrónico que es inodoro y tiene un sabor dulce. Cuando la composición incluye una combinación de un endulzante a base de glicirricina y sucralosa, la relación en masa del endulzante a base de glicirricina y sucralosa puede variar, de 1:1 y 1:10, como de 1:2, como de 1:3, como de 1:4, como de 1:5 y que incluye 1:10. En otras instancias, la relación en masa de sucralosa y endulzante a base de glicirricina puede variar, de entre 1:1 y 1:10, como 1:2, como 1:3, como 1:4, como 1:5 y que incluye 1:10.

25 Como se describió con anterioridad, en determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas se formulan para desintegración en una cavidad oral (por ejemplo, por masticación). Según el método deseado de desintegración (es decir, masticación, desintegración oral sin masticación), composiciones sólidas de dosificación oral pueden incluir uno o más disgregantes. La expresión "disgregantes" se usa en su sentido convencional para referirse a agentes que promueven la descomposición de la composición sólida de dosificación oral en menores fragmentos en la cavidad oral para incrementar así el área superficial disponible de las partículas de la composición sólida de dosificación oral y para promover la liberación de ibuprofeno en la cavidad oral. Los disgregantes pueden incluir, pero sin limitación, almidón pregelatinizado, carmelosa cálcica, dióxido de silicio hidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), almidón de maíz, almidón de patata, almidón parcialmente pregelatinizado y crospovidona, entre otros disgregantes. La cantidad de disgregante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según el método deseado de desintegración oral, así como el tamaño de la composición sólida de dosificación oral. En algunas realizaciones, la cantidad de disgregante en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar de 0 a 500 mg, como de 5 a aproximadamente 450 mg, como de 10 a 400 mg, como de 25 a 300 mg y que incluye de 50 a 250 mg.

35 En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral también pueden incluir uno o más tampones. La expresión tampón se usa en su sentido convencional para referirse a un compuesto que ayuda a estabilizar (es decir, mantener) el pH de la composición como, por ejemplo, durante la disolución de la composición sólida de dosificación oral en una cavidad oral de un sujeto. En algunas realizaciones, el tampón en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención es una sal. Las sales tamponantes pueden incluir, pero sin limitación, citrato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, tartrato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, acetato de magnesio, citrato de magnesio, fosfato de magnesio, acetato de amonio, citrato de amonio, fosfato de amonio, entre otras sales. En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés incluyen citrato de sodio.

45 La cantidad de tampón presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño de la composición sólida de dosificación oral y el sujeto al que se administra la composición sólida de dosificación oral. En algunas realizaciones, la cantidad de tampón en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar de 2 a 500 mg, como de 5 a aproximadamente 250 mg, como de 10 a 200 mg, como de 12 a 150 mg, como de 15 a 100 mg, como de 20 a 75 mg y que incluye de 5 a 50 mg. Según la cantidad de ibuprofeno presente en la composición, la relación en masa de ibuprofeno a tampón puede variar, de 0,1 a 5, como de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye de 1 a 2. En otras realizaciones, la relación en masa de tampón a ibuprofeno puede variar, de 0,2 a 5, como de 0,5 a 4, como de 1 a 3 y que incluye de 1 a 2. Por ejemplo, la relación en masa de ibuprofeno a tampón puede ser de 0,2. Como tales, el porcentaje en peso de tampón en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,1% al 75% en peso de tampón, como del 1% al 70% en peso de tampón, como del 5% al 50% en peso de tampón, como del 10% al 40% en peso de tampón, como del 15% al 35% en peso de tampón y que incluye del 15% al 25% en peso de tampón.

60 En algunas realizaciones, la composición sólida de dosificación oral también puede incluir uno o más diluyentes. Los diluyentes en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden incluir uno o más azúcares, como por ejemplo, azúcar blanco, azúcar en polvo, lactosa, fructosa, jarabe de almidón, azúcar de malta reducido, D-manitol, D-sorbitol y sacarosa. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el diluyente es xilitol.

La cantidad de diluyente presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño de la composición y final concentración de ibuprofeno deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de diluyente en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede ser de 20 mg o más, como de 50 mg o más, como de 100 mg o más, como de 150 mg o más, como de 250 mg o más y que incluye 500 mg o más.

Por ejemplo, la cantidad de diluyente presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede ser de 250 mg o más. Según la cantidad de ibuprofeno presente en la composición, la relación en masa de diluyente a ibuprofeno puede variar, de 0,5 a 25, como de 1 a 25, como de 1,5 a 20 y que incluye de 2,5 a 10. Como tales, el porcentaje en peso de diluyente en composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 1% al 75% en peso de diluyente, como del 2% al 70% en peso de diluyente, como del 5% al 50% en peso de diluyente, como del 10% al 40% en peso de diluyente, como del 15% al 35% en peso de diluyente y que incluye del 15% al 25% en peso de diluyente.

En algunas realizaciones, la composición sólida de dosificación oral también puede incluir uno o más lubricantes. Los lubricantes en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden incluir, pero sin limitación, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, éster de ácido graso de sacarosa. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

La cantidad de lubricante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño de la composición sólida de dosificación oral deseado. En algunas realizaciones, la cantidad de lubricante en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede ser de 1 mg o más, como de 2 mg o más, como de 5 mg o más, como de 10 mg o más, como de 25 mg o más, como de 50 mg o más y que incluye de 100 mg o más. Por ejemplo, la cantidad de lubricante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede ser de 4 mg o más. Según la cantidad de ibuprofeno presente en la composición sólida de dosificación oral, la relación en masa de ibuprofeno a lubricante puede variar, de 0,1 a 100, como de 0,2 a 100, como de 0,5 a 80, como de 1 a 60 y que incluye de 1 a 40. Como tales, el porcentaje en peso de lubricante en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,1 % al 75% en peso de lubricante, como del 1% al 70% en peso de lubricante, como del 2% al 50% en peso de lubricante, como del 5% al 40% en peso de lubricante, como del 10% al 35% en peso de lubricante y que incluye del 15% al 25% en peso de lubricante.

Las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención también pueden incluir uno o más agente saborizantes. En determinadas realizaciones, las composiciones pueden tener un sabor a cítrico como, por ejemplo, para corresponderse con el agente acidificante descrito con anterioridad. Por ejemplo, los agentes saborizantes pueden incluir limón, lima, lima-limón, naranja, pomelo y mandarina. Sin embargo, las composiciones sólidas de dosificación oral de la presente invención no están limitadas de sabores a cítricos y pueden tener cualquier sabor deseado como, por ejemplo, mentol, WS-23, manzana, uva, cereza y chocolate, entre otros sabores.

Según la cantidad de ibuprofeno presente, la cantidad de agente saborizante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar. En determinadas realizaciones, la cantidad de agente saborizante presente es una cantidad que es suficiente para producir el sabor deseado en la composición cuando se coloca en una cavidad oral de un sujeto. Como tales, la cantidad de agente saborizante puede ser de 2 mg o más, como de 5 mg o más, como de 10 mg o más, como de 25 mg o más, como de 50 mg o más, como de 100 mg o más y que incluye 250 mg o más. Como tales, el porcentaje en peso de agente saborizante en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,1% al 75% en peso de agente saborizante, como del 1% al 70% en peso de agente saborizante, como del 5% al 50% en peso de agente saborizante, como del 10% al 40% en peso de agente saborizante, como del 15% al 35% en peso de agente saborizante y que incluye del 15% al 25% en peso de agente saborizante.

En algunas realizaciones, la composición sólida de dosificación oral también puede incluir uno o más aglutinantes. Por aglutinante se entiende una composición usada en la formulación para mantener el ingrediente farmacéutico activo (es decir, ibuprofeno) y los ingredientes inactivos juntos en una mezcla cohesiva. Los aglutinantes en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención pueden incluir, pero sin limitación, almidones, éteres de celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz pregelatinizado, entre otros aglutinantes. Por ejemplo, el aglutinante en composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de interés puede ser celulosa microcristalina silicificada. En realizaciones de la invención, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno objeto se formulan para administrar en una cavidad oral de un sujeto y mantener durante 15 minutos o más para suministrar el ibuprofeno al sujeto. Según si las composiciones sólidas de dosificación oral de interés se mantienen en la cavidad oral durante 15 minutos o más para disolver, se desintegran por masticación o se desintegran oralmente sin masticación, la cantidad de aglutinante empelada para mantener la composición junta como una composición cohesiva sólida puede variar. Por ejemplo, cuando la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se formula para ser mantenida en la cavidad oral durante 15 minutos o más para disolver la composición, se puede incorporar una mayor cantidad de aglutinante en una composición sólida de dosificación oral objeto (por ejemplo, una cantidad requerida para mantener la composición sólida de dosificación oral como un sólido cohesivo durante todo el tiempo en que la composición se mantiene en la cavidad oral). En otras realizaciones, cuando la composición sólida de dosificación oral se formula para desintegrarse oralmente sin masticar (por ejemplo, tabletas de desintegración oral),

sólo una menor cantidad de aglutinante se puede incorporar en una composición sólida de dosificación oral objeto (por ejemplo, la mínima cantidad de aglutinante requerida para mantener la composición sólida de dosificación oral junta como un sólido cohesivo hasta administrar la composición en la cavidad oral del sujeto). Como tales, la cantidad de aglutinante presente en las composiciones sólidas de dosificación oral de la invención puede variar, según la cantidad de ibuprofeno, como se describió con anterioridad, así como el tamaño y el tipo de administración de la composición deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de aglutinante en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede ser de 5 mg o más, como de 10 mg o más, como de 25 mg o más, como de 50 mg o más, como de 100 mg o más, como de 200 mg o más, como de 400 mg o más. Como tales, el porcentaje en peso de aglutinante en las composiciones sólidas de dosificación oral de interés puede variar, del 0,1 % al 75% en peso de aglutinante, como del 1 % al 70% en peso de aglutinante, como del 5 % al 50% en peso de aglutinante, como del 10% al 40% en peso de aglutinante, como del 15% al 35% en peso de aglutinante y que incluye del 15% al 25% en peso de aglutinante. En determinadas realizaciones, no se incorpora aglutinante en la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno.

Como se describe con mayor detalle más abajo, determinadas realizaciones de las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno objeto se formulan para administrar en una cavidad oral de un sujeto y mantener durante 15 minutos para suministrar ibuprofeno al sujeto. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés se administran en una cavidad oral de un sujeto y se mantienen en la cavidad oral durante 15 minutos para disolver la composición sólida de dosificación oral. En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral objeto se administran en una cavidad oral de un sujeto y se mantienen en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para desintegrar la composición sólida de dosificación oral por masticación (por ejemplo, comprimidos masticables) o para desintegrar oralmente la composición sólida de dosificación oral sin masticación (por ejemplo, comprimidos de desintegración oral). La cantidad de tiempo que se mantienen las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de interés dentro de la cavidad oral puede variar según a técnica de administración (por ejemplo, disolución, masticación, etc.), tipo de dolencia, tamaño de la composición sólida de dosificación oral, cantidad de dosificación, fisiología del sujeto y posición dentro de la cavidad oral. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno se formulan para mantenerse en la cavidad oral durante 15 minutos o más y que incluye 20 minutos o más. Por ejemplo, cuando las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico objeto se formulan para disolución en la cavidad oral, la composición se puede formular para disolverse en la cavidad oral en 15 minutos o más y que incluye 20 minutos o más.

La cantidad de ibuprofeno liberada por la composición sólida de dosificación oral durante la administración puede variar. Por ejemplo, 5 mg o más de ibuprofeno se pueden liberar durante la administración, como 10 mg o más, como 20 mg o más, como 40 mg o más, como 100 mg o más, como 150 mg o más, como 200 mg o más y que incluye 400 mg o más de ibuprofeno se pueden liberar durante la administración. Como tales, 5% o más de la cantidad total de ibuprofeno contenido en la composición sólida de dosificación oral se puede liberar durante la administración, como el 10% o más, como el 25% o más, como el 50% o más, como el 75% o más, como el 90% o más, como el 95% o más e incluyendo el 99% o más de la cantidad total de ibuprofeno contenido en la composición se puede liberar durante la administración. En determinadas instancias, se libera el 100% del ibuprofeno en la cavidad oral durante la administración.

En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de la presente invención también pueden proporcionar una composición de ibuprofeno de liberación sostenida al sujeto. Como se describió con anterioridad, por "liberación sostenida" se entiende que la composición se formula para proporcionar un suministro continuo de ibuprofeno durante todo el tiempo en que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral, como 15 minutos o más, como 30 minutos o más y que incluye 60 minutos o más. La cantidad de ibuprofeno liberada por la composición sólida de dosificación oral durante diferentes fases de disolución puede variar según el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, en determinadas instancias, se desea un efecto terapéutico inmediato (es decir, reducción aguda del dolor). En estas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno se pueden formular para liberar una gran cantidad de ibuprofeno inmediatamente después del contacto en la cavidad oral, como 50% o más, como 60% o más, como 70% o más y que incluye 90% o más del ibuprofeno se libera inmediatamente después del contacto con la cavidad oral.

En otras instancias, se puede desear un efecto terapéutico constante. En estas instancias, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno se pueden formular para liberar el ibuprofeno en estado estable.

Por ejemplo, en un ensayo de liberación constante, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés se pueden disolver en una solución de ensayo (como saliva o fluido salival simulado, como se describe en la sección experimental de abajo) para liberar ibuprofeno a una tasa constante durante la disolución. En puntos temporales predeterminados, la cantidad de ibuprofeno liberado se puede determinar evaluando la cantidad de ibuprofeno restante en la composición sólida de dosificación oral o evaluando la cantidad de ibuprofeno presente en la solución de ensayo. La tasa de liberación de ibuprofeno durante la disolución se da dividiendo la masa de ibuprofeno por tiempo de ensayo. Cuando el ibuprofeno se libera en un estado estable, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de la presente invención liberarán ibuprofeno a una tasa constante, como 1 mg por minuto o más, como 2 mg por minuto o más, como 5 mg por minuto o más, como 10 mg por minuto o más, como 20 mg por minuto o más y que incluye 25 mg por minuto o más. La cantidad de ibuprofeno presente en la solución de ensayo o cantidad de ibuprofeno restante en la composición sólida de dosificación oral se puede evaluar usando cualquier protocolo

conveniente como, por ejemplo, espectrometría de masa, espectrometría por ionización de llama, cromatografía líquida de alto rendimiento, entre otros protocolos.

5 Como se describió con anterioridad, las composiciones sólidas de dosificación oral objeto incluyen ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición organolépticamente aceptable para administrar (por ejemplo, disolución, masticación) en una cavidad oral de un sujeto. En realizaciones de la invención, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno no incluyen una ciclodextrina como un agente de enmascaramiento del sabor. Como tales, un aspecto de determinadas realizaciones es que el sabor amargo y desagradable del ibuprofeno en las composiciones sólidas de dosificación oral objeto se enmascara en ausencia de ciclodextrina. La expresión ciclodextrina se usa en su sentido convencional para referirse a la familia de compuestos macrocíclicos de azúcar, donde los monómeros de azúcar se ligan covalentemente para formar uno o más macrociclos. Por consiguiente, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno como se describen en la presente no contienen ninguna cantidad de ciclodextrina, como α -, β - o γ -ciclodextrinas.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno que consisten en ibuprofeno, un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para administración (por ejemplo, disolución, masticación) en una cavidad oral de un sujeto y un tampón. En algunas instancias, la presente invención proporciona composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno que consisten en ibuprofeno, un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para disolución en una cavidad oral de un sujeto, un diluyente, un lubricante, uno o más agentes acidificantes, un agente saborizante, un aglutinante, uno o más endulzantes y un tampón. La presente invención reivindicada proporciona composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno que consisten en ibuprofeno, un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para desintegración (por ejemplo, masticación) en una cavidad oral de un sujeto, un diluyente, un disgregante, un lubricante, uno o más agentes acidificantes, un agente saborizante, un aglutinante, uno o más endulzantes y un tampón.

30 Las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de la invención también pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como parte de una composición farmacéutica. Los excipientes pueden incluir, pero sin limitación, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y cualquiera de sus combinaciones. Las sales inorgánicas pueden incluir, pero sin limitación, citrato, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y cualquiera de sus combinaciones.

35 En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de la invención también pueden incluir un agente antimicrobiano para prevenir o demorar el crecimiento microbiano como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencilico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, timersol y cualquiera de sus combinaciones.

También se pueden emplear uno o más antioxidantes. Los antioxidantes, que pueden reducir o prevenir la oxidación y, así, el deterioro de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno, pueden incluir, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio y cualquiera de sus combinaciones.

40 También se pueden incluir uno o más tensioactivos en composiciones de la invención. Por ejemplo, los tensioactivos apropiados pueden incluir, pero sin limitación, polisorbato, como "Tween 20" y "Tween 80" y pluronics como F68 y F88 (BASF, Mount Olive, New Jersey); ésteres de sorbitano; lípidos, como fosfolípidos como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (a pesar de que no está preferentemente en forma liposomal), ácidos grasos y ésteres grasos; esteroides como colesterol; agentes quelantes como EDTA.

45 La presencia de cualquier excipiente individual en la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral variará según la naturaleza y la función del excipiente y las necesidades particulares de la composición en diferentes formas sólidas de dosificación oral. Normalmente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina por medio de experimentación de rutina, es decir, preparando composiciones que contienen distintas cantidades del excipiente (variando de baja a alta), examinando la estabilidad, la eficacia de enmascaramiento del sabor irritante y otros parámetros y luego determinando el intervalo en el que se logra un rendimiento óptimo sin significativos efectos adversos.

Métodos para preparar una dosis oral sólida organolépticamente aceptable

COMPOSICIÓN DE IBUPROFENO

55 Como se sintetizó con anterioridad, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno reivindicadas de interés son composiciones organolépticamente aceptables que tienen ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico formulados para administrar (por ejemplo, disolución, masticación) en una cavidad oral de un sujeto. Los aspectos de la invención también incluyen métodos para preparar las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables objeto. En determinadas realizaciones, los métodos para preparar las composiciones

sólidas de dosificación oral de ibuprofeno reivindicadas se pueden caracterizar por medio de un primer proceso de producción de un granulado intermediario de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, que incluye el agente activo (es decir, ibuprofeno) y un copolímero de ácido metacrílico y luego un segundo proceso de producción de la composición sólida de dosificación oral final organolépticamente aceptable a partir del granulado intermedio de ibuprofeno. En determinadas realizaciones, los métodos para preparar composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de interés incluyen la mezcla de ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; granulación de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con agua para producir un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; secado del granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; molido del granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; mezcla de la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante; y compresión de la mezcla para producir una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico organolépticamente aceptable como se reivindica.

En otras realizaciones más, los métodos para preparar las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno reivindicadas incluyen la mezcla de ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y el granulado (por ejemplo, con agua) de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir un granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico que incluye una matriz que tiene complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno. En estas realizaciones, los complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno se pueden formar durante el proceso de granulación y son resistentes a las fuerzas de cizallamiento o desintegración durante la granulación, secado, tableteado por compresión. En determinadas instancias, los métodos incluyen la granulación (por ejemplo, con agua) de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir un granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico que tiene una matriz que incluye complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno como nanopartículas.

En los métodos de la invención reivindicada, una cantidad de ibuprofeno, uno o más copolímeros de ácido metacrílico y un tampón se mezclan para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. La composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede mezclar por medio de cualquier protocolo conveniente de mezcla como, pero sin limitación, mezcladores planetarios, mezcladores Patterson-Kelley, mezcladores manuales, mezcladores verticales, mezcladores en línea, mezcladores de líquidos y polvos, mezcladores de lotes, amasadores, unidades de agitación, impulsores, mezcladores de hidrolámina, aireadores, entre otros protocolos de mezcla.

En algunas realizaciones, todos los componentes de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico (es decir, ibuprofeno, copolímero de ácido metacrílico y tampón) se añaden al mezclador de modo simultáneo. En otras realizaciones, cada componente se puede añadir al mezclador de modo secuencial. En determinadas realizaciones, cada componente se puede añadir al mezclador en un orden específico. Por ejemplo, en determinadas instancias, los métodos incluyen la adición de los componentes de la composición de ibuprofeno-ácido metacrílico al mezclador en el orden: 1) una mitad de la cantidad del copolímero de ácido metacrílico; 2) el tampón; 3) el ibuprofeno y 4) la mitad restante de la cantidad de copolímero de ácido metacrílico. En algunas realizaciones, uno o más componentes se pueden mezclar de modo concurrente mientras se añade al mezclador.

En otras realizaciones, todos los componentes se añaden primero al mezclador y luego se mezcla toda la composición.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula de cada uno del ibuprofeno, el copolímero de ácido metacrílico reivindicado y el tampón se puede reducir antes de mezclar los componentes. El tamaño de partícula se puede reducir por cualquier protocolo conveniente y puede incluir, pero sin limitación, rompedores de grumos, molinos de martillo, molinos finos, molinos clasificadores o tamices, entre otros protocolos de reducción del tamaño de partícula. En determinadas realizaciones, para reducir el tamaño de partícula, cada componente se pasa a través de una malla.

Según el tamaño de partícula deseado, la malla puede variar. En algunas realizaciones, la malla es una malla de 2 o inferior, como una malla de 4 o inferior, como una malla de 10 o inferior, como una malla de 20 o inferior, como una malla de 30 o inferior, como una malla de 40 o inferior y que incluye una malla de 60 o inferior. Por ejemplo, cada componente se puede pasar a través de una malla de 20 antes de la adición al mezclador. En determinadas realizaciones, los métodos incluyen pasar los componentes de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico a través de una malla de 20 en el orden: 1) una mitad de la cantidad del copolímero de ácido metacrílico; 2) el tampón; 3) el ibuprofeno y 4) la mitad restante de la cantidad de copolímero de ácido metacrílico.

En realizaciones de la invención, la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se mezcla durante una cantidad de tiempo suficiente para incorporar cada componente y para producir una mezcla homogénea. Por ejemplo, el copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede mezclar durante 1 minuto o más, como 2 minutos o más, como 3 minutos o más, como 5 minutos o más, como 10 minutos o más y que incluye 15 minutos o más.

Después de mezclar la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico de manera suficiente, la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se granula. La expresión granulado se usa en su sentido

convencional para referirse al proceso de formación de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico en gránulos. En otras palabras, las partículas de polvo de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se aglomeran o se dejan adherir entre sí para formar entidades multiparticuladas más grandes como gránulos y también pueden incluir pelletización o esferonización. La composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede granular por medio de granulación por vía húmeda o seca.

En determinadas realizaciones, la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se granula en gránulos de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico por granulación por vía húmeda. En estas realizaciones, el agua con pH ajustado se añade a la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para granular la composición en un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. Durante la granulación por vía húmeda, el agua con pH ajustado se puede añadir a la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico a una tasa que varía de 10 a 50 g por minuto, como de 10 a 40 g por minuto, como de 10 a 30 g por minuto y que incluye de 15 a 20 g por minuto. Por agua con pH ajustado se entiende que el pH del agua añadida para granular la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se incrementa o se reduce, según se desea. En algunas realizaciones, el pH del agua se ajusta para tener un pH que varía de 7 a 8, como de 7,1 a 7,9, como de 7,2 a 7,8 y que incluye un pH de 7,3 a 7,7. En determinadas realizaciones, el pH del agua añadida para granular la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se ajusta para tener un pH que varía de 7,3 a 7,5. El pH del agua se puede ajustar usando cualquier protocolo conveniente. En algunas realizaciones, el pH se reduce por adición de un ácido (por ejemplo, HCl). En otras realizaciones, el pH se incrementa por adición de una base (por ejemplo, NaOH). En determinadas realizaciones, el pH del agua se puede ajustar por adición de un tampón al agua, como por adición de una cantidad de citrato de sodio dihidratado.

La tasa de granulación puede variar de 10 a 50 g por minuto, como de 10 a 40 g por minuto, como de 10 a 30 g por minuto y que incluye de 15 a 25 g por minuto. En determinadas realizaciones, la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se granula a una tasa de 15 a 20 g por minuto.

En algunas realizaciones, después de la granulación por vía húmeda de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, el granulado húmedo se pasa a través de una malla. Según el tamaño de partícula del granulado deseado, la malla puede variar. En algunas realizaciones, la malla es una malla de 2 o inferior, como una malla de 4 o inferior, como una malla de 10 o inferior, como una malla de 20 o inferior, como una malla de 30 o inferior, como una malla de 40 o inferior y que incluye una malla de 60 o inferior. En determinadas realizaciones, el granulado del copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se pasa a través de una malla de 10 después de la granulación.

Cuando la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se granula por vía húmeda, los métodos también incluyen secar el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. El granulado húmedo se puede secar usando cualquier protocolo conveniente. Por ejemplo, el secado también se puede lograr por secado por pulverización del granulado húmedo, donde el agua se remueve por una corriente gaseosa a una temperatura elevada. En determinadas instancias, el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se seca al aire por soplado de aire (por ejemplo, temperatura ambiente o aire caliente) sobre el granulado húmedo. En estas instancias, la temperatura empleada durante el secado con aire puede variar, siempre que la temperatura sea suficiente para secar la granulación por vía húmeda sin alterar o dañar los gránulos. Por ejemplo, la temperatura puede variar de 40 °C a 70 °C, como de 45 °C a 65 °C, como de 50 °C a 60 °C y que incluye de 50 °C a 55 °C.

En algunas realizaciones, el granulado húmedo se seca al aire hasta que el granulado alcanzara una consistencia deseada, como cuando el granulado contiene 5% de agua o menos, como 4% de agua o menos, como 3% de agua o menos e incluido hasta que la granulación contenga 2% de agua o menos. En otras realizaciones, el granulado húmedo se seca con aire hasta que el granulado alcance un umbral predeterminado en un análisis de pérdida por secado (LOD). Por ejemplo, el granulado húmedo se puede secar con aire hasta que el granulado alcance un 5% de LOD o menos, como 4% de LOD o menos, como 3% de LOD o menos y que incluye 2% de LOD o menos.

Después de secar el granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, el granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se muele para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. Por molienda se entiende trituración u otro tipo de procesamiento del granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para reducir el tamaño de partícula del granulado seco. El granulado se puede moler por medio de cualquier protocolo de molienda conveniente, por ejemplo, impulsores redondos, impulsores de flujo axial, impulsores de flujo radial, molino de bolas, molino de barras, molino autógeno, molino de guijarros, rodillos de molienda, molinos Buhrstone, molino semiautógeno, molino vibratorio o molino de rodillos, entre otros protocolos. Según la densidad y el tamaño de los gránulos deseados, el granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede moler a cualquier tasa apropiada, según se desea.

En algunas realizaciones, el granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se muele concurrentemente a través de una malla. Según el tamaño de partícula de los gránulos deseados, la malla puede ser una malla de 2 o inferior, como una malla de 4 o inferior, como una malla de 10 o inferior, como una malla de 20 o inferior, como una malla de 30 o inferior, como a 40 malla o inferior y que incluye a 60 malla o inferior. En determinadas instancias, el granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se muele concurrentemente a través de una malla de 20. En otras realizaciones, el granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se pasa a través de una malla después de moler el granulado.

En algunas realizaciones, la composición granulada intermedia de ibuprofeno-ácido metacrílico (es decir, el granulado molido de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico) se mezcla con uno o más de un diluyente, disgregante, aglutinante, lubricante, agente acidificante, endulzante y un agente saborizante para producir un precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. La composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede mezclar con uno o más de un diluyente, disgregante, aglutinante, lubricante, agente acidificante, endulzante y un agente saborizante por cualquier protocolo de mezcla conveniente como, pero sin limitación, mezcladores planetarios, mezclador de Patterson-Kelley, mezcladores manuales, mezcladores verticales, mezcladores en línea, mezcladores de polvos y líquidos, mezcladores de lotes, amasadoras, unidades de agitación, impulsores, mezcladores de hidrolámina, aireadores, entre otros protocolos de mezcla.

En algunas realizaciones, todos los componentes (es decir, composición intermedia de ibuprofeno y uno o más de un diluyente, disgregante, aglutinante, lubricante, agente acidificante, endulzante y un agente saborizante) se añaden al mezclador de modo simultáneo. En otras realizaciones, cada componente se añade al mezclador de modo secuencial.

En determinadas realizaciones, cada componente se puede añadir al mezclador en un orden específico. Por ejemplo, en determinadas instancias, los métodos incluyen la adición de los componentes al mezclador en el orden: 1) una mitad de la cantidad de un diluyente; 2) la composición intermedia de ibuprofeno (es decir, el granulado molido de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico); 3) un agente saborizante; 4) un endulzante; 5) un agente acidificante; 6) un aglutinante; y 7) la mitad restante de la cantidad de diluyente. En otras instancias, los métodos incluyen la adición de los componentes al mezclador en el orden: 1) una mitad de la cantidad de un diluyente; 2) la composición intermedia de ibuprofeno (es decir, el granulado molido de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico); 3) un agente saborizante; 4) un endulzante; 5) un agente acidificante; 6) un aglutinante; 7) un disgregante; y 8) la mitad restante de la cantidad de diluyente. Cuando los componentes se añaden secuencialmente, los componentes se pueden mezclar concurrentemente mientras se añade al mezclador. En otras realizaciones, todos los componentes se añaden primero al mezclador y luego se mezcla toda la composición.

En algunas realizaciones, antes de añadir al mezclador, cada componente se pasa a través de una malla. La malla puede ser cualquier malla conveniente suficiente para reducir el tamaño granular de cada componente, según se desea. En algunas realizaciones, la malla es una malla de 2 o inferior, como una malla de 4 o inferior, como una malla de 10 o inferior, como una malla de 20 o inferior, como una malla de 30 o inferior, como una malla de 40 o inferior y que incluye una malla de 60 o inferior. Por ejemplo, cada componente se puede pasar a través de una malla de 20 antes de añadir al mezclador. En determinadas realizaciones, los métodos incluyen pasar los componentes a través de una malla de 20 en el orden: 1) una mitad de la cantidad de un diluyente; 2) la composición intermedia de ibuprofeno (es decir, el granulado molido de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico); 3) un agente saborizante; 4) un endulzante; 5) un agente acidificante; 6) un aglutinante; y 7) la mitad restante de la cantidad de diluyente. En otras realizaciones, los métodos incluyen pasar los componentes a través de una malla de 20 en el orden: 1) una mitad de la cantidad de un diluyente; 2) la composición intermedia de ibuprofeno (es decir, el granulado molido de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico); 3) un agente saborizante; 4) un endulzante; 5) un agente acidificante; 6) un aglutinante; 7) un disgregante y 8) la mitad restante de la cantidad de diluyente.

En realizaciones de la invención, el precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se mezcla durante una cantidad de tiempo suficiente para incorporar cada componente y para producir una mezcla homogénea. En algunas instancias, el precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se mezcla durante 1 minuto o más, como 2 minutos o más, como 3 minutos o más, como 5 minutos o más y que incluye 10 minutos o más.

En determinadas realizaciones, un lubricante se puede añadir al precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. En algunas instancias, el lubricante se añade al precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico después de mezclar los componentes como se describió con anterioridad. En otras instancias, el lubricante se añade concurrentemente mientras se mezclan los componentes como se describió con anterioridad. Por ejemplo, en determinadas instancias, un lubricante se pasa a través de una malla (por ejemplo, una malla de 40) en la mezcla del precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y se mezcla durante un tiempo adicional, como 5 minutos o más, como 10 minutos o más y que incluye 15 minutos o más.

Después de incorporar todos los componentes deseados, las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas objeto de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico organolépticamente aceptables se pueden producir a partir del precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico por medio de cualquier protocolo de compresión de polvos conveniente, como por compresión de tabletas, pelletización, entre otros. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés se producen por compresión del precursor de la composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico de modo suficiente para producir un comprimido que tiene una dureza que va de 2 a 25 kP (kilopond) por cm^2 , como 3 a 22 kP por cm^2 , como 5 a 20 kP por cm^2 , como 5 a 15 kP por cm^2 , como 5 a 12 kP por cm^2 y que incluye 5 a 10 kP por cm^2 . La dureza de las composiciones comprimidas sólidas de dosificación oral de ibuprofeno que se puede determinar usando cualquier protocolo conveniente, incluyen, pero sin limitación, un sensor de dureza Monsanto, sensor de dureza Strong-Cobb, sensor de dureza VarianVK, sensor de dureza Pfizer, sensor de dureza Erwecka o sensor de dureza

Schleuniger, entre otros sensores de dureza. Cuando las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se formulan como un comprimido masticable, la composición se puede comprimir para tener una dureza que se fragmenta y se descompone fácilmente por masticación o molienda. Según la cantidad de disgregante presente, el tamaño del comprimido y la fisiología del sujeto (por ejemplo, niño o persona con dientes cariados), las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico formuladas como comprimidos masticables tienen una dureza que fácilmente se fragmenta durante la masticación y es segura de modo tal que el sujeto no experimente efectos adversos en los dientes o las encías durante la masticación.

Del mismo modo, cuando las composiciones sólidas de dosificación oral reivindicadas de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se formulan como un comprimido de desintegración oral, la composición se puede comprimir para tener una dureza que fácilmente se fragmenta y se descompone en presencia de poca o ninguna masticación. Según la cantidad de disgregante presente, el tamaño del comprimido y la fisiología del sujeto, las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico formuladas como comprimidos de desintegración oral tienen una dureza que fácilmente se fragmenta y se descompone cuando se colocan en la cavidad oral.

Las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno objeto organolépticamente aceptables se pueden comprimir en cualquier tamaño deseado, por ejemplo, que va de 100 a 1000 mg de comprimidos como 250 a 950 mg de comprimidos, como 300 a 900 mg de comprimidos, como de 350 a 850 mg de comprimidos, como de 400 a 800 mg de comprimidos, como de 450 a 750 mg de comprimidos y que incluye comprimidos que van de 760 a 840 mg.

Las propiedades de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se pueden caracterizar en cualquier fase durante los métodos de la invención. La expresión caracterizante se usa para referirse al análisis de una o más de las propiedades y/o componentes de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. Caracterizante puede incluir, pero sin limitación, determinante de la composición orgánica, contenido bacteriano, pH, propiedades físicas (por ejemplo, densidad del granulado, contenido de agua), ensayo del contenido (API), propiedades espectroscópicas, distribución del tamaño de partícula y composición de las impurezas (metales de trazas, sustancias relacionadas, etc.). Los métodos para analizar las composiciones de la invención pueden incluir, pero sin limitación, el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y analizadores de la humedad.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen el control de cada una de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico en todo el método para preparar las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables objeto. En algunas realizaciones, el control incluye recopilar los datos en tiempo real (por ejemplo, pH, ensayo del contenido, contenido de humedad), como el empleo de un detector para controlar cada composición. En otras realizaciones, el control incluye la caracterización de cada composición a intervalos regulares, como cada 1 minuto, cada 5 minutos, cada 10 minutos, cada 30 minutos, cada 60 minutos o algún otro intervalo. En otras realizaciones más, los métodos incluyen la caracterización de cada composición cuando se completa cada etapa.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención también incluyen la evaluación de las propiedades de la composición caracterizada. Por "evaluación" se entiende que un ser humano (ya sea solo o con la asistencia de un ordenador, si se usa un proceso automatizado por ordenador inicialmente configurado bajo la dirección humana), evalúa la composición determinada y determina si la composición es apropiada o inapropiada para continuar en la siguiente etapa de procesamiento. Si después de evaluar que la composición determinada es apropiada, cada composición puede proceder en la siguiente etapa sin ulteriores ajustes. En otras palabras, los métodos de estas realizaciones incluyen una etapa de evaluación de la composición determinada para identificar cualquier ajuste deseado. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, se puede desear reducir luego el tamaño de partícula de la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico antes de añadir uno o más de diluyente, disgregante aglutinante, lubricante, agente acidificante, endulzante y un agente saborizante. En otras realizaciones, puede ser deseado producir una granulación más homogénea por vía húmeda antes de secar.

Los aspectos de la invención también incluyen composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptable reivindicadas producidas por el proceso de preparación de una composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptable como se describe en detalla con anterioridad. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés pueden incluir composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables producidas por el método de producción en primer lugar de una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, seguido por la incorporación de excipientes farmacéuticamente aceptables con la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico.

En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés incluyen composiciones producidas por el método de mezcla de ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; granulada de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con agua para producir un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; secado del granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; molido del granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; mezcla de la composición granulada de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con uno o más de un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante para producir un precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y compresión del precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico organolépticamente aceptable.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones sólidas de dosificación oral donde la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se produce por mezcla en el orden: 1) una mitad de la cantidad de el copolímero de ácido metacrílico; 2) el tampón; 3) el ibuprofeno y 4) la mitad restante de la cantidad de copolímero de ácido metacrílico. En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones en las que el granulado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se produce por granulada por vía húmeda usando agua con pH ajustado. En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones en las que una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se produce por molienda del granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. En otras realizaciones más, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones en las que el precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se produce por mezcla de la composición granulada intermedia de ibuprofeno con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En estas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones en las que los excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan con la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico en el orden: 1) un diluyente; 2) granulado intermediario de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; 3) agente saborizante; 4) endulzante; 5) agente acidificante; 6) aglutinante y 7) lubricante. En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables de interés pueden incluir composiciones en las que los excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan con la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico en el orden: 1) un diluyente; 2) granulado intermediario de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; 3) agente saborizante; 4) endulzante; 5) agente acidificante; 6) aglutinante; 7) disgregante y 8) lubricante.

Métodos para usar una composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable de ibuprofeno reivindicada

Como se resumió con anterioridad, los aspectos de la invención también incluyen métodos para tratar dolor oral-esofágico por administración de una composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno a un sujeto. La expresión oral-esofágico se usa en su sentido convencional para referirse a las estructuras anatómicas de la boca y la garganta, incluyendo la cavidad nasal. Como tales, el dolor oral-esofágico pueden incluir dolor o inflamación que se origina en la cavidad bucal, la cavidad sublingual, la cavidad nasal, el paladar superior, el paladar inferior, las encías, los labios, las mandíbulas, la lengua, el esófago, la laringe, la faringe, la epiglotis, las amígdalas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos del cuello. En determinadas realizaciones, los métodos de la presente invención incluyen tratar un sujeto con dolor en la laringofaringe (es decir, dolor de garganta).

Al describir los métodos de la presente invención, por "sujeto" se entiende la persona o el organismo a los que se aplica la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral y se mantiene en contacto. Como tales, los sujetos de la invención pueden incluir, pero sin limitación, mamíferos, por ejemplo, seres humanos y otros primates, como chimpancés y otras especies de simios y monos; y similares, donde, en determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser uno que fue diagnosticado por tener una condición de dolor oral-esofágico (por ejemplo, dolor de garganta), donde el sujeto puede ser uno que fue diagnosticado por un profesional del cuidado de la salud por tener la condición.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico objeto reivindicadas se administran a un sujeto para tratar dolor oral-esofágico. Por tratamiento de dolor oral-esofágico se entiende que la administración de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral a un sujeto puede reducir la cantidad de dolor oral-esofágico informado por el sujeto en comparación con el dolor informado cuando no se trató. En determinadas realizaciones, el tratamiento de dolor oral-esofágico incluye inhibir por completo, terminar el dolor de modo tal que el sujeto ya no informe ninguna molestia de dolor oral-esofágico. Como tal, el tratamiento de dolor oral-esofágico como se describe en la presente incluye tanto curación como control del dolor. En determinadas realizaciones, el dolor oral-esofágico se mide en una escala de puntaje de dolor de 1-5, donde un puntaje de dolor oral-esofágico de 1 es la ausencia de dolor y un puntaje de dolor oral-esofágico de 5 es un dolor insoportable. En estas realizaciones, un puntaje de dolor de 1 es la ausencia completa

de dolor, un puntaje de dolor de 2 es dolor menor a leve, un puntaje de dolor de 3 es dolor moderado, un puntaje de dolor de 4 es dolor severo y un puntaje de dolor de 5 es dolor insoportable. Cuando la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral de la invención se administra a un sujeto, el dolor oral-esofágico se puede reducir por 1 puntaje de dolor o más, como 2 puntajes de dolor o más, como 3 puntajes de dolor o más y que incluye 4 puntajes de dolor o más. Por ejemplo, la administración de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico sólida de dosificación oral de la invención puede reducir el dolor oral-esofágico de un puntaje de dolor de 5 hasta un puntaje de dolor de 4 o menos, como un puntaje de dolor de 3 o menos, como un puntaje de dolor de 2 o menos y que incluye la reducción del dolor oral-esofágico de un puntaje de dolor de 5 a un puntaje de dolor de 1.

El dolor oral-esofágico se puede determinar por medio de cualquier protocolo conveniente como, por ejemplo, por diagnóstico de un profesional del cuidado de la salud o por autoinforme del sujeto.

En la práctica de los métodos de la presente invención, una o más composiciones sólidas de dosificación oral que tienen ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico (como se describe en detalle más abajo) se colocan (ya sea por el sujeto propiamente dicho o un cuidador) en una cavidad oral del sujeto y se mantienen en la cavidad oral del sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para tratar al sujeto por dolor oral-esofágico. Por cavidad oral se entiende una región dentro de la boca del sujeto y puede incluir, pero sin limitación, la cavidad bucal, la cavidad sublingual, el paladar superior, a lo largo de las encías, cerca de la garganta y sobre la parte superior de la lengua del sujeto.

Según el tipo de dolencia, la fisiología del sujeto y el tipo de composición sólida de dosificación oral, el suministro de ibuprofeno al sujeto puede ser local o sistémico. En determinadas realizaciones, los métodos incluyen el tratamiento local del dolor oral-esofágico. La expresión "local" se usa en la presente en su sentido convencional para referirse al suministro directo de ibuprofeno a un sitio que está en o cerca del sitio de administración de la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, en determinadas instancias, los métodos incluyen colocar uno o más de las composiciones sólidas de dosificación oral objeto en una cavidad oral del sujeto y mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver la composición y suministrar localmente el ibuprofeno en el sitio del dolor oral-esofágico. Como se analizó con anterioridad, según el tipo de composición sólida de dosificación oral y el efecto terapéutico deseado, el suministro local de ibuprofeno puede ser un suministro local sostenido o un suministro local incremental. Por ejemplo, el suministro local de ibuprofeno puede ser constante y continuo, de modo tal que el suministro de ibuprofeno se produzca en todo el tiempo en que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral, como durante el curso de 5 minutos o más, como 10 minutos o más, como 15 minutos o más y que incluye 20 minutos o más. En otras instancias, el suministro local de ibuprofeno se puede proporcionar incrementalmente de modo tal que el ibuprofeno se suministre localmente en el sitio del dolor oral-esofágico en momentos discretos, mientras que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral. Por ejemplo, cuando la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver la composición, el ibuprofeno se puede suministrar en momentos específicos mientras que la composición sólida de dosificación oral se disuelve. Según la tasa de disolución de la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral (por ejemplo, debido a la fisiología del sujeto o el método de disolución como chupado de la composición), el ibuprofeno se puede suministrar localmente cada 1 minuto mientras que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral, como cada 2 minutos, como cada 5 minutos y que incluye cada 10 minutos, mientras que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral. En otras realizaciones, el ibuprofeno se puede suministrar a la cavidad oral después de disolver ciertos porcentajes de la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, el ibuprofeno se puede suministrar después de disolver cada 10% de la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral, como cada 15% de la composición sólida de dosificación oral, como cada 20% de la composición sólida de dosificación oral, como cada 25% de la composición sólida de dosificación oral, como cada 30% de la composición sólida de dosificación oral y que incluye después de cada 33% o de la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral.

En otras realizaciones, los métodos incluyen la administración sistémica de ibuprofeno al sujeto. La expresión "sistémico" se usa en la presente en su sentido convencional para referirse a la absorción intestinal del ibuprofeno seguido por circulación sanguínea sistémica para suministrar el ibuprofeno al sujeto. Por ejemplo, los métodos pueden incluir la colocación de una o más de las composiciones sólidas de dosificación oral de interés en la cavidad oral de un sujeto y la desintegración de la composición sólida de dosificación oral (por ejemplo, masticación) que resulta en la absorción intestinal del ibuprofeno y el suministro del ibuprofeno al sujeto por la circulación sanguínea sistémica.

En realizaciones de la invención, los métodos incluyen mantener las composiciones sólidas de dosificación oral objeto en una cavidad oral de un sujeto durante una cantidad de tiempo predeterminada para suministrar ibuprofeno al sujeto. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de interés se mantienen en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver la composición sólida de dosificación oral. En otras realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral objeto se administran en una cavidad oral de un sujeto y se desintegran en la cavidad oral por masticación (por ejemplo, comprimidos masticables) o por desintegración sin masticación (por ejemplo, comprimidos de desintegración oral). La cantidad de tiempo durante el cual las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de interés se mantienen dentro de la cavidad oral puede variar según la técnica de administración (por ejemplo, disolución, masticación, etc.), tipo de dolencia, tamaño de la composición sólida de dosificación oral, cantidad de dosis, fisiología del sujeto y posición dentro de la cavidad oral. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno se mantienen en la cavidad oral

durante 15 minutos o más y que incluye 20 minutos o más. Por ejemplo, cuando las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico objeto se disuelven en la cavidad oral, la composición se puede mantener en la cavidad oral durante 15 minutos o más y que incluye 20 minutos o más.

5 Como tales, los métodos de la invención pueden incluir disolución de la composición, masticación o trituración de la composición (es decir, masticación) usando los dientes o las encías o una combinación de disolución y masticación. En determinadas realizaciones, los métodos incluyen chupar la composición para disolver la composición en la cavidad oral del sujeto. Como se describió con anterioridad, las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico reivindicadas de la invención pueden incluir comprimidos, tabletas, tabletas, comprimidos masticables o comprimidos de desintegración oral. Como tales, el método de administración en la cavidad oral dependerá del tipo particular de composición sólida de dosificación oral administrada al sujeto. Por ejemplo, cuando un comprimido masticable se administra al sujeto, la composición sólida de dosificación oral se desintegrará en la cavidad oral por masticación. Cuando una tableta o pastilla se administra al sujeto, la composición sólida de dosificación oral se disolverá en la cavidad oral.

15 La totalidad o parte de la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede disolver o desintegrar en la cavidad oral. Por ejemplo, 5% o más de la composición se puede disolver o desintegrar, como 10% o más, como 25% o más, como 50% o más, como 75% o más, como 90% o más, como 95% o más como 99% o más, incluyendo toda la composición sólida de dosificación oral.

20 Según el tamaño de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno, la fisiología del sujeto y el efecto terapéutico deseado, la cantidad de tiempo en que la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral durante 15 minutos o más, como 20 minutos o más, como 30 minutos o más y que incluye 60 minutos o más.

25 En determinadas realizaciones, la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno reivindicada se mantiene en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para liberar una cantidad predeterminada de ibuprofeno a partir de la composición sólida de dosificación oral. Por ejemplo, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede mantener en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para liberar el 5% o más del ibuprofeno, como el 10% o más, como el 25% o más, como el 50% o más, como el 75% o más, como el 90% o más, como el 95% o más y que incluye mantener la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para liberar el 99% o más del ibuprofeno. En determinadas instancias, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral hasta liberar el 100% del ibuprofeno.

30 En otras realizaciones, la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno reivindicada se mantiene en la cavidad oral del sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para suministrar una dosis deseada de ibuprofeno al sujeto. Por ejemplo, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede mantener en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para suministrar 5 mg o más de ibuprofeno al sujeto, como 10 mg o más, como 20 mg o más, como 40 mg o más, como 100 mg o más, como 150 mg o más, como 200 mg o más, como 300 mg o más y que incluye mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para suministrar 400 mg o más de ibuprofeno al sujeto.

35 En otras realizaciones, la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno reivindicada se mantiene dentro de la cavidad oral del sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para proporcionar un efecto terapéutico particular (por ejemplo, reducción del dolor oral-esofágico) al sujeto por el ibuprofeno. Por ejemplo, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede mantener en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para reducir el dolor oral-esofágico según se informa por el sujeto por 1 puntaje de dolor o more, como 2 puntajes de dolor o más, como 3 puntajes de dolor o más y que incluye 4 puntajes de dolor o más en una escala de puntaje de dolor como se describió con anterioridad. Por ejemplo, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede mantener en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para reducir el dolor oral-esofágico según se informa por el sujeto a partir de un puntaje de dolor de 5 a un puntaje de dolor de 4 o menos, como un puntaje de dolor de 3 o menos, como un puntaje de dolor de 2 o menos y que incluye reducir el dolor oral-esofágico de un puntaje de dolor de 5 a un puntaje de dolor de 1.

40 En otras realizaciones más, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver una cantidad predeterminada de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno. Por ejemplo, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se puede mantener en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver el 5% o más de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno, como el 10% o más, como el 25% o más, como el 50% o más, como el 75% o más, como el 90% o más, como el 95% o más y que incluye mantener la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver el 99% o más de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno. En determinadas instancias, la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral durante una cantidad de tiempo suficiente para disolver el 100% de la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno.

55 En la práctica de los métodos de la invención, los protocolos para tratar el dolor oral-esofágico en un sujeto puede variar como, por ejemplo, por edad, peso, gravedad del dolor, la salud general del sujeto, así como la concentración particular del ibuprofeno administrado. En realizaciones de la invención, la dosificación de ibuprofeno suministrada por

administración oral puede variar, en algunas instancias, de 5 mg a 800 mg. Como tales, según la fisiología del sujeto, así como el efecto terapéutico deseado, la dosificación de ibuprofeno proporcionada por métodos de la invención puede variar de 5 a 800 mg, como de 10 a aproximadamente 500 mg, como de 20 a 400 mg, como de 25 a 350 mg, como de 30 a 300 mg, como de 40 a 250 mg y que incluye de 40 a 200 mg.

5 En consecuencia, la dosificación de composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno de interés puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a 25 mg/kg por día, como de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg por día, como de 0,1 mg/kg a 18 mg/kg por día, como de 0,1 mg/kg a 15 mg/kg por día, como de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg por día y que incluye de 0,1 mg/kg a 5 mg/kg por día. En otras realizaciones, la dosificación puede variar de 0,1 a 6,5 mg/kg cuatro veces por día (QID), como de 0,1 a 5 mg/kg QID, como de 0,1 mg/kg a 4 mg/kg QID. En otras realizaciones, la dosis puede variar de 0,01 mg/kg a 8,5 mg/kg tres veces por día (TID), como de 0,1 mg/kg a 6 mg/kg TID, como de 0,1 mg/kg a 5 mg/kg TID y que incluye de 0,1 mg/kg a 4 mg/kg TID. En otras realizaciones más, la dosis oral puede variar de 0,1 mg/kg a 13 mg/kg dos veces por día (BID), como de 0,1 mg/kg a 12 mg/kg BID, como de 5 mg/kg a 10 mg/kg BID, incluyendo de 0,1 mg/kg a 8 mg/kg BID. La cantidad de compuesto administrado dependerá de la fisiología del sujeto, la absorción de ibuprofeno por el sujeto, así como la magnitud del efecto terapéutico deseado. Los programas de dosificación pueden incluir, pero sin limitación, la administración cinco veces por día, cuatro veces por día, tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, tres veces por semana, dos veces por semana, una vez por semana, dos veces por mes, una vez por mes y cualquier combinación de ellos.

En algunas realizaciones, el dolor oral-esofágico puede ser una condición crónica (por ejemplo, cáncer) que requiere los métodos y las composiciones objeto en múltiples dosis durante un período extendido. Alternativamente, los métodos y las composiciones de la invención se pueden administrar para tratar una condición aguda (por ejemplo, dolor de garganta de un resfriado o tonsilitis) en dosis simples o múltiples durante un período relativamente corto, por ejemplo, una a dos semanas.

En la práctica de las realizaciones de la invención, uno o más ciclos de tratamiento terapéuticamente eficaces se pueden administrar a un sujeto. Por "ciclo de tratamiento terapéuticamente eficaz" se entiende un ciclo de tratamiento que, cuando se administra, produce la respuesta terapéutica deseada (es decir, reducción del dolor oral-esofágico) con respecto al tratamiento. Por ejemplo, uno o más ciclos de tratamiento terapéuticamente eficaces pueden ser necesarios para reducir el dolor oral-esofágico a un nivel manejable, como por reducción del dolor oral-esofágico según se informa por el sujeto por 1 puntaje de dolor o más, como 2 puntajes de dolor o más, como 3 puntajes de dolor o más y que incluye 4 puntajes de dolor o más en una escala de puntaje de dolor como se describió con anterioridad. Por ejemplo, uno o más ciclos de tratamiento terapéuticamente eficaces pueden ser necesarios para reducir el dolor oral-esofágico de un puntaje de dolor de 5 a un puntaje de dolor de 4 o menos, como un puntaje de dolor de 3 o menos, como un puntaje de dolor de 2 o menos y que incluye la reducción del dolor oral-esofágico de un puntaje de dolor de 5 a un puntaje de dolor de 1.

En algunas realizaciones, los sujetos tratados por los métodos de la invención exhiben una respuesta terapéutica positiva. Por "respuesta terapéutica positiva" se entiende que el sujeto exhibe una reducción del dolor oral-esofágico. Por ejemplo, un sujeto que exhibe una respuesta terapéutica positiva a los métodos proporcionados por la invención pueden incluir, pero sin limitación, respuestas al dolor reducido según se informa por el sujeto, inflamación reducida, irritabilidad reducida o una combinación de ellos.

En determinadas realizaciones, los regímenes de tratamiento pueden incluir intervalos de dosis múltiples. Un intervalo de dosificación es una administración simple de la composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno objeto, comenzando con la colocación de la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral en una cavidad oral del sujeto y terminando con la remoción de la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral de la cavidad oral o el consumo completo de la composición de ibuprofeno en la cavidad oral. Por "intervalos de dosis múltiples" se entiende más de una composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno que se administra al sujeto de una manera secuencial. Como tales, una primera composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno se remueve o se consume por completo en la cavidad oral del sujeto y una nueva composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno se reposiciona en la cavidad oral del sujeto. En la práctica de los métodos de la invención, los regímenes de tratamiento pueden incluir dos o más intervalos de dosis, como tres o más intervalos de dosis, como cuatro o más intervalos de dosis, como cinco o más intervalos de dosis, incluyendo diez o más intervalos de dosis.

La duración entre intervalos de dosis en un régimen de tratamiento de intervalos múltiples puede variar según la fisiología del sujeto o por régimen de tratamiento según se determina por un profesional del cuidado de la salud. En determinadas instancias, la duración entre intervalos de dosis en un régimen de tratamiento de dosis múltiples se puede predeterminar y seguir a intervalos regulares. Como tales, el tiempo entre intervalos de dosis puede variar y puede ser de 0,5 horas o más, como 1 hora o más, como 2 horas o más, como 4 horas o más, como 8 horas o más, como 12 horas o más, como 16 horas o más, como 24 horas o más, como 48 horas o más y que incluye 72 horas o más. En otras instancias, la duración entre intervalos de dosis puede depender de la inflamación según se determina por un profesional del cuidado de la salud durante el tiempo en que la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral no está en contacto con el sujeto entre intervalos de dosis. Por ejemplo, un intervalo de dosis posterior puede comenzar si la inflamación aumenta entre los intervalos de dosis. En otras instancias más, la duración entre intervalos de dosis puede depender de la cantidad de dolor oral-esofágico informada por el sujeto durante el tiempo en que la composición sólida de ibuprofeno de dosificación oral no está en contacto con el sujeto entre intervalos de dosis. Por

ejemplo, un posterior intervalo de dosis puede comenzar cuando el dolor informado alcanza un umbral particular. En estas instancias, un umbral de dolor para aplicar una posterior composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno puede ser cuando el sujeto informa un aumento en 1 puntaje de dolor o más, como 2 puntajes de dolor o más, como 3 puntajes de dolor o más y que incluye 4 puntajes de dolor o más en una escala de puntaje de dolor como se describió con anterioridad. Por ejemplo, un posterior intervalo de dosis puede comenzar cuando el dolor oral-esofágico informado aumenta de un puntaje de dolor de 1 a un puntaje de dolor de 2 o más, como un puntaje de dolor de 3 o más, como un puntaje de dolor de 4 o más y que incluye cuando el dolor oral-esofágico incrementa de un puntaje de dolor de 1 a un puntaje de dolor de 5.

La ubicación en la cavidad oral para administrar posteriores composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno en regímenes de tratamiento de múltiples dosis puede ser igual o diferente de la ubicación en la cavidad oral donde se colocó la composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno previa. Por ejemplo, si una primera composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno se aplica y se mantiene en la cavidad bucal, una o más composiciones de ibuprofeno posteriores se pueden volver a aplicar en la posición en la cavidad bucal. Por otro lado, si una primera composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno se aplicó y se mantuvo en la cavidad bucal, una o más composiciones de ibuprofeno posteriores se pueden volver a aplicar en una posición diferente, como sobre la parte superior de la lengua o por vía sublingual. Las posteriores dosis aplicadas en regímenes de intervalos de dosis múltiples pueden tener la misma cantidad o diferentes cantidades de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. En determinadas instancias, un posterior intervalo de dosis en un régimen de tratamiento puede contener una mayor o menor cantidad de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico que el intervalo de dosis previo. Por ejemplo, la cantidad de composiciones de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede incrementar en posteriores intervalos de dosis por 1 composición sólida de dosificación oral o más, como 2 composiciones sólidas de dosificación oral o más y que incluye 3 composiciones sólidas de dosificación oral o más. Por otro lado, la cantidad de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se puede reducir en posteriores intervalos de dosis, como por 1 composición sólida de dosificación oral o más, como 2 composiciones sólidas de dosificación oral o más y que incluye 3 composiciones sólidas de dosificación oral o más.

En otras instancias, un posterior intervalo de dosis puede contener una formulación diferente de ibuprofeno que el intervalo de dosis previo, como diferentes sabores, agentes acidificantes, endulzantes, etc. como se describió en detalle con anterioridad.

Kits

También se proporcionan kits, donde los kits incluyen al menos uno o varios, por ejemplo, una pluralidad de composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables objeto, como se describió y se reivindicó con anterioridad. En determinadas realizaciones, las composiciones sólidas de dosificación oral objeto en los kits se pueden proporcionar en un envase. Por ejemplo, las composiciones sólidas de dosificación oral de los kits se pueden presentar en bolsas individuales, botellas o recipientes análogos, para preservar las composiciones sólidas de dosificación oral hasta usar. Por ejemplo, una forma de envase apropiado es un blíster de un material plástico impermeable al agua (por ejemplo, cloruro de polivinilo) cerrado por una lámina metálica, por ejemplo, de aluminio. En la práctica de los métodos de acuerdo con determinadas realizaciones como se describió con anterioridad, el sujeto remueve la composición sólida de dosificación oral por aplicación de presión al blíster para hacer que la composición sólida de dosificación oral se rompa y pase a través del sellado de lámina metálica.

Los kits también pueden incluir otros componentes para poner en práctica los métodos objeto, como dispositivos de administración (por ejemplo, aplicador de composiciones sólidas de dosificación oral) o fluidos para enjuagar la cavidad oral antes de administrar una o más de las composiciones sólidas de dosificación oral sujeto. Los kits también pueden incluir gasas u otros dispositivos para limpiar la cavidad oral, etc. que se pueden usar en la práctica de los métodos objeto.

Además, los kits también pueden incluir instrucciones de cómo usar las composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno organolépticamente aceptables objeto, donde las instrucciones pueden incluir la información sobre cómo administrar la composición sólida de dosificación oral, los programas de dosificación y los dispositivos de registro para ejecutar un régimen de tratamiento. Las instrucciones se registran en un medio de registro apropiado. Por ejemplo, las instrucciones se pueden imprimir sobre un sustrato como papel o plástico, etc. Como tales, las instrucciones pueden estar presentes en los kits como un prospecto, en la rotulación del recipiente del kit o sus componentes (es decir, asociadas con el paquete o el subpaquete), etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes como un archivo de datos de almacenamiento electrónico presente en un medio de almacenamiento legible por ordenador apropiado, por ejemplo CD-ROM, disquete, etc. En otras realizaciones más, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se proporcionan medios para obtener las instrucciones de una fuente remota, por ejemplo, por medio de la Internet. Un ejemplo de esta realización es un kit que incluye una dirección de la web donde las instrucciones se pueden visualizar y/o desde donde se pueden descargar las instrucciones. Según las instrucciones, el protocolo para obtener las instrucciones se puede registrar en un sustrato apropiado.

Las formulaciones y los métodos antes descritos se usan en cualquier aplicación en la que se desea la administración de ibuprofeno a un sujeto, en particular para tratar dolor oral-esofágico o inflamación. Los métodos objeto como se

describe en la presente son eficaces para tratar inflamación, dolores, incluyendo las enfermedades de la región oral-esofágica, como dolor de garganta, voz ronca, entre otras condiciones.

5 En algunas realizaciones, los métodos objeto se usan en el tratamiento de un dolor de garganta, inflamación de garganta, dolor oral, dolor de laringe, dolor de cuello superior e inferior o inflamación esofágica. En otras realizaciones más, los métodos objeto se usan en el tratamiento de voz ronca, como de períodos extendidos de uso de la voz, hablar, cantar, etc. Las composiciones, los kits y los métodos antes descritos proporcionan al menos cierta mejora del dolor o inflamación en un sujeto, donde la mejora se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud del dolor. Como tales, el tratamiento también incluye situaciones en las que el dolor se inhibe por completo, por ejemplo, se evita que suceda o se detiene, por ejemplo, se termina, de modo que el huésped ya no sufra del dolor. Como tales, el tratamiento incluye tanto la cura como el control de un dolor.

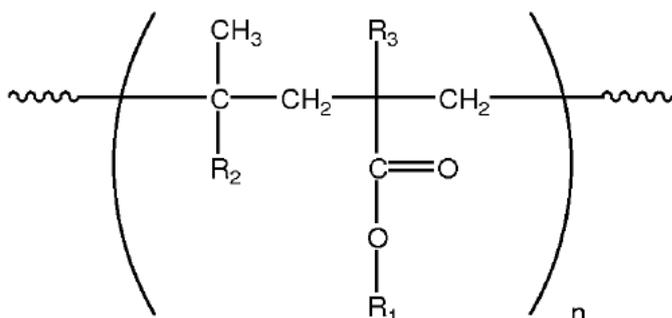
Los aspectos de la invención también aparecen en las siguientes cláusulas.

1. Una composición sólida de dosificación oral como se reivindica que comprende:

ibuprofeno; y

15 un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto.

2. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 1, en donde el copolímero de ácido metacrílico comprende la fórmula:



20 3. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 2, en donde R₁ es etilo, R₂ es un ácido carboxílico.

4. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 2, en donde R₃ es H.

5. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral varía de 20 mg a 200 mg.

25 6. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 5, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral es de 20 mg.

7. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 5, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral es de 100 mg.

8. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la cantidad de copolímero de ácido metacrílico varía de 40 mg a 400 mg.

30 9. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 8, en donde la cantidad de copolímero de ácido metacrílico es de 40 mg.

10. La composición sólida de dosificación oral como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral se formula para mantener en una cavidad oral de un sujeto durante una cantidad de tiempo predeterminada para suministrar ibuprofeno al sujeto.

35 11. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 10, en donde la composición sólida de dosificación oral se formula para ser mantenida en la cavidad oral de un sujeto durante 15 minutos o más.

12. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 11, en donde la composición sólida de dosificación oral libera el 3% o más de ibuprofeno en la cavidad oral en 10 minutos o más.

13. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 10, en donde la composición sólida de

dosificación oral se formula para ser desintegrada en la cavidad oral por masticación.

14. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 10, en donde la composición sólida de dosificación oral se formula para ser disuelta en la cavidad oral.

5 15. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un agente acidificante.

16. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 15, en donde el agente acidificante es un ácido orgánico.

10 17. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 16, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido asparagínico, ácido málico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido oxálico, taurina, ácido tartárico y ácido succínico.

18. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un tampón.

19. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 18, en donde el tampón es una sal.

15 20. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 19, donde la sal se selecciona del grupo que consiste en citrato de sodio, acetato de sodio, tartrato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio y fosfato de sodio.

21. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un diluyente, un aglutinante y un lubricante.

20 22. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 21, en donde el diluyente es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en lactosa, fructosa, jarabe de almidón, azúcar de malta reducido, D-manitol, D-sorbitol, sacarosa y xilitol.

23. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 21, en donde el lubricante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, talco y éster de ácido graso de sacarosa.

25 24. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 21, en donde el diluyente es xilitol y el lubricante es estearato de magnesio.

25. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un endulzante.

30 26. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 25, en donde el endulzante se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, sacarosa, glucosa líquida, acesulfam, glicerol, sorbitol, sacarina, un endulzante a base de glicirricina y aspartame.

27. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un agente saborizante.

28. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 27, en donde el agente saborizante es un sabor seleccionado del grupo que consiste en mentol, WS-23, naranja, limón, lima, lima-limón, pomelo y mandarina.

35 29. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un disgregante.

40 30. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con la cláusula 29, en donde el disgregante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, carmelosa cálcica, dióxido de silicio hidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), almidón de maíz, almidón de patata, almidón parcialmente pregelatinizado y crospovidona.

31. La composición sólida de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, en donde la composición sólida de dosificación oral no incluye una ciclodextrina.

32. Una composición sólida de dosificación oral como se reivindica que consiste en:

ibuprofeno;

45 un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto;

un diluyente;

un lubricante;

un agente acidificante;

un agente saborizante;

un aglutinante;

5 un endulzante; y

un tampón.

33. Una composición sólida de dosificación oral como se reivindica que consiste en:

ibuprofeno;

10 un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto;

un diluyente;

un lubricante;

un agente acidificante;

un agente saborizante;

15 un aglutinante;

un endulzante;

un disgregante; y

un tampón.

34. Un método de preparación de una composición sólida de dosificación oral, como se reivindica, que comprende:

20 mezclar ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

granular la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con agua para producir un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

secar el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

25 moler el granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

mezclar la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con uno o más de un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante para producir un precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; y

30 comprimir el precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir la composición sólida de dosificación oral.

35 El método de acuerdo con la cláusula 34, en donde la mezcla de ibuprofeno con un copolímero de ácido metacrílico y un tampón comprende la adición de cada uno de ibuprofeno, copolímero de ácido metacrílico y tampón a una mezcladora en el orden:

1) copolímero de ácido metacrílico;

2) tampón; y

3) ibuprofeno.

40 36. El método de acuerdo con la cláusula 35, en donde la adición de cada uno del ibuprofeno, copolímero de ácido metacrílico y tampón al mezclador comprende pasar el ibuprofeno, copolímero de ácido metacrílico y tampón a través de una malla 20.

37. El método de acuerdo con la cláusula 34, 35 ó 36, en donde el agua tiene un pH de 7 a 8.

38. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 37, en donde el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se pasa a través de una malla antes de secar.

39. El método de acuerdo con la cláusula 38, en donde la malla es una malla 10.

5 40. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 39, en donde el secado del granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico comprende el secado del granulado a una temperatura elevada y bajo una corriente de aire constante.

41. El método de acuerdo con la cláusula 40, en donde el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se seca a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C.

10 42. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 41, en donde la trituración del granulado seco de ibuprofeno-copolímero de ácido metacrílico comprende la trituración del granulado a través de malla 20.

15 43. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 42, en donde la mezcla de la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con un diluyente, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante comprende la adición de cada uno del copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, diluyente, aglutinante, agente acidificante, endulzante y agente saborizante a una mezcladora en el orden:

1) diluyente;

2) la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

3) agente saborizante;

4) endulzante;

20 5) agente acidificante; y

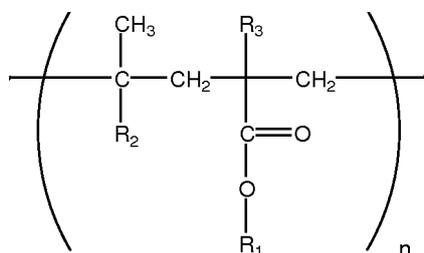
6) aglutinante.

25 44. El método de acuerdo con la cláusula 43, en donde la adición de cada uno del diluyente, composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, agente saborizante, endulzante, agente acidificante y aglutinante al mezclador comprende pasar el diluyente, la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico, agente saborizante, endulzante, agente acidificante y aglutinante a través de una malla 20.

45. El método de acuerdo con la cláusula 43, en donde el método también comprende la adición del lubricante al mezclador después de la adición del aglutinante.

30 46. El método de acuerdo con la cláusula 45, en donde la adición del lubricante al mezclador comprende pasar el lubricante a través de una malla 40.

47. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 46, en donde el copolímero de ácido metacrílico comprende la fórmula:



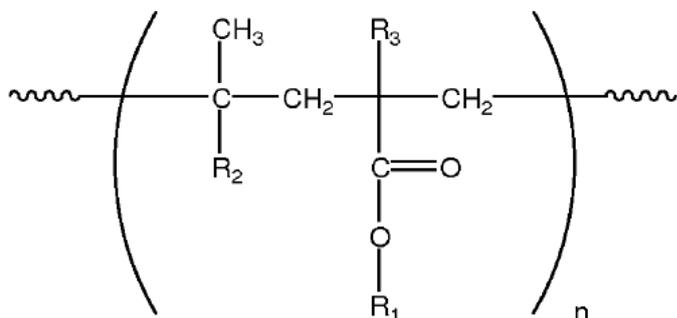
48. El método de acuerdo con la cláusula 47, en donde R₁ es etilo, R₂ es un ácido carboxílico.

35 49. El método de acuerdo con la cláusula 47, en donde R₃ es H.

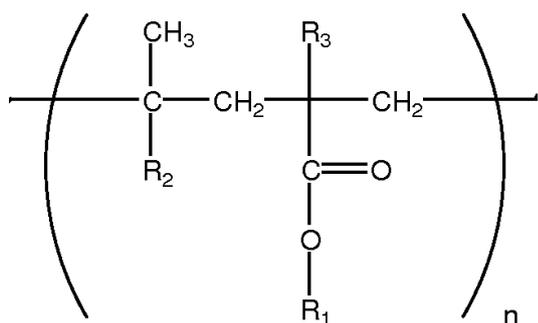
50. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 49, en donde el método comprende la mezcla relación en masa 1:1 a 1:3 de ibuprofeno a copolímero de ácido metacrílico para producir la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico.

40 51. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 50, en donde el agente acidificante es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido asparagínico, ácido málico, ácido glutámico, taurina, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido succínico.

52. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 51, en donde el tampón es una sal seleccionada del grupo que consiste en citrato de sodio, acetato de sodio, tartrato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio y fosfato de sodio.
- 5 53. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 52, en donde el diluyente es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en lactosa, fructosa, jarabe de almidón, azúcar de malta reducido, D-manitol, D-sorbitol, sacarosa y xilitol.
54. El método de acuerdo con la cláusula 53, en donde el diluyente es xilitol.
- 10 55. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 54, en donde el disgregante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, carmelosa cálcica, dióxido de silicio hidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), almidón de maíz, almidón de patata, almidón parcialmente pregelatinizado y crospovidona.
56. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 55, en donde el lubricante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, talco y éster de ácido graso de sacarosa.
- 15 57. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 56, en donde el aglutinante es celulosa microcristalina silicificada.
58. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 57, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
59. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 58, en donde el endulzante es un endulzante seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, sacarosa, glucosa líquida, glicerol, sorbitol, sacarina, un endulzante a base de glicirricina y aspartame.
- 20 60. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 34 a 59, en donde el agente saborizante es un sabor seleccionado del grupo que consiste en naranja, limón, lima, lima-limón, pomelo y mandarina.
61. Una composición sólida de dosificación oral preparada por el proceso de cualquiera de las cláusulas 34 a 60.
62. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre de dolor oral-esofágico, que comprende:
- 25 colocar una composición sólida de dosificación oral reivindicada que comprende ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico en una cavidad oral del sujeto; y
- mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral del sujeto durante una cantidad de tiempo suficiente para tratar al sujeto por dolor oral-esofágico.
- 30 63. El método de acuerdo con la cláusula 62, en donde mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral comprende retener la composición sólida de dosificación oral en una cavidad oral seleccionada del grupo que consiste en la cavidad sublingual, la cavidad bucal, en el paladar superior, sobre la parte superior de la lengua y contra las encías del sujeto.
64. El método de acuerdo con las cláusulas 62 ó 63, en donde mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral comprende masticar la composición sólida de dosificación oral.
- 35 65. El método de acuerdo con la cláusula 62, 63 ó 64, en donde mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral comprende disolver la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral del sujeto.
66. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 65, en donde la composición sólida de dosificación oral se mantiene en la cavidad oral durante 15 minutos o más.
67. El método de acuerdo con la cláusula 66, en donde la composición sólida de dosificación oral libera el 3% o más del ibuprofeno en la cavidad oral en 10 minutos o más.
- 40 68. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 67, en donde la composición sólida de dosificación oral se desintegra completamente en la cavidad oral del sujeto.
69. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 68, en donde mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral comprende chupar la composición sólida de dosificación oral.
- 45 70. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 69, en donde mantener la composición sólida de dosificación oral en la cavidad oral comprende no morder o masticar la composición sólida de dosificación oral.
71. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 70, en donde el copolímero de ácido metacrílico comprende la fórmula:



72. El método de acuerdo con la cláusula 71, en donde R₁ es etilo, R₂ es un ácido carboxílico.
73. El método de acuerdo con la cláusula 71, en donde R₃ es H.
- 5 74. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 73, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg.
75. El método de acuerdo con la cláusula 74, en donde la cantidad de copolímero de ácido metacrílico es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg.
- 10 76. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 75, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un agente acidificante seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido asparagínico, ácido málico, ácido glutámico, taurina, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido succínico.
77. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 76, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un tampón seleccionado del grupo que consiste en citrato de sodio, acetato de sodio, tartrato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio y fosfato de sodio.
- 15 78. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 77, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un diluyente seleccionado del grupo que consiste en lactosa, fructosa, jarabe de almidón, azúcar de malta reducido, D-manitol, D-sorbitol, sacarosa y xilitol.
79. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 78, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, talco y éster de ácido graso de sacarosa.
- 20 80. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 79, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un endulzante seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, sacarosa, glucosa líquida, glicerol, sorbitol, sacarina, un endulzante a base de glicirricina y aspartame.
- 25 81. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 80, en donde la composición sólida de dosificación oral comprende un agente saborizante seleccionado del grupo que consiste en naranja, limón, lima, lima-limón, pomelo y mandarina.
82. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 81, en donde la composición sólida de dosificación oral no incluye una ciclodextrina.
83. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 62 a 82, en donde el dolor oral-esofágico es un dolor de garganta.
- 30 84. Un kit que comprende dos o más composiciones reivindicadas sólidas de dosificación oral organolépticamente aceptables,
- en donde las composiciones sólidas de dosificación oral organolépticamente aceptables comprenden:
- ibuprofeno; y
- 35 un copolímero de ácido metacrílico en una cantidad suficiente para preparar el ibuprofeno organolépticamente aceptable para administrar en una cavidad oral de un sujeto.
85. El kit de acuerdo con la cláusula 84, en donde el copolímero de ácido metacrílico comprende la fórmula:



86. El kit de acuerdo con la cláusula 85, en donde R_1 es etilo, R_2 es un ácido carboxílico.

87. El kit de acuerdo con la cláusula 85, en donde R_3 es H.

5 88. El kit de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 84 a 87, que también comprende un aplicador de una composición sólida de dosificación oral para posicionar una composición sólida de dosificación oral en una cavidad oral de un sujeto.

89. El kit de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 84 a 88, que también comprende un enjuague oral para enjuagar la cavidad oral de un sujeto.

Los siguientes ejemplos prácticos y comparativos se ofrecen de modo ilustrativo y no como limitación.

10 Experimental

Preparación de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

Un mezclador planetario con un bol de mezcla y agitador se equipa con una bomba peristáltica con tubería para suministrar aproximadamente 15-20 g de agua por minuto. Al bol de mezcla del mezclador planetario, se pasan los ingredientes para una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico a través de una malla 20 y se dispensan en el bol de mezcla en el orden: 1) mitad de la cantidad de copolímero de ácido metacrílico de tipo C; 2) citrato de sodio; 3) ibuprofeno; y 4) la mitad de la cantidad restante de copolímero de ácido metacrílico de tipo C. Los ingredientes de la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se premezclan durante 3 minutos a velocidad de agitación. Los ingredientes se granulan por vía húmeda, usando agua con pH ajustado (pH ajustado a un pH de 7,3-7,5 con citrato de sodio dihidratado) agregado a la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico a una tasa de 15-20 gramos por minuto. El copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se granula por vía húmeda a una tasa de 15-20 g por minuto. El granulado húmedo se retira del mezclador planetario y se pasa a través de una malla 10. Los ejemplos de una formulación granulada húmeda se resumen en la Tabla 1. Después de colocar el granulado tamizado en húmedo en una cámara de expansión, el granulado húmedo se seca al aire bajo un flujo de aire de entre el 40-60% de humedad relativa y una temperatura de entrada de 55 °C hasta obtener una pérdida por secado (LOD) de $\leq 3,0\%$. El granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se tritura en un Comil a través de una malla 20 con un impulsor redondo a una velocidad de aproximadamente 300 a 350 RPM (revoluciones por minuto) para producir un granulado seco triturado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico.

Los excipientes farmacéuticos se añadieron al granulado triturado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico y se mezclaron durante 15 minutos usando un mezclador Patterson-Kelley. Los ingredientes para mezclar el granulado triturado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se añadieron al Patterson-Kelley pasando a través de una malla 20 en el orden: 1) mitad de cantidad de xilitol; 2) el granulado triturado de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; 3) saborizante de naranja; 4) sucralosa; 5) Magnasweet MM125; 6) ácido tartárico; 7) ácido cítrico; 8) celulosa microcristalina silicificada; y 9) la mitad de la cantidad restante de xilitol. Después de mezclar los componentes durante 15 minutos, se dispuso estearato de magnesio en la mezcladora pasando el estearato de magnesio a través de una malla 40 en la mezcla. La composición se mezcló durante 5 minutos más para producir un precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico. El precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se comprimió en composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico usando una prensa de comprimidos Stokes B2. La dureza, la friabilidad, el espesor, la variación de peso y la desintegración se caracterizaron para al menos seis o más comprimidos producidos. Las formulaciones de ejemplo de la composición sólida de dosificación oral organolépticamente aceptable de ibuprofeno se resumen más abajo en las Tablas 2 y 3.

Tabla 1 – Granulación de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

ES 2 652 266 T3

Componente	% p/p	Peso por lote (g)
Ibuprofeno, USP	31,25	200,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo C, USP/NF (Eudragit® L100-55)	62,50	400,0
Citrato de sodio dihidratado, USP	6,25	40,0
Agua	n/a	300 - 350

Tabla 2 – Formulación de ejemplo de composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno – dosis de 20 mg de ibuprofeno

Componente	% p/p	mg/unidad	Peso por lote (g)
Granulación de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico (Ibuprofeno, USP; copolímero de ácido metacrílico de tipo C (Eudragit® L100-55), USP/NF; Citrato de sodio dihidratado, USP)	$(2,50 + 5,00 + 0,50 = 8,00)$	$(20,00 + 40,00 + 4,00 = 64,00)$	32,00
Xilitol (Xilitab® 200)	64,00	512,00	256,00
Sabor naranja natural y artificial	5,00	40,00	20,00
Magnasweet	2,50	20,00	10,00
Sucralosa, NF	5,00	40,00	20,00
Celulosa microcristalina silicificada	10,00	80,00	40,00
Ácido cítrico, anhidro, USP	1,50	12,00	6,00
Ácido tartárico, NF	1,50	12,00	6,00
Citrato de sodio dihidratado, USP	2,00	16,00	8,00
Estearato de magnesio, NF	0,50	4,00	2,00

5 Tabla 3 – Formulación de ejemplo de composición sólida de dosificación oral de ibuprofeno – dosis de 100 mg de ibuprofeno

Componente	% p/p	mg/unidad	Peso por lote (g)
Granulación de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico (copolímero de Ibuprofeno, USP; ácido metacrílico de tipo C (Eudragit® L100-55), USP/NF; Citrato de sodio dihidratado, USP)	$(12,50 + 25,00 + 2,50 = 40,00)$	$(100,00 + 200,00 + 20,00 = 320,00)$	160,00
Xilitol (Xilitab® 200)	34,00	272,00	136,00
Sabor de naranja natural y artificial	5,00	40,00	20,00
Magnasweet	2,50	20,00	10,00
Sucralose, NF	5,00	40,00	20,00
Celulosa microcristalina silicificada	10,00	80,00	40,00

ES 2 652 266 T3

Componente	% p/p	mg/unidad	Peso por lote (g)
Ácido cítrico, anhidro, USP	1,50	12,00	6,00
Ácido tartárico, NF	1,50	12,00	6,00
Estearato de magnesio, NF	0,50	4,00	2,00

Disolución de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

5 La disolución de la composición sólida de ejemplo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico (100 mg) se estudió usando fluido salivar simulado en 100 mL de medio para simular la disolución en la boca. Las muestras se recogieron en múltiples puntos temporales y se analizaron usando HPLC-UV.

Condición de disolución:

- Medio de disolución: fluido salivar simulado (19 mM de tampón de fosfato, 150 mM de cloruro de sodio, pH 6,75)
- Volumen de medio de disolución: 100 mL en recipiente de 100 mL
- Minipaletas, 100 rpm con giro infinito a 250 rpm después de 120 minutos
- 10 - Temperatura del recipiente: 37 °C ± 0,5 °C
- Volumen de empuje: 3 mL con reemplazo de medio
- Puntos temporales de muestra: 5, 10, 15, 30, 60, 120 y 135 minutos

Condiciones de HPLC:

- HPLC: Agilent 1100, Xcelience ID 000844
- 15 - Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 3 µm, Xcelience ID C1171
- Fase móvil: 50% de agua, pH 2,5; 50% de acetonitrilo
- Temperatura de la columna: 30 °C
- Tasa de flujo: 2,0 mL/min
- Volumen de inyección: 5 µL
- 20 - Tiempo de corrida: 4 minutos

25 Debido a la mayor concentración de la muestra respecto del método de disolución calificado, se evaluó la linealidad de 0,1 mg/mL a 1 mg/mL. La solución madre (1 mg/mL) se preparó usando 10% de acetonitrilo en medio de disolución. Todas las demás soluciones se prepararon en 100% de medio de disolución. El rango de concentración se halló lineal con un coeficiente de correlación de 1000. Así, se usó un estándar preparado a 0,5 mg/mL para cuantificar las muestras de disolución.

30 Además, se evaluó la solubilidad de ibuprofeno por adición de un exceso de ibuprofeno al fluido salivar simulado y se sonicó durante aproximadamente 1 hora. La solución luego se centrifugó y se inyectó en la HPLC. La muestra se cuantificó contra una concentración estándar conocida y se halló que era de 1,8 mg/mL. La cantidad de ibuprofeno liberada de las composiciones sólidas de ejemplo de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico por disolución salivar simulada se resume en la Tabla 4.

Tabla 4 – Porcentaje de liberación de ibuprofeno de composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

Recipiente	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min	135 min
1	1	3	5	8	16	34	76
2	1	3	5	13	21	40	82
3	2	3	7	13	21	45	82
Media	1	3	6	11	19	40	80

Estabilidad acelerada de las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

5 Las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico se evaluaron por ensayo de estabilidad acelerada para determinar la estabilidad de formulaciones objeto. Se evaluaron 20 mg y 100 mg de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico a 60 °C en el curso de una semana.

10 Cada una de las composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico (las formulaciones resumidas en la Tabla 5 se prepararon como se describió con anterioridad y la estabilidad se determinó al inicio y en puntos temporales de 1 semana para degradación, presencia de sustancias relacionadas y aspecto visual (Tablas 6 y 7).

Tabla 5 – Formulación de composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico – 100 mg y 20 mg para ensayo de estabilidad acelerada

Componente	Dosis de la composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico			
	100 mg		20 mg	
	% p/p	mg/unidad	% p/p	mg/unidad
Ibuprofeno, USP	12,50	100,00	2,50	20,00
Copolímero de ácido metacrílico de tipo C, USP/NF (Eudragit® L100-55)	25,00	200,00	5,00	40,00
Xilitol, USP/NF	34,00	272,00	64,00	512,00
Sabor de naranja natural	5,00	40,00	5,00	40,00
Magnasweet MM 125	2,50	20,00	2,50	20,00
Sucralosa	5,00	40,00	5,00	40,00
Celulosa microcristalina silicificada	10,00	80,00	10,00	80,00
Citrato de sodio dihidratado, USP	2,50	20,00	2,50	20,00
Ácido cítrico, USP	1,50	12,00	1,50	12,00
Ácido tartárico, NF	1,50	12,00	1,50	12,00
Estearato de magnesio, NF	0,50	4,00	0,50	4,00

15 Tabla 6 – Estabilidad acelerada de composiciones sólidas de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico

Ensayo	Dosis = 100 mg		Dosis = 20 mg	
	t = 0	t = 1 semana, 60 °C	t = 0	t = 1 semana, 60 °C
	(% de sup.)	(% de sup.)	(% de sup.)	(% de sup.)
Ensayo (% de LC)	98,4	99,1	98,5	91,7
Impurezas totales	0,00	1,79	0,19	0,31
Compuesto C relacionado (4-isobutilacetofenona)	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 7 – Estabilidad acelerada de composiciones sólidas de dosificación oral de ibuprofeno-ácido metacrílico –

aspecto visual

Ensayo	Dosis = 100 mg		Dosis = 20 mg	
	t = 0 (% de sup.)	t = 1 semana, 60 °C (% de sup.)	t = 0 (% de sup.)	t = 1 semana, 60 °C (% de sup.)
Aspecto visual	Borde biselado redondo, comprimido amarillo moteado pálido con "R&D" en relieve de un lado	Borde biselado redondo, comprimido blanquecino con "R&D" en relieve de un lado, manchas marrones	Borde biselado redondo, comprimido amarillo moteado pálido con "R&D" en relieve de un lado, "R&D" tenía selección	Borde biselado redondo, comprimido blanquecino con "R&D" en relieve de un lado, manchas marrones

Como se resume en las Tablas 6 y 7, las composiciones de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico demostraron estabilidad con pocas impurezas o productos de degradación producidos.

- 5 A pesar de que la anterior invención se describió con cierto detalle por medio de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, resulta obvia para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención.

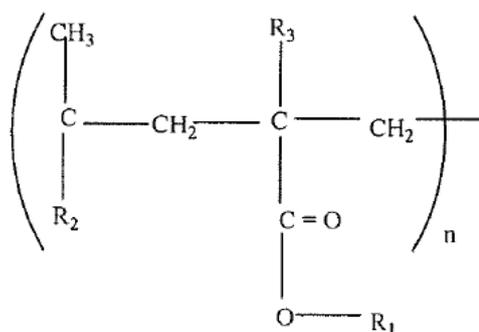
Por consiguiente, lo precedete ilustra meramente los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica serán capaces de concebir varias disposiciones que, a pesar de no estar explícitamente descritas o mostradas en la presente, realizan los principios de la invención.

- 10 Por otra parte, todos los ejemplos y el idioma condicional mencionados en la presente pretenden ayudar principalmente al lector para comprender los principios de la invención y los conceptos contribuidos por los inventores para fomentar la técnica y se han de construir sin limitación a tales ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Más aún, todas las declaraciones en la presente que mencionan principios, aspectos y realizaciones de la invención, así como sus ejemplos específicos, pretenden comprender sus equivalentes tanto estructurales como funcionales. Además, se pretende que tales equivalentes incluyan tanto los equivalentes actualmente conocidos como los equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualquiera de los elementos desarrollados que realizan la misma función, sin tener en cuenta la estructura. El alcance de la presente invención, por ende, no pretende ser limitado a las realizaciones de ejemplo mostradas y descritas en la presente.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida de dosificación oral que comprende ibuprofeno y un copolímero de ácido metacrílico, que incluye una matriz que tiene complejos polielectrolíticos de copolímero de ácido metacrílico-ibuprofeno, donde ibuprofeno se compleja con el copolímero de ácido metacrílico por interacciones iónicas,

- 5 en donde la relación en masa de ibuprofeno a copolímero de ácido metacrílico va de 1:1 a 1:3, en donde el copolímero de ácido metacrílico comprende la fórmula:



donde R₁ es C₂H₅, R₂ es -COOH y R₃ es H y

- 10 en donde la composición sólida de dosificación oral se formula para mantenerla en la cavidad oral de un sujeto durante 15 minutos o más para suministrar ibuprofeno al sujeto.

2. La composición sólida de dosificación oral según la reivindicación 1, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral varía de 20 mg a 200 mg.

3. La composición sólida de dosificación oral según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cantidad de copolímero de ácido metacrílico varía de 40 mg a 400 mg.

- 15 4. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un agente acidificante.

5. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un tampón.

- 20 6. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un diluyente, un aglutinante y un lubricante.

7. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un endulzante.

8. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición sólida de dosificación oral también comprende un agente saborizante.

- 25 9. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición sólida de dosificación oral no incluye una ciclodextrina.

10. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la relación en masa de ibuprofeno al copolímero de ácido metacrílico es de 1:2.

- 30 11. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la cantidad de ibuprofeno en la composición sólida de dosificación oral es de 100 mg.

12. La composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición de dosificación oral es una pastilla.

13. Un método de preparación de una composición sólida de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:

- 35 mezclar ibuprofeno con el copolímero de ácido metacrílico y un tampón para producir una composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

granular la composición de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con agua para producir un granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

secar el granulado húmedo de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

moler el granulado seco de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir una composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico;

5 mezclar la composición granulada intermedia de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico con uno o más de un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente acidificante, un endulzante y un agente saborizante para producir un precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico; y

comprimir el precursor de una composición sólida de dosificación oral de copolímero de ibuprofeno-ácido metacrílico para producir la composición sólida de dosificación oral.

10