

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 331**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2010 PCT/US2010/039346**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11005478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2010 E 10725949 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2445486**

54 Título: **Comprimidos de ibuprofeno de sodio y procedimientos de fabricación de composiciones farmacéuticas que incluyen ibuprofeno de sodio**

30 Prioridad:

**22.06.2009 US 219149 P**

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

**13.02.2018**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
Five Giralda Farms  
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**SEYER, JEFFERY, J.;  
CONDER, AMY, L.;  
TAYLOR, ANGELA, P. y  
SHAW, BONNY, RENE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

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

ES 2 654 331 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

Comprimidos de ibuprofeno de sodio y procedimientos de fabricación de composiciones farmacéuticas que incluyen ibuprofeno de sodio

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a núcleos de ibuprofeno de sodio y a composiciones de comprimido/cápsula oblonga recubiertos novedosos que tienen un bajo contenido de sodio respecto a otras formas de dosificación de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y a procedimientos de fabricación de dichos núcleos de ibuprofeno de sodio y de las correspondientes composiciones farmacéuticamente aceptables. Los núcleos de ibuprofeno de sodio y composiciones y formulaciones de ibuprofeno de sodio de núcleo recubierto son ventajosos porque permiten  
10 la formación de núcleos de comprimido/cápsula oblonga que tienen un contenido de sodio diario máximo para un paciente de menos de 140 mg/día, basado en las composiciones de comprimido/cápsula oblonga, y proporciona además núcleos de comprimido/cápsula oblonga de ibuprofeno de sodio y los correspondientes núcleos de ibuprofeno de sodio recubiertos que exhiben una estabilidad física mejorada, una alta dureza de comprimido/cápsula oblonga y una alta resistencia del núcleo de ibuprofeno de sodio, acoplado a y equilibrado con excelentes  
15 características de disolución y biodisponibilidad. Las composiciones y formulaciones de núcleo y núcleo recubierto de ibuprofeno de sodio y los procesos de fabricación de los mismos son además ventajosos porque pueden fabricarse comercialmente en grandes cantidades sin un número inaceptable de comprimidos defectuosos.

### Antecedentes de la invención

20 Las formas de dosificación sólida de ibuprofeno son bien conocidas. Aunque las composiciones de comprimido de ibuprofeno están comercialmente disponibles, la mala compresión del comprimido, estabilidad y disgregación siguen siendo temas de formulación críticos. Aunque generalmente se da el caso de que los comprimidos formados por compresión a baja fuerza de compresión se disuelven también más rápidamente que los comprimidos formados con alta fuerza de compresión, los comprimidos producidos a menor presión a menudo tienen un alto grado de friabilidad. La publicación de patente internacional n.º WO 2004/035024 A1 es un ejemplo típico de una forma de dosificación de ibuprofeno de sodio. Sin embargo, los comprimidos poseen solo suficiente dureza, no óptima, y contienen un gran contenido de sodio total, que no es ventajoso para los pacientes, especialmente los usuarios  
25 frecuentes y diarios de dichos medicamentos de venta sin receta. Además, el desmenuzamiento y rotura de dichos comprimidos antes de la ingestión puede conducir a incertidumbre en cuanto a la dosificación de ingrediente activo por comprimido y a defectos del núcleo, incluyendo picaduras y adhesión. Además, la alta friabilidad causa también la rotura de comprimido que conduce a pérdidas durante el manejo en fábrica.

30 La presente invención se dirige a estos y otros problemas asociados a la técnica anterior. La invención proporciona un núcleo de comprimido de ibuprofeno de sodio mejorado que tiene un bajo contenido de sodio respecto a formas de dosificación de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y además proporciona comprimidos/cápsulas oblongas que tienen una dureza óptima equilibrada con una excelente disolución, baja friabilidad y alta estabilidad, y que tienen la ventaja añadida de procedimientos de fabricación rentables.

### 1. Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona ventajosamente una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene ibuprofeno de sodio que tiene un bajo contenido de sodio basado en la composición. La invención proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido o cápsula oblonga que comprende además al menos un recubrimiento, el núcleo comprende al menos dos aglutinantes que incluyen celulosa cristalina y manitol; y el ibuprofeno de sodio del núcleo está presente en forma de dihidrato. La invención proporciona una composición farmacéutica que tiene un contenido de sodio diario total para un paciente de menos de 140 mg/día, incluyendo aproximadamente 134 mg/día o menos, y que proporciona un contenido de sodio de menos de 23 mg/unidad de dosificación disponible diariamente en seis dosificaciones a un paciente necesitado de tratamiento con ibuprofeno de sodio. Se fabrican composiciones farmacéuticamente aceptables y los correspondientes comprimidos y cápsulas oblongas recubiertos que tienen un núcleo de ibuprofeno de sodio de alta resistencia y dureza, que tienen bajo contenido de sodio respecto a formulaciones de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y que proporcionan además comprimidos de ibuprofeno de sodio que tienen excelentes perfiles de disolución y bioactividad.

La descripción detallada, ejemplos y dibujos adjuntos elaboran adicionalmente la presente invención y sus ventajas.

### 50 Descripción de los dibujos

La TABLA 1 muestra una composición representativa de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio y la función de los excipientes en la formulación.

La TABLA 2 muestra una composición representativa de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa y la función de los excipientes en la formulación.

55 La FIG. 1 muestra un diagrama de flujo representativo para la fabricación de comprimidos de ibuprofeno de sodio

de 256,25 mg.

La TABLA 3 resume una formulación representativa de ibuprofeno de sodio para fabricar comprimidos recubiertos de 256,25 mg.

5 La TABLA 4 resume una formulación representativa de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa para fabricar comprimidos recubiertos de 256,27 mg.

La TABLA 5 resume sistemas de recubrimiento para fabricar comprimidos y cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio recubiertos.

La TABLA 6 resume los parámetros de compactación con rodillo para fabricar núcleos de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 7 resume los datos de compresión de comprimido de ibuprofeno de sodio.

10 La TABLA 8 resume los datos de compresión de cápsula oblonga de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 9 resume los datos de dureza para comprimidos recubiertos de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 10 resume los datos de dureza para comprimidos recubiertos de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 11 resume las estadísticas de comprimidos de ibuprofeno de sodio en proceso.

La TABLA 12 resume los datos de dureza de comprimidos de ibuprofeno de sodio en proceso.

15 La TABLA 13 resume los datos de dureza de cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio en proceso.

La TABLA 14 resume los datos de friabilidad en bruto para una tanda de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa.

Las TABLAS 15 (a), 3(b) y 3(c) muestran composiciones representativas de comprimidos de ibuprofeno de sodio. Estas formulaciones se usaron para el bioestudio dado a conocer en el ejemplo 4.

20 La TABLA 16 resume los datos del estudio de medicación de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 17 resume los parámetros farmacocinéticas de IBU.

La FIGURA 2 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno del bioestudio del ejemplo 4 con el tiempo. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

25 La FIGURA 3 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno del bioestudio del ejemplo 4 (escala semilogarítmica) con el tiempo. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

30 La FIGURA 4 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno del bioestudio del ejemplo 4 durante las dos primeras horas. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

La FIGURA 5 resume los datos de estabilidad a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 6 resume los datos de estabilidad a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) y a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

35 La FIGURA 7 resume los datos de estabilidad a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 8 resume los datos de disolución a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) S para una composición de ibuprofeno de sodio.

40 La FIGURA 9 resume los datos de disolución a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 10 resume los datos de disolución a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) y a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 11 resume los datos de disolución a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

45 La FIGURA 12 resume los datos de disolución a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) y a 25 °C/60 % de

humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 13 resume los datos de disolución a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

5 La FIGURA 14 resume los datos de disolución a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/60 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 15 resume los datos de disolución a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) y a 30 °C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 16 resume los datos de disolución a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) y a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

## 10 **Descripción detallada**

La actual invención proporciona núcleos de ibuprofeno de sodio y los correspondientes comprimidos y cápsulas oblongas recubiertos formados por compresión. Los ingredientes y procesos indicados en la presente memoria permiten la fabricación de comprimidos y cápsulas oblongas con características ventajosas que incluyen una rápida disolución y una excelente resistencia de comprimido. Como se usa en la presente memoria, la palabra "comprimidos" se pretende que comprenda comprimidos, cápsulas oblongas, comprimidos con forma de cápsula, 15 píldoras o cualquier otro sinónimo de la misma. Además, "comprimido" designa una composición farmacológica en forma de un aglomerado pequeño esencialmente sólido de cualquier forma. Las formas del comprimido pueden ser cilíndrica, esférica, rectangular, capsular o irregular.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa que un valor particular puede tener un intervalo aceptable para los expertos en la técnica dada la naturaleza del valor y el procedimiento por el que se determina.

La resistencia de comprimido se mide normalmente mediante un ensayo de compresión diametral (también llamado ensayo brasileño). Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". 3ª edición. Vol. 1. Editado por Larry Augsburger and Stephen Hoag. Pág. 606. Cuando un comprimido se fractura de cierta manera, el resultado 25 puede evaluarse como la resistencia a la tracción. Más generalmente, la carga máxima a la que se rompe el comprimido se designa como la resistencia a la compresión o fuerza de compresión. Los newton (N) son las unidades del SI para esta medida, sin embargo, a veces se usan unidades Strong Cobb (SCU) y kilopondios (Kp). Conseguir un comprimido adecuadamente resistente es importante para evitar la rotura durante el manejo después de la compresión, durante el recubrimiento de película y cuando se envía el producto empaquetado.

30 Los comprimidos de la presente invención incluyen también uno o más excipientes hidrosolubles. Un excipiente es cualquier ingrediente en el núcleo o recubrimiento de ibuprofeno de sodio excepto el activo, e incluye aglutinantes, diluyentes, disgregantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, deslizantes, agentes acidificantes y edulcorantes.

Con los fines de la presente solicitud, "aglutinante" designa uno o más ingredientes añadidos antes o durante la 35 granulación para formar gránulos y/o promover compactaciones cohesivas durante la compresión. Los aglutinantes de la presente invención incluyen, al menos, celulosa microcristalina (CMC) y manitol. La CMC es un ingrediente que, en agua con cizalladura, forma una matriz tridimensional que comprende millones de microcristales insolubles que forman un gel tixotrópico extremadamente estable. Como sustancia de origen natural, se ha probado que es estable, segura y fisiológicamente inerte. La celulosa microcristalina (CMC) es conocida en la técnica de formación 40 de comprimidos debido a su compresibilidad y capacidad portadora únicas. Exhibe excelentes propiedades como excipiente para formas de dosificación sólidas. Se compacta bien en un amplio intervalo de presiones de compresión, tiene una alta capacidad de unión y crea comprimidos que son extremadamente duros y estables pero que se disgregan rápidamente. Otras ventajas incluyen una baja friabilidad, lubricación inherente y el mayor potencial de dilución de todos los aglutinantes. Estas propiedades hacen a la CMC particularmente valiosa como 45 carga y aglutinante para formulaciones preparadas mediante compactación con rodillo, compresión directa y granulación en húmedo. El manitol, y preferiblemente el D-manitol secado por pulverización con tamaño medio de partícula, es también un excelente diluyente-aglutinante con buena compresibilidad. Está también reconocido el dióxido de silicio y se utiliza en la presente memoria por sus características aglutinantes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros aglutinantes para formular las composiciones contempladas en la 50 presente memoria.

El comprimido puede contener también uno o más materiales deslizantes que mejoren el flujo de la mezcla extensiva en polvo y minimicen la variación de peso del comprimido. Pueden usarse deslizantes, tales como dióxido de silicio en la presente invención. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros deslizantes o 55 sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Adicionalmente, los comprimidos de la invención pueden incluir lubricantes para facilitar la eyección del comprimido acabado del troquel después de la compresión y para evitar que los comprimidos se adhieran a las caras del punzón

y entre sí. Dos de dichos ingredientes contemplados en la presente memoria son CMC y laurilsulfato de sodio. Además, es una característica única del ibuprofeno de sodio como ingrediente activo que es por sí mismo un buen lubricante. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros lubricantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término “disgregante” designa una o más sustancias que potencian la disgregación en agua (o fluido que contiene agua *in vivo*) de una composición farmacéutica que comprende las formulaciones farmacéuticas de la invención. En algunas realizaciones, el componente disgregante comprende celulosa microcristalina (CMC) más uno o más de crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, una resina de intercambio iónico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, silicato de calcio, un carbonato metálico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio o fosfato de calcio. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros disgregantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

- 15 Los diluyentes se designan ampliamente en la presente memoria como ingredientes inactivos o cargas que se añaden a comprimidos y cápsulas oblongas además del fármaco activo. Manitol y CMC, junto con sus otras características, son considerados diluyentes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían usarse otros diluyentes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

- 20 Adicional y opcionalmente, pueden incluirse otras sustancias usadas normalmente en formulaciones farmacéuticas, tales como aromas (por ejemplo, aroma de azúcar quemado, aroma de fresa, aroma de frambuesa, aroma de cereza, Magnasweet 135, aroma de lima ácida, aroma de uva, extractos de fruta y Prosweet), potenciadores del aroma y edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, aspartamo, sacarina de sodio, sorbitol, glucosa, sacarosa), agentes acidificantes (por ejemplo, ácido cítrico), tintes o colorantes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros agentes aromatizantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

- 25 Como se usa en la presente memoria, “tener un bajo contenido de sodio” designa composiciones farmacéuticamente aceptables que proporcionan un contenido de sodio diario máximo de menos de 140 mg/día. La 21 CFR 201.64 “Labeling Requirements for Over-the-Counter Drugs” se dirige al tema del contenido de sodio en productos farmacológicos de venta sin receta (OTC en inglés). Debe aparecer un aviso si la dosis diaria máxima incluye una cantidad de sodio superior a 140 mg al día. El etiquetado de productos farmacológicos OTC pretendidos para ingestión oral debe contener la siguiente nota con el encabezado “Aviso” (o “Avisos” si aparece con notas de aviso adicionales) si la cantidad de sodio presente en la dosis diaria marcada como máxima del producto es de más de 140 mg: “Pregunte a su médico antes de usar si sigue [en negrita] [viñeta]<sup>1</sup> una dieta con restricción de sodio”. Es una ventaja de la invención dada a conocer en la presente memoria que dicho aviso no es necesario. Se contempla que el total de 140 mg/día de sodio pueda proporcionarse dividido en múltiples dosis. Por ejemplo, el ejemplo 2 da a conocer un comprimido que incluye 256,27 mg de ibuprofeno de sodio. Esto es igual a una dosificación de 200 mg de ibuprofeno. Con excipientes que contienen solo una pequeña cantidad de sodio, un solo comprimido o cápsula oblonga del ejemplo 2 proporcionaría un contenido de sodio de aproximadamente 23 mg/unidad de dosificación. Tomando este comprimido, un individuo podría tomar seis dosis unitarias y seguir estando por debajo de la dosis máxima permitida diariamente de ibuprofeno OTC de 1.200 mg/día y por debajo del umbral de sodio de 140 mg/día. Se contempla que pueda estar presente una pequeña cantidad de sodio adicional en las composiciones de la invención, tal como laurilsulfato de sodio (SLS) del ejemplo 2, según la invención. Sin embargo, las composiciones de la invención seguirían proporcionando un contenido de sodio total de menos de 140 mg/día.

- 45 La industria farmacéutica emplea diversos procedimientos para mezclado dispersivo de los agentes farmacéuticos en formulaciones de comprimido. Con respecto a la preparación de los ingredientes, o de un subconjunto de los ingredientes, el procedimiento preferido para la formación de comprimidos de las composiciones de la invención dadas a conocer en la presente memoria es la compactación con rodillo. Teniendo todos los beneficios que puede proporcionar un proceso de granulación, tales como un comportamiento de flujo de material y uniformidad de contenido mejorados, la compactación con rodillo ofrece ventajas únicas frente a la granulación en húmedo para compuestos sensibles a la humedad, al disolvente o al calor (secado). En la compactación con rodillo, se alimenta polvo a dos rodillos contrarrotativos que arrastran el polvo entre los rodillos debido a la fricción y compactan el polvo. 50 La compactación con rodillo es aparentemente un proceso sencillo, pero los mecanismos fundamentales son complejos debido a una serie de propiedades del material y de variables de la máquina implicadas, tales como propiedades de flujo del material, fricción contra la superficie del rodillo, compresibilidad, compactabilidad, propiedades elásticas, permeabilidad al aire, superficie del rodillo, dimensión del rodillo, presión del rodillo, hueco del rodillo, velocidad del rodillo, procedimiento de alimentación y condiciones (por gravedad o tornillo, diseño del tornillo, vacío o no) y presión de alimentación. En la práctica, la formulación y el proceso de desarrollo de compactación con rodillo se basan aún en gran medida en la experiencia, ensayo y error y diseño del experimento. Hay una necesidad evidente de desarrollar una metodología de desarrollo y escalado del proceso de producción por compactación con rodillo que esté basado en su comprensión fundamental pero que sea también aplicable a la práctica real. 55

- 60 Hay generalmente tres parámetros controlables en el proceso de compactación con rodillo: presión de rodillo, hueco de rodillo (o, cuando no hay control del hueco, grosor de la cinta que puede controlarse por la velocidad del tornillo de alimentación) y velocidad de rodillo. Debido a que la consolidación de una mezcla extensiva en polvo en las

cintas es el resultado de la tensión mecánica (tensiones normal y de cizalladura) en el polvo durante la compactación con rodillo, se estudian todos los parámetros examinando su correlación con la tensión normal (compresiva) y la tensión de cizalladura.

5 Cualquier procedimiento de formación de un comprimido de la invención con una forma deseada que conserve los rasgos esenciales del mismo está dentro del alcance de la invención.

Pueden realizarse la mezcla y molienda de los constituyentes del comprimido durante la preparación de una composición de comprimido mediante cualquier procedimiento que haga que la composición se mezcle hasta ser esencialmente homogénea.

10 Una vez se preparan las composiciones de comprimido, pueden conformarse en diversas formas. En realizaciones preferidas, las composiciones de comprimido se comprimen en una forma. Este proceso puede comprender disponer la composición de comprimido en un molde y aplicar presión a la composición para hacer que la composición asuma la forma de la superficie del molde con el que está en contacto la composición. Los parámetros que son ajustables en las prensas de comprimidos más normalmente usadas pueden tener un gran efecto sobre la resistencia y estabilidad última de los comprimidos contemplados por la invención dada a conocer en la presente memoria. Estos parámetros, incluyendo forma de la herramienta, resistencia de precompresión, fuerza de compresión y velocidad de torreta, son ajustables y afectan a la dureza del comprimido y a los defectos del núcleo incluyendo picaduras y adhesiones de partículas primarias que constituyen el núcleo.

20 Es una ventaja de la formulación de ibuprofeno de sodio, en comparación con otras formas de dosificación de ibuprofeno de sodio, que la formulación con ibuprofeno de sodio permite la formación de núcleos de ibuprofeno de sodio que tienen un bajo contenido de sodio, y además proporciona comprimidos que exhiben una estabilidad física mejorada, alta dureza de núcleo y alta resistencia de núcleo, acoplado a excelentes características de disolución y biodisponibilidad. Es otra ventaja de la composición de ibuprofeno de sodio de la invención que las preparaciones de ibuprofeno actualmente disponibles en el mercado contienen el ingrediente activo en forma ácida, que es poco soluble. Es aún otra ventaja de los núcleos y composición de ibuprofeno de sodio de la invención proporcionar comprimidos/cápsulas oblongas recubiertos estables que tengan los perfiles de estabilidad de disolución necesarios, incluyendo, por ejemplo, el  $T_{m\acute{a}x}$  necesario. La composición de ibuprofeno de sodio de la invención tiene un  $T_{m\acute{a}x}$  mejorado además de otros parámetros óptimos.

30 Según una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición un bajo contenido de sodio. La expresión "núcleo de comprimido" indica en el contexto de la presente invención un comprimido o cápsula oblonga sin capa de azúcar ni película. La composición farmacéutica se proporciona en forma de un comprimido o cápsula oblonga que comprende además al menos un recubrimiento. Según una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición una relación de ibuprofeno de sodio a contenido de sodio total de aproximadamente 11:1. La composición farmacéutica de la invención comprende un núcleo recubierto, conteniendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicho núcleo recubierto un contenido de sodio de menos de 23 mg/unidad de dosificación. Se proporciona además una composición farmacéutica en la que el  $T_{m\acute{a}x}$  de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos.

40 Según una realización, la composición comprende al menos dos aglutinantes que incluyen celulosa microcristalina y manitol. Son ejemplos de aglutinantes adecuados azúcares, tales como sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa, hexosas, tales como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, almidón hidrolizado o escindido enzimáticamente, tal como maltodextrina, ciclodextrinas, tales como  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos. Las composiciones de la invención comprenden hidrato de ibuprofeno de sodio. La expresión "hidrato de ibuprofeno de sodio" en el contexto de la presente invención comprende todos los hidratos de ibuprofeno de sodio, incluyendo dihidrato de ibuprofeno de sodio, la sal de sodio de ibuprofeno racémico, así como las sales de sodio de los enantiómeros S-(+)-ibuprofeno y R-(-)-ibuprofeno y de mezclas de estos enantiómeros. Se usa preferiblemente hidrato de S-(+)-ibuprofeno de sodio y, en particular, hidrato de ibuprofeno de sodio racémico.

50 Según una realización separada, pueden añadirse otras formas de sal de ibuprofeno al núcleo y correspondiente composición de la invención. Los ejemplos típicos incluyen, pero sin limitación, ibuprofeno de calcio, ibuprofeno de potasio, ibuprofeno de lisinato, ibuprofeno de arginato, sales de carbonato de ibuprofeno, sales fosfato, hidrogenofosfato, óxidos, hidróxidos, citratos, tartratos, acetatos o propionatos, en particular sales básicas de sodio, citrato de trisodio, tartrato de disodio, tartrato de dipotasio, óxido de magnesio, óxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricalcio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, etc., aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina y combinaciones de los mismos.

55 Según una realización, se proporciona un núcleo libre de carbonato y la correspondiente composición que tiene un pH de 6,0 a 8,0. Los núcleos y composiciones conducen a soluciones significativamente supersaturadas en medio ácido, ayudando a una rápida resorción. En comparación con medicamentos de ibuprofeno conocidos, la presente

- invencción consigue por lo tanto más rápidamente niveles sanguíneos y concentraciones en el sitio de efecto eficaces, y por tanto un inicio acelerado del efecto analgésico, así como una rápida consecución de los niveles sanguíneos y concentraciones en el sitio de efecto máximos. Mediante numerosos estudios *in vivo*, se ha verificado que el nivel sanguíneo máximo con formulaciones de ibuprofeno convencionales se consigue solo aproximadamente 1,5 horas después de la administración. En contraposición, se consiguieron ya los niveles sanguíneos máximos después de aproximadamente 35 minutos con los comprimidos de esta invencción sin disgregante. Los comprimidos de esta invencción permiten por lo tanto un tratamiento especialmente rápido de los dolores y reducen el riesgo de que el paciente tome otro comprimido como resultado de un inicio demasiado lento del efecto analgésico.
- Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden dihidrato de ibuprofeno de sodio que está presente en una cantidad del 50 al 99,9 % en peso, basada en el peso de la composición farmacéutica.
- Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden dihidrato de ibuprofeno de sodio que está presente en una cantidad de al menos el 60 al 90 % en peso, basada en el peso de la composición farmacéutica.
- Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden además uno o más excipientes o cargas adicionales. La composición farmacéutica está en forma de un comprimido recubierto o cápsula oblonga recubierta, con el pH de una solución acuosa de la composición farmacéuticamente aceptable en el intervalo de 6,0 a 8,0.
- Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que están presentes en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en la composición farmacéutica. Preferiblemente, se usan excipientes hidrosolubles. Son ejemplos de excipientes preferiblemente adecuados azúcares, tales como sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa, hexosas, tales como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, almidón hidrolizado o escindido enzimáticamente, tal como maltodextrina, ciclodextrinas, tales como  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona no reticulada (hidrosoluble), poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicoles, polipropilenglicoles, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio de ácidos orgánicos o inorgánicos, en particular, sales de sodio, potasio, magnesio y calcio, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio, dicitrato de trimagnesio, dicitrato de tricalcio, lactato de calcio, gluconato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y similares. Son excipientes especialmente preferidos hexosas, tales como sorbitol y manitol, polivinilpirrolidona no reticulada, maltodextrina y cloruro de sodio, en particular polivinilpirrolidona no reticulada hidrosoluble, que es aparentemente adecuada también para retardar la precipitación de ibuprofeno en el estómago.
- Según una realización, la composición farmacéutica comprende un núcleo recubierto que tiene al menos un recubrimiento que comprende un recubrimiento de azúcar o película, en el que todos los materiales de recubrimiento de azúcar y película acostumbrados son en principio adecuados como materiales de recubrimiento. El grosor de la capa no es crítico, sin embargo, en general la proporción de la capa, basada en el peso del núcleo de comprimido, es solo de aproximadamente del 1 al 10 % en peso, incluyendo de aproximadamente del 3 al 6 % en peso. Se encuentran en los Ejemplos recubrimientos y materiales de recubrimiento adecuados y ejemplares.
- Según una realización, los comprimidos/cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 30 N.
- Según una realización, los comprimidos/cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 40 N.
- Según una realización, los comprimidos/cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 80 N.
- Según una realización, los comprimidos/cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 90 N.
- Los comprimidos pueden recubrirse también con una capa de película polimérica hidrosoluble de disolución rápida. El recubrimiento de película implica la deposición de una membrana fina uniforme típicamente polimérica en el sustrato, habitualmente mediante una técnica de pulverización. Las ventajas del proceso de recubrimiento de película incluyen un aumento de peso mínimo de la forma de dosificación última, la reducción de los tiempos de procesamiento y una resistencia mejorada a la descamación. Opcionalmente, la composición de recubrimiento contiene un agente aromatizante para enmascarar el gusto y el olor del ingrediente activo. Además, pueden usarse agentes abrillantadores, tales como cera carnauba, como parte del proceso de recubrimiento. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros materiales de recubrimiento o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria. Además, se contemplan en la presente memoria procedimientos distintos de los procedimientos de recubrimiento de película.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

5 La siguiente es una realización de una formulación contemplada por los inventores. El comprimido de ibuprofeno de sodio de 200 mg es un comprimido beis recubierto con película redondo impreso con tinta negra que contiene 256,25 mg de dihidrato de ibuprofeno de sodio por unidad de dosificación (equivalente a 200 mg de dosis de ibuprofeno).

La Tabla 1 resume la composición de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio y la función de los excipientes en la formulación.

**Tabla 1: Composición del producto farmacológico comprimido de ibuprofeno de sodio**

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Patrón de pureza/calidad</u></b>	<b><u>Dosis unitaria (mg/du)</u></b>	<b><u>Función</u></b>
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	N/A	256,25	Ingrediente activo
Dióxido de silicio coloidal	NF	5,00	Deslizante, aglutinante
Manitol	USP	129	Aglutinante, diluyente
Celulosa microcristalina	NF	39,6	Aglutinante, disgregante, lubricante, diluyente
Laurilsulfato de sodio	NF	0,500	Lubricante, agente humectante
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, copovidona y polietilenglicol)	N/A	15,8	Capa de película de comprimido cosmético
Acesulfamo de potasio	NF	0,0290	Agente edulcorante
Sucralosa	NF	0,0900	Agente edulcorante
Aroma (comprende alcohol etílico y propilenglicol)	N/A	0,229	Agente aromatizante
Cera carnauba	NF	0,0425	Agente abrillantador
Tinta negra Opacode	N/A	0,09	Marcado
Agua purificada	USP	N/A <sup>a</sup>	Dispersante de recubrimiento
Alcohol isopropílico	USP	N/A <sup>a</sup>	Disolvente de tinta
Total:		446	

a. Retirado esencialmente durante el procesamiento.

10 **Ejemplo 2 (Comparativo)**

Se resume en la Tabla 2 otra composición de una dosis de 200 mg de cápsula oblonga de ibuprofeno de sodio recubierta que contiene lactosa y la función de los excipientes en la formulación. El comprimido de ibuprofeno de sodio de 200 mg es un comprimido beis recubierto con película redondo impreso con tinta negra que contiene 256,27 mg de dihidrato de ibuprofeno de sodio por unidad de dosificación (equivalente a 200 mg de dosis de ibuprofeno).

15

**Tabla 2: Composición del producto farmacológico comprimido de ibuprofeno de sodio**

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Patrón de pureza/calidad</u></b>	<b><u>Dosis unitaria (mg/du)</u></b>	<b><u>Función</u></b>
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	N/A	256,27	Ingrediente activo
Dióxido de silicio coloidal	NF	3,63	Deslizante, aglutinante
Manitol	USP	66,1	Aglutinante, diluyente
Lactosa Fast Flo	NF	85,0	Aglutinante, diluyente
Laurilsulfato de sodio	NF	2,00	Lubricante, agente humectante
Ácido esteárico		2,00	Lubricante
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, talco y polietilenglicol)	N/A	14,6	Capa de película de comprimido cosmético
Acesulfamo de potasio	NF	0,029	Agente edulcorante
Sucralosa	NF	0,090	Agente edulcorante
Aroma	N/A	0,229	Agente edulcorante

(continuación)

Ingrediente	Patrón de pureza/calidad	Dosis unitaria (mg/du)	Función
Cera carnauba	NF	0,0425	Agente de abrillantamiento
Agua purificada	USP	N/A <sup>a</sup>	Dispersante de recubrimiento
Total:		430	

a. Retirado esencialmente durante el procesamiento

**Ejemplo 3**

5 Siguiendo el ejemplo 1, es una realización de una formulación por tandas a mayor escala contemplada por los inventores. Se fabricó una tanda de comprimidos de ibuprofeno de sodio con un tamaño representativo de tanda de aproximadamente 1,5 millones de comprimidos.

El proceso de fabricación de ibuprofeno de sodio comprende siete operaciones unitarias: pesada, mezclado extensivo, compactación/molienda con rodillo, mezclado extensivo, compresión, recubrimiento/abrillantamiento e impresión. Los componentes de cada operación unitaria se pesan separadamente en farmacia.

10 Se preparó cada premezcla extensiva de ibuprofeno de sodio mezclando extensivamente y poniendo en capas dihidrato de ibuprofeno de sodio, manitol y dióxido de silicio coloidal tamizados en un contenedor. Se mezclaron extensivamente los contenidos del contenedor hasta uniformidad. Se compactó entonces con rodillo la mezcla extensiva y se molió hasta gránulos usando un compactador con rodillo equipado con un molino integrado. Después de la etapa de compactación con rodillo, se tamizaron celulosa microcristalina, manitol, dióxido de silicio coloidal y laurilsulfato de sodio y se añadieron al contenedor para formar la mezcla extensiva de compresión.

15 Se mezclaron extensivamente los contenidos del contenedor hasta uniformidad. Se comprimió la mezcla extensiva de compresión hasta comprimidos en una prensa de comprimidos rotativa. Se efectuó en el ajuste el siguiente ensayo en proceso: peso medio (421 a 439 mg, objetivo 430 mg) y dureza media. Se efectuó el ensayo en proceso (peso medio y dureza media) a lo largo de la etapa de compresión para asegurar la calidad de los núcleos de comprimido que se estaban produciendo. Después de la compresión, se recubrieron los núcleos con una capa de película edulcorada y se aplicó un abrillantado con cera carnauba en una máquina de recubrimiento de película.

20

**Tabla 3: Fórmula en tandas representativa de comprimido de ibuprofeno de sodio (200 mg de IBU)**

Ingrediente	kg/tanda	kg/contenedor <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Granulación		
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	400,00	200,00 <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Manitol	31,20	15,6 <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Dióxido de silicio coloidal	4,68	2,34 <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Manitol	72,0	36,0 <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Mezcla de compresión <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>		
Granulación de ibuprofeno de sodio	507,89	253,95
Manitol	97,56	48,78
Celulosa microcristalina	61,86	30,93
Dióxido de silicio coloidal	3,12	1,56
Laurilsulfato de sodio	0,78	0,39
Recubrimiento de película <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>		
Ingrediente	kg/tanda <sup>n</sup>	
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, copovidona y polietilenglicol)	27,04	
Acesulfamo de potasio	0,050	
Aroma (comprende alcohol etílico y propilenglicol)	0,393	
Agua purificada	110,6	<small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>
Sucralosa	0,155	
Abrillantamiento		
Ingrediente	kg/tanda	kg/contenedor <small>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>

Cera carnauba	0,060	0,030
Marcado		
Ingrediente	kg/tanda	
Tinta	3,00 <sup>J</sup>	
Alcohol isopropílico	3,00 <sup>I,J,K</sup>	
<p>a. Dos contenedores de material constituyen una tanda.</p> <p>b. El dihidrato de ibuprofeno de sodio debe dividirse en alícuotas de 50,0 kg (cuatro porciones)</p> <p>c. El manitol debe dividirse en tres alícuotas de 5,20 kg para uso en mezclas de manitol/dióxido de silicio coloidal.</p> <p>d. El dióxido de silicio coloidal debe dividirse en tres alícuotas de 0,78 kg para uso en mezclas de manitol/dióxido de silicio coloidal.</p> <p>e. El manitol debe dividirse en tres alícuotas de 12,0 kg.</p> <p>f. Si el rendimiento de granulación (% de rendimiento teórico) está fuera del intervalo especificado (97,0-102,0 %), se calcularán los componentes de la mezcla de compresión basándose en el rendimiento real.</p> <p>g. Se prepara suspensión de recubrimiento en exceso para permitir el cebado de las conducciones; la suspensión de recubrimiento es del 20 % de sólidos.</p> <p>h. Se prepara un tanque de solución de recubrimiento de película para recubrir la tanda (2 contenedores).</p> <p>i. No aparece en la forma de dosificación final, retirado esencialmente durante el procesamiento.</p> <p>j. La tinta en exceso y el alcohol se distribuyen durante el ajuste. Las cantidades incluyen excedentes que no pueden usarse durante el procesamiento.</p> <p>k. El alcohol se usará para diluir la tinta, según sea necesario.</p>		

#### Ejemplo 4 (Comparativo)

Siguiendo el ejemplo 3, es una realización de una formulación por tandas a mayor escala contemplada por los inventores. Se fabricó una tanda de comprimidos de ibuprofeno de sodio recubiertos que contenían lactosa con un tamaño de tanda representativo de aproximadamente 1 millón de comprimidos.

5 **Tabla 4: Fórmula de tanda representativa para comprimido de ibuprofeno de sodio (200 mg de IBU)**

<u>Ingrediente</u>	<u>kg/tanda</u>
Granulación	
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	174,0
Manitol	44,9
Dióxido de silicio coloidal	1,1
Mezcla de compresión	
Granulación de ibuprofeno de sodio	220,0
Lactosa	57,7
Dióxido de silicio coloidal	1,4
Laurilsulfato de sodio	1,4
Ácido esteárico	1,4
Recubrimiento de película	
<u>Ingrediente</u>	<u>g/tanda</u>
Núcleos	12.000
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, talco y polietilenglicol)	598,1
Acesulfamo de potasio	1,19
Flavor	9,38
Agua purificada	<b>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</b>
Sucralosa	3,69
Abrillantamiento	
Cera carnauba	1,258
1. No aparece en la forma de dosificación final, retirado esencialmente durante el procesamiento	

#### Ejemplo 5

Se fabricaron otros ejemplos de núcleos de ibuprofeno de sodio recubiertos para productos de comprimido y cápsula oblonga con los siguientes sistemas de recubrimiento resumidos en la Tabla 5.

**Tabla 5. Sistemas de recubrimiento para núcleos de comprimido/cápsula oblonga de ibuprofeno de sodio usados durante el desarrollo del proceso**

Sistema de recubrimiento	Lista cualitativa de ingredientes
C1	Hipromelosa 6cP Hipromelosa 3cP Dióxido de titanio Talco Polietilenglicol 8000 Polietilenglicol 400 Óxidos de hierro
C2	Hipromelosa Hidroxipropilcelulosa Glicerina Dióxido de titanio Óxidos de hierro
C3	Hipromelosa Copovidona Polietilenglicol Triglicéridos de cadena mediana Dióxido de titanio Óxidos de hierro
C4	Hipromelosa Copovidona Polietilenglicol Triglicéridos de cadena mediana Dióxido de titanio Óxidos de hierro

### Ejemplo 6

#### 5 Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso

Se presenta en la Figura 1 un diagrama de flujo de la fabricación de comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

### Ejemplo 7

El siguiente procedimiento de fabricación describe las etapas del proceso de fabricación para comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

#### 10 Proceso de fabricación

El siguiente procedimiento de fabricación describe las etapas del proceso de fabricación para el producto farmacológico comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

#### Pesada

15 Se pesaron las cantidades indicadas de cada componente y se dispusieron en recipientes separados apropiadamente marcados.

#### Mezclado extensivo (premezclado extensivo de ibuprofeno de sodio)

Se efectuó el mezclado extensivo de la mezcla de granulación en un mezclador de contenedor. Una tanda consiste en diez contenedores. Se usó el siguiente procedimiento para cargar cada uno de los contenedores:

- 20 1) se preparan mezclas de manitol y dióxido de silicio coloidal.
- 2) Se tamizan todos los ingredientes a través de un tamiz de malla n.º 20 en recipientes adecuados, manteniendo separados todos los ingredientes.
- 3) Se disponen los materiales en el contenedor alternando alícuotas de dihidrato de ibuprofeno de sodio, manitol y mezcla de manitol/dióxido de silicio coloidal hasta que todo el material estaba en el contenedor.

25 Se mezclan extensivamente los materiales durante 3 a 15 minutos a 17 rpm  $\pm$  1 rpm. Se repiten las etapas de mezcla extensiva para cada uno de los diez contenedores.

#### Compactación con rodillo/molienda

Se alimentó la premezcla extensiva al compactador con rodillo directamente desde el contenedor usado en el mezclado extensivo. Se mantienen los parámetros de compactación con rodillo enumerados en la Tabla 6 para

producir cintas aceptables.

**Tabla 6: Parámetros de compactación con rodillo**

Parámetro	Intervalo
Fuerza de presión (kN/cm)	2,0 – 6,0
Hueco de rodillo (mm)	2,0 – 4,5

Después de la compactación con rodillo, se procesaron las cintas mediante un molino oscilante integral equipado con un tamiz de 1,5 mm. Se recogió el material molido en recipientes adecuados.

**5 Mezclado extensivo (mezcla de compresión)**

Se efectúa el mezclado extensivo de la mezcla de compresión en un mezclador de contenedor para cada una de las equivalencias de granulación de contenedor. Se usa el siguiente procedimiento para cargar cada uno de los contenedores:

- 1) se combinó dióxido de silicio coloidal con celulosa microcristalina usando un recipiente apropiado.
- 10 2) Se tamizó la mezcla de dióxido de silicio coloidal/celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio y manitol a través de un tamiz de malla n.º 20.
- 3) Se añadió la mezcla tamizada de dióxido de silicio coloidal/celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio y manitol a la granulación de ibuprofeno de sodio en el contenedor.

Se mezclaron extensivamente los materiales durante 9 a 18 minutos a 17 rpm ± 1 rpm.

- 15 Se repitió este procedimiento para cada uno de los diez contenedores que constituyen una tanda.

**Compresión**

Se comprimió la mezcla de compresión en forma de un núcleo de cápsula oblonga usando una prensa de comprimidos rotatoria equipada con una herramienta redonda o en forma de cápsula. Se midió el peso medio para asegurar la uniformidad de contenido. Se corrigieron las desviaciones del peso objetivo ajustando la profundidad de llenado. Se midió la dureza media para asegurar la actuación y robustez del núcleo. Se recogieron los comprimidos en recipientes de almacenamiento adecuados después de pasar a través de un eliminador de polvo y detector de metal. Se resumen en las Tablas 7 y 8 los parámetros de compresión ejemplares para comprimidos y cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio recubiertos. Se contempla que se emplee de forma útil un intervalo mayor de dichos parámetros de compresión según la invención.

**25 Tabla 7. Datos de compresión de comprimido de ibuprofeno de sodio**

	Objetivo (punta triple)	Objetivo (punta sencilla)	Intervalo preferido (punta triple)	Intervalo preferido (punta sencilla)
Precompresión (kN)	4,2-4,9	1,5	2,0-6,3	1,0-1,9
Compresión principal (kN)	40	14	26-48	12-20
Velocidad de torreta (rpm)	20	20	10-20	10-30

**Tabla 8. Datos de compresión de cápsula oblonga de ibuprofeno de sodio**

	Objetivo (punta triple)	Intervalo preferido (punta sencilla)
Precompresión (kN)	1,5	1,1-1,8
Compresión principal (kN)	17	10-21
Velocidad de torreta (rpm)	20	10-20

30 Se resumen en las Tablas 9-13 las fuerzas de compresión y datos de dureza para comprimidos y cápsulas oblongas de ibuprofeno de sodio representativos.

Tabla 9. Peso, grosor y dureza en proceso, tanda del ejemplo 2

Punto temporal	Hora real (hh:mm)	Medias de 10 núcleos de comprimido		
		Peso, g	Dureza, N <sup>a</sup>	Grosor, mm <sup>a</sup>
1	16:01	0,4117	29,4	5,5499
2	16:05	0,4046	35,0	5,49148
3	16:23	0,4174	43,4	5,6007
4	16:25	0,4142	32,9	5,58038
5	16:40	0,4182	44,8	5,59308
6	16:42	0,415	30,1	5,57784
7	16:59	0,415	51,1	5,59054
8	17:01	0,4133	42,7	5,56006
<b>Media</b>		<b>0,4144</b>	<b>38,7</b>	<b>5,5680</b>
<b>DE</b>		<b>0,0022</b>	<b>7,9</b>	<b>0,0353</b>
<b>%DER</b>		<b>0,5</b>	<b>20,4</b>	<b>0,6</b>

a. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

Tabla 10. Peso, grosor y dureza en proceso, tanda del ejemplo 2

Punto temporal	Hora real (hh:mm)	Medias de 10 núcleos de comprimido		
		Peso, g	Dureza, N <sup>a</sup>	Grosor, mm <sup>a</sup>
1	14:46	0,4121	37,1	6,02463
2	14:43	0,4129	32,9	6,03809
3	15:00	0,4146	37,8	5,97408
4	15:04	0,4182	35,0	5,99796
5	15:16	0,4128	38,5	5,95554
6	15:19	0,4151	37,8	5,97484
7	15:31	0,4127	46,2	5,94716
8	15:34	0,4169	35,0	6,00380
<b>Media</b>		<b>0,4137</b>	<b>37,6</b>	<b>5,5661</b>
<b>DE</b>		<b>0,0042</b>	<b>4,0</b>	<b>0,0173</b>
<b>%DER</b>		<b>1,0</b>	<b>10,6</b>	<b>0,3</b>

a. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

Tabla 11. Estadísticas de comprimido en proceso para los núcleos de comprimido de los ejemplos 15a-c

Tanda	Ejemplo 15a <sup>a</sup>			Ejemplo 15b <sup>a</sup>			Ejemplo 15c <sup>a</sup>		
	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)
Min	4,44	90,4	5,93	4,44	89,9	5,94	4,44	84,1	5,95
Máx	4,57	112,8	6,04	4,53	105,8	6,02	4,54	97,4	6,00
Media	4,49	101,7	5,98	4,48	96,6	5,97	4,47	90,6	5,98
Desv. est.	0,04	5,3	0,03	0,03	5,6	0,03	0,03	3,7	0,02
%DER	0,86	5,2	0,55	0,71	5,8	0,50	0,64	4,0	0,27

a. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

**Tabla 12. Estadísticas medias para la dureza media en proceso de tandas de núcleo de comprimido del ejemplo 3**

<b>Media de 80 a 200 N para lotes de 10 núcleos de comprimido</b>			
<b>Tipo de comprimido (estadística)</b>	<b>Lote 1</b>	<b>Lote 2</b>	<b>Lote 3</b>
Mínimo	93	96	99
Máximo	108	106	108
Media	100	102	103
%DER	3,58	2,26	1,99

**Tabla 13. Estadísticas medias para la dureza media en proceso de lotes de cápsulas oblongas del ejemplo 3**

<b>Media de 90 a 200 N para lotes de 10 núcleos de cápsula oblonga</b>			
<b>Tipo de cápsula oblonga (estadístico)</b>	<b>Lote 1</b>	<b>Lote 2</b>	<b>Lote 3</b>
Mínimo	108	109	108
Máximo	118	120	121
Media	114	114	114
%DER	1,89	1,78	2,13

5

**Preparación de la suspensión**

- 1) Se añadió material de recubrimiento coloreado a agua y se mezcló durante al menos 30 minutos.
- 2) Se añadieron los edulcorantes y uno o más agentes aromatizantes a la suspensión y se continuó mezclando durante al menos 15 minutos.

10 **Recubrimiento de película**

- 1) Se transfirió una cantidad de núcleos de cápsula oblonga o comprimido a un bombo de recubrimiento de tamaño apropiado. Usando el sistema de recubrimiento preparado, se aplicó la cantidad calculada de suspensión al lecho de cápsula oblonga o comprimido.

15 Tras la terminación de la aplicación de la suspensión de recubrimiento, se aplicó cera carnauba tamizada a través de un tamiz de malla al lecho de cápsula oblonga o comprimido.

- 2) Se tamborearon las cápsulas oblongas o comprimidos para distribuir la cera carnauba.
- 3) Se descargaron las cápsulas oblongas o comprimidos del recubridor en recipientes apropiados.

**Impresión**

20 Se imprimieron las cápsulas oblongas o comprimidos por un lado con tinta negra, diluida lo necesario con alcohol isopropílico, a una velocidad que produce una calidad de impresión aceptable, usando una impresora litográfica (offset).

**Empaquetado**

Se empaquetaron los comprimidos o cápsulas oblongas mediante técnicas convencionales.

**Ejemplo 8**

25 Datos de friabilidad de comprimidos de ibuprofeno de sodio recubiertos del ejemplo 1.

Se resumen en las figuras 5-12 los estudios de estabilidad y disolución de composiciones de ibuprofeno de sodio.

**Ejemplo 9**

30 Se resumen en la Tabla 14 los datos de friabilidad de composiciones de ibuprofeno de sodio recubiertas del ejemplo 15(a). El dato de friabilidad en bruto ejemplar de una tanda de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa es del 0,47 %. Se ensayó la friabilidad después de las revoluciones especificadas según el ensayo de friabilidad de comprimidos USP <1216>.

Tabla 14. Datos de friabilidad y disgregación del ejemplo 15(a)

Friabilidad y disgregación de tres lotes de formulación de 15(a)			
Muestra	Friabilidad después de 100 rev	Friabilidad después de 500 rev	Tiempo de disgregación (min)
1R	0,13 %	0,54 %	4,42
1L	0,11 %	0,55 %	4,73
2R	0,13 %	0,50 %	4,31
2L	0,11 %	0,57 %	4,97
3R	0,13 %	0,58 %	4,28
3L	0,08 %	0,50 %	4,84
4R	0,02 %	0,53 %	4,23
5R	0,11 %	0,63 %	3,68
6R	0,11 %	0,49 %	4,78
6L	0,13 %	0,51 %	5,11
7R	0,10 %	0,53 %	5,04
7L	0,06 %	0,55 %	5,48
8R	0,14 %	0,58 %	4,91
8L	0,22 %	0,52 %	5,16
9R	0,18 %	0,27 %	4,94
9L	0,16 %	0,59 %	NA
10R	0,16 %	0,60 %	4,76
10L	0,19 %	0,57 %	NA
11R	0,13 %	0,49 %	4,70
11L	0,12 %	0,52 %	NA
12R	0,14 %	0,52 %	5,07
12L	0,16 %	0,54 %	NA

**Ejemplo 10**

Estudio piloto para comparar la absorción de comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio

- 5 Este estudio piloto evaluó el perfil de absorción de tres comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio diferentes comparados con un producto de ibuprofeno actualmente comercializado (de aquí en adelante, "patrón de referencia").

El objetivo de este estudio era comparar la velocidad y extensión (hasta las 6 horas) de la absorción de ibuprofeno a partir de comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia.

10 **Diseño de estudio global y descripción del plan**

- 15 Este era un estudio monodosis aleatorizado abierto cruzado cuádruple. Se planeó incorporar 16 sujetos masculinos y femeninos sanos (números aproximadamente iguales de cada género) para asegurar que al menos 12 sujetos completaban el estudio. Se asignaron aleatoriamente los sujetos a 1 a 4 secuencias de dosificación y recibieron una dosis de 400 mg de cada formulación de ibuprofeno después de una noche de ayuno en cada uno de los periodos de estudio. Se separó la dosificación para cada periodo de estudio al menos 48 horas. Se recogieron 18 muestras de sangre (de 3 ml cada una) en tubos de heparina de sodio de cada sujeto para el análisis de ibuprofeno racémico durante 6 horas durante cada uno de los cuatro periodos de estudio. Se extrajo un total de aproximadamente 216 ml de sangre de cada sujeto durante el estudio (excluyendo aproximadamente 30 ml de sangre necesaria para evaluaciones de seguridad y embarazo). Se albergaron los sujetos *in situ* durante el estudio.

20 **Identidad del producto de investigación**

Se usaron para el bioestudio los prototipos I-III indicados en las tablas 15(a) a 15(c).

**Tabla 15(a): Formulación I**

Se fabricó este prototipo en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto del núcleo era de 450 mg.	
<b>Compactación con rodillo</b>	
<b>Nombre del componente</b>	<b>mg/comp</b>
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	66,12
<b>Mezcla de compresión</b>	
<b>Nombre del componente</b>	<b>mg/comp</b>
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	60,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	60,0
<b>Recubrimiento</b>	
<b>Nombre del componente</b>	<b>mg/comp</b>
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75
Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba n.º 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

**Tabla 15(b): Formulación II**

Se fabricó este prototipo en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto del comprimido era de 450 mg.	
<b>Compactación con rodillo</b>	
<b>Nombre del componente</b>	<b>mg/comp</b>
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	66,12
<b>Mezcla de compresión</b>	
<b>Nombre del componente</b>	<b>mg/comp</b>
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	30,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	90,0
<b>Recubrimiento</b>	
<b>Nombre de componente</b>	<b>mg/comp</b>
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75
Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba n.º 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

**Tabla 15(c): Formulación III**

Se fabricó la formulación III en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto de los comprimidos era de 450 mg.	
<b>Compactación con rodillo</b>	
<b>Nombre de componente</b>	<b>mg/du</b>
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	59,64
Crospovidona	6,48
<b>Mezcla de compresión</b>	
<b>Nombre de componente</b>	<b>mg/du</b>
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	58,74
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	58,74
Crospovidona	2,52
<b>Recubrimiento</b>	
<b>Nombre de componente</b>	<b>mg/du</b>
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75
Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba n.º 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

- **Tratamiento A:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación I (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
- 5
- **Tratamiento B:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación II (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
  - **Tratamiento C:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación III (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
  - **Tratamiento D, de referencia:** 2 x patrón de referencia de 200 mg (dosis total= 400 mg) a las 0 horas.
- 10 Se administraron todos los tratamientos en condiciones de ayuno.

**Tratamientos administrados****Tabla 16:** Medicación del estudio

<b>Fármaco</b>	<b>Por unidad</b>	<b>Por dosis</b>
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación I	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación II	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación III	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Patrón de referencia	200 mg de ibuprofeno solubilizado	2 cápsulas líquidas por vía oral

**Metodología bioanalítica**

- 15 Se analizó en las muestras de plasma el IBU racémico usando un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución con detección por espectrometría de masas/espectrometría de masas en serie (HPLC EM/EM).

Se derivaron los siguientes parámetros PK: AUCL, C<sub>máx</sub>, Ln AUCL, Ln C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T<sub>cem</sub> (tiempo para alcanzar una concentración plasmática de 6,4 µg/ml), T<sub>20</sub> (tiempo para alcanzar una concentración plasmática de 20 µg/ml) y T<sub>ret</sub>

(retardo de tiempo entre la administración de fármaco y el inicio de la absorción).

**Comparaciones farmacocinéticas**

Se evaluaron los siguientes pares de comparaciones:

- 5 • Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación I (tratamiento A) frente a patrón de referencia (tratamiento D).
- Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación II (tratamiento B) frente a patrón de referencia (tratamiento D).
- Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación III (tratamiento C) frente a patrón de referencia (tratamiento D).

10 **Análisis estadísticos**

Se analizaron con los datos de AUCL y  $C_{m\acute{a}x}$ , tanto transformados logarítmicamente como no transformados, las diferencias entre tratamientos usando un análisis de varianza (ANOVA) con efectos para género, sujeto (género), periodo, tratamiento e interacción tratamiento por género. Se retenía la interacción tratamiento por género en el modelo final si era significativa (al nivel de 0,10). Se ensayó el efecto del género usando el sujeto (género) como término de error, y usando una suma de cuadrados secuencial (de tipo 1).

Participaron en el ensayo un total de 17 sujetos (8 masculinos (47 %) y 9 femeninos (53 %)) de 23-44 años de edad. La media de edad e índice de masa corporal de la población era de 30,6 años (intervalo 23-44 años) y 24,3 kg/m<sup>2</sup> (intervalo 20,0-28,0 kg/m<sup>2</sup>). Once de los sujetos (64,7 %) eran blancos, seguido de 3 (17,7 %) negros, 2 (11,8 %) asiáticos y 1 (4,9 %) clasificado como de "otra" raza. 8 (47,1 %) sujetos eran de etnia hispana.

20 **RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS**

Se representan a continuación los datos de concentración de sujeto individuales en cada momento de muestreo, así como el sumario de estadísticas para la concentración plasmática de ibuprofeno en cada momento de muestreo. Se ilustran las curvas de concentración plasmática media en la Figura 2 (escala lineal) y la Figura 3 (escala semilogarítmica) a continuación. Se muestran en la Figura 4 las curvas de concentración plasmática media (escala lineal) hasta 2 horas después de la dosificación.

**Datos farmacocinéticos**

Se resumen los resultados clave en la Tabla 17 siguiente. Cada uno de los tres prototipos era bioequivalente al patrón de referencia con respecto tanto a la extensión (AUCL) de hasta 6 horas como a la velocidad ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de absorción de ibuprofeno, con los límites de confianza para cada relación de ensayo frente a formulación de referencia bien contenidos en el intervalo predefinido (75,0-133,3 %), así como en el intervalo convencional (80-125 %) para bioequivalencia. Se absorbieron rápidamente las tres formulaciones (Figura 4) y alcanzaron sus concentraciones máximas respectivas ( $T_{m\acute{a}x}$ ) al cabo de 40 minutos de media, algo más rápido respecto al patrón de referencia, que mostró un  $T_{m\acute{a}x}$  medio de ~52 minutos. Los tres prototipos alcanzaron un  $T_{cem}$  (tiempo hasta una concentración plasmática de 6,4 µg/ml) al cabo de 12 minutos de la dosificación y un  $T_{20}$  (tiempo hasta una concentración plasmática de 20 µg/ml) al cabo de 18,2 minutos de la dosificación, más rápido que los tiempos respectivos para el patrón de referencia de aproximadamente 22 minutos y 29 minutos.

En conjunto, la formulación prototípica II exhibió el perfil PK más rápido en los tiempos más cortos para umbrales de concentración plasmática relevantes ( $T_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{cem}$  y  $T_{20}$ ) y la máxima  $C_{m\acute{a}x}$ ; sin embargo, los perfiles PK de los otros dos prototipos eran también prometedores, y similares a los del prototipo II.

40 Se resumen los resultados clave en la Tabla 17 siguiente.

**Tabla 17: Sumario de resultados- parámetros farmacocinéticos de IBU (media, desviación estándar e intervalos de confianza del 90 %)**

Tratamiento	AUCL (µg.h/ml)	$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (min)	$T_{cem}$ (min)	$T_{20}$ (min)
A: IBU prototípico I	125,80(21,5)	47,41(8,6)	38,75(10,8)	11,36(4,3)	17,74(6,4)
B: IBU prototípico II	123,98(20,0)	49,58(7,8)	32,76(6,1)	10,77(4,4)	16,31(5,0)
C: IBU prototípico III	123,44(16,5)	47,06(9,0)	36,70(12,3)	11,72(5,3)	18,16(7,6)
D: patrón de referencia	121,52(18,8)	47,61(8,9)	52,36(16,7)	22,18(8,5)	28,94(12,6)
Relación A/D^ (%)	103,26	99,73			
IC del 90 %^	100,7-105,9	93,0-106,9			

(continuación)

Tratamiento	AUCL ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>máx</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>máx</sub> (min)	T <sub>cem</sub> (min)	T <sub>20</sub> (min)
Relación B/D <sup>^</sup> (%) IC del 90 % <sup>^</sup>	101,93 99,4-104,6	104,62 97,6-112,2			
Relación C/D <sup>^</sup> (%) IC del 90 % <sup>^</sup>	101,87 99,3-104,5	98,74 92,1-105,8			
<sup>^</sup> Basado en parámetros transformados logarítmicamente ajustados. Nota: Cada formulación contenía un equivalente molar de 400 mg de ibuprofeno.					

### Conclusiones farmacocinéticas globales

- 5 Los tres prototipos eran bioequivalentes al patrón de referencia con respecto tanto a la extensión (AUC) de hasta 6 horas como a la velocidad (C<sub>máx</sub>) de absorción de ibuprofeno. Los límites de confianza para cada relación de formulación de ensayo frente a referencia estaban bien contenidos dentro del intervalo establecido (80-125 %) para bioequivalencia. Las tres formulaciones prototípicas se absorbieron rápidamente de media, con valores de T<sub>máx</sub> al cabo de 40 minutos después de la dosis.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES

- 10 Este estudio piloto comparó la velocidad y extensión de la absorción de ibuprofeno de tres formulaciones prototípicas de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia. Se determinó que los tres prototipos eran bioequivalentes al patrón de referencia con respecto a AUCL y C<sub>máx</sub>, y los tres prototipos se absorbieron rápidamente, con tiempos hasta la concentración plasmática máxima (T<sub>máx</sub>) al cabo de 40 minutos de la dosificación.
- 15 Además, los tiempos hasta concentración plasmática máxima (T<sub>máx</sub>), los tiempos hasta concentración plasmática eficaz mínima (T<sub>cem</sub>) y los tiempos hasta concentración plasmática de 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (T<sub>20</sub>) eran más rápidos para los tres prototipos de ibuprofeno de sodio en comparación con el patrón de referencia.

- 20 Estos datos son consistentes con un estudio PK anterior que comparaba el perfil de absorción de otro producto de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia, lisinato de ibuprofeno e ibuprofeno convencional, que demostró que el ibuprofeno de sodio era bioequivalente al patrón de referencia y al lisinato de ibuprofeno para C<sub>máx</sub> y AUC, con un T<sub>máx</sub> ligeramente más rápido. Además, este estudio encontró que el ibuprofeno de sodio era bioequivalente al ibuprofeno convencional para AUC, pero se absorbía más rápido (mayor C<sub>máx</sub> y T<sub>máx</sub> más rápida). Puesto que esta otra formulación de ibuprofeno de sodio proporcionaba también un inicio más rápido de la analgesia que los comprimidos de ibuprofeno patrón, estos datos sugieren que los comprimidos de ibuprofeno de sodio ensayados en
- 25 el presente estudio pueden proporcionar un inicio de la analgesia más rápido que los comprimidos de ibuprofeno patrón, y al menos tan rápido como el patrón de referencia.

Las tres formulaciones prototípicas de ibuprofeno de sodio y patrón de referencia evaluadas en este estudio piloto eran todas bien toleradas.

- 30 La presente invención no ha de limitar su alcance a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Es más, resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria para los expertos en la técnica de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que dichas modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente invención no ha de limitar su alcance a las realizaciones específicas descritas aquí.

Ha de entenderse además que todos los valores son aproximados y se proporcionan para descripción.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica en forma de comprimido o cápsula oblonga, que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo di-hidrato de ibuprofeno de sodio y al menos dos aglutinantes que incluyen celulosa microcristalina y manitol; comprendiendo dicha composición al menos un recubrimiento; en la que dicho núcleo recubierto tiene un contenido de sodio de menos de 23 mg/unidad de dosificación.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el di-hidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 50 al 90 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que los al menos dos aglutinantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una dureza de más de 30 N.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una dureza de más de 40 N.
- 15 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una dureza de más de 80 N.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el uno o más recubrimientos farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.
- 20 8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición proporciona un contenido de sodio diario total para un paciente de menos de 134 mg/día.
9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en forma de comprimido, en la que dicho núcleo consiste en:
  - 25 (a) gránulos que consisten en dihidrato de ibuprofeno de sodio, manitol y dióxido de silicio coloidal en una relación p/p de 200:51,6:2,34, respectivamente; que están comprimidos con
  - (b) una mezcla de manitol, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y laurilsulfato de sodio en una relación p/p de 48,78:30,93:1,56:0,39, respectivamente, en la que los componentes (a) y (b) están presentes en una relación p/p de 253,95:81,66.
- 30 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que los gránulos se producen mediante compactación con rodillo y molienda.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en la que los núcleos están recubiertos con un recubrimiento de película.
12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el di-hidrato de ibuprofeno de sodio es di-hidrato de ibuprofeno de sodio racémico.

35

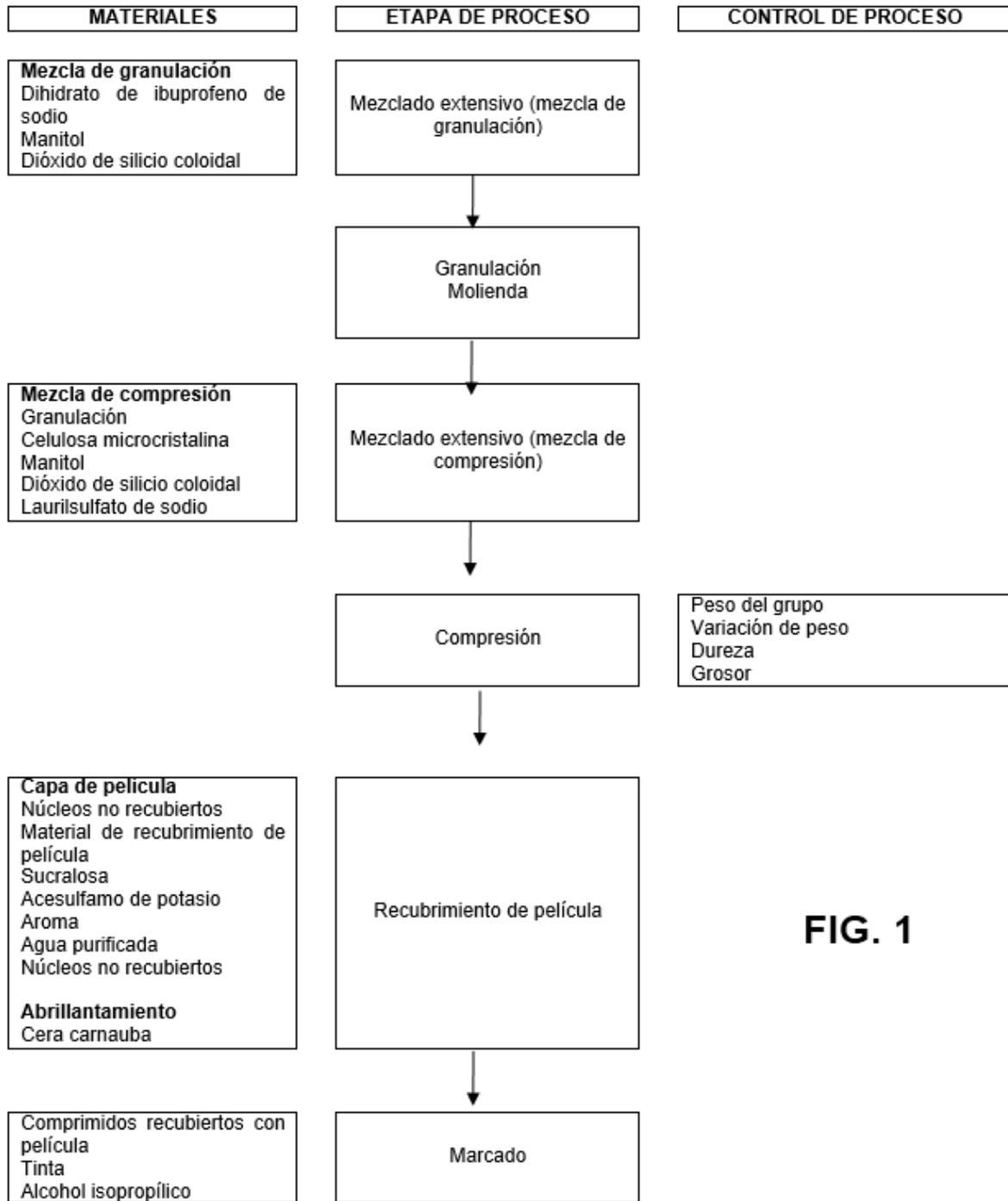
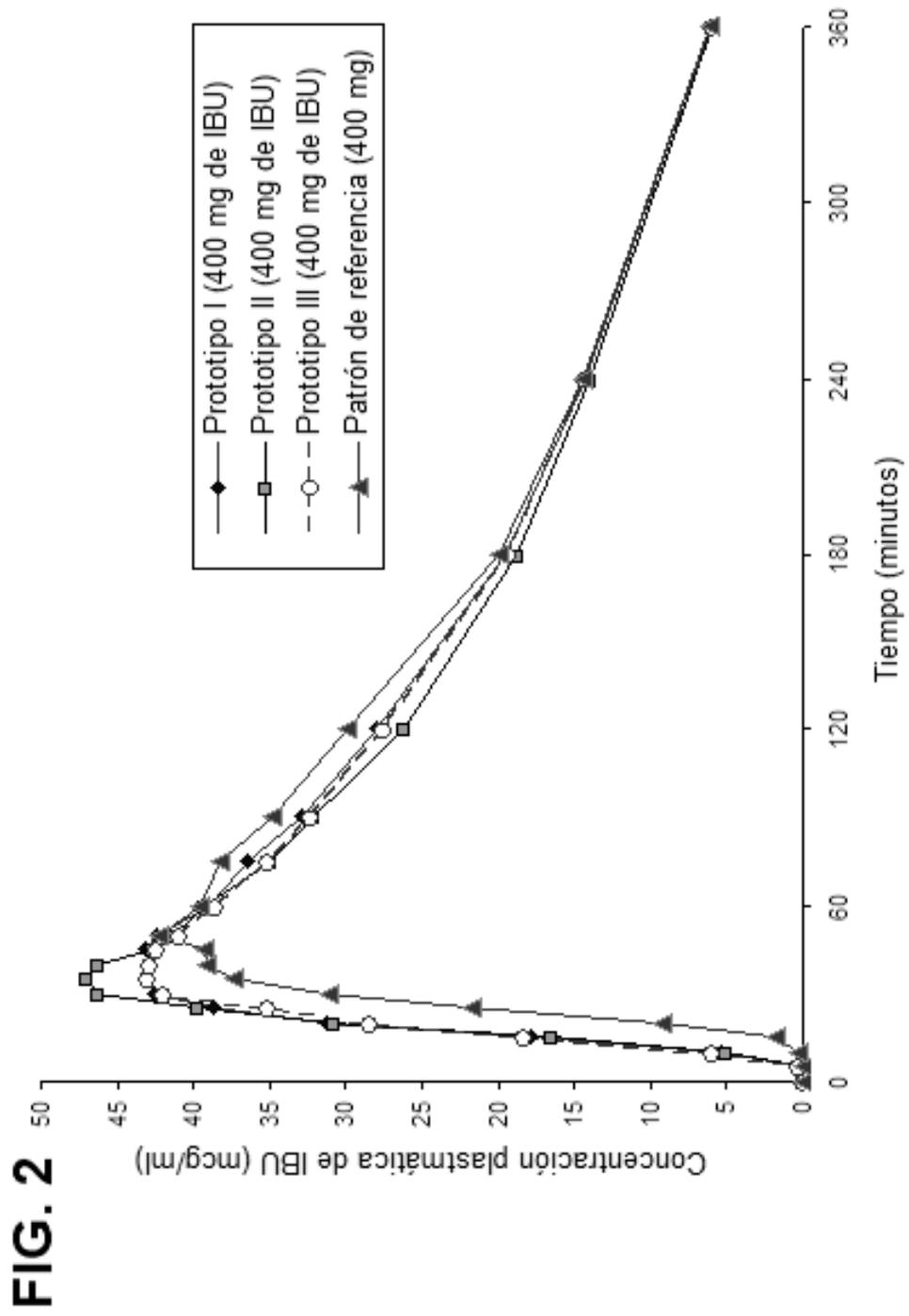
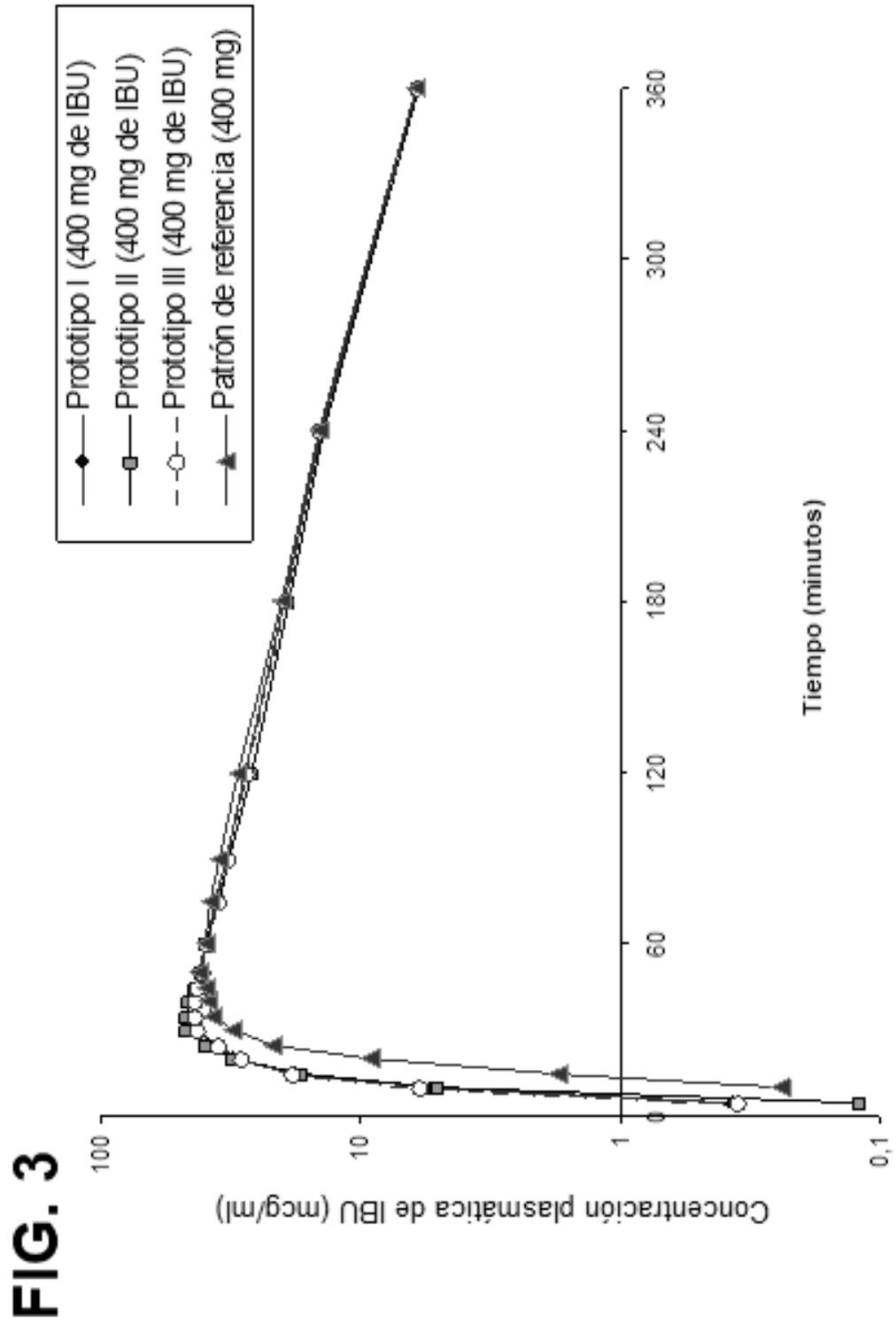


FIG. 1





**FIG. 4**

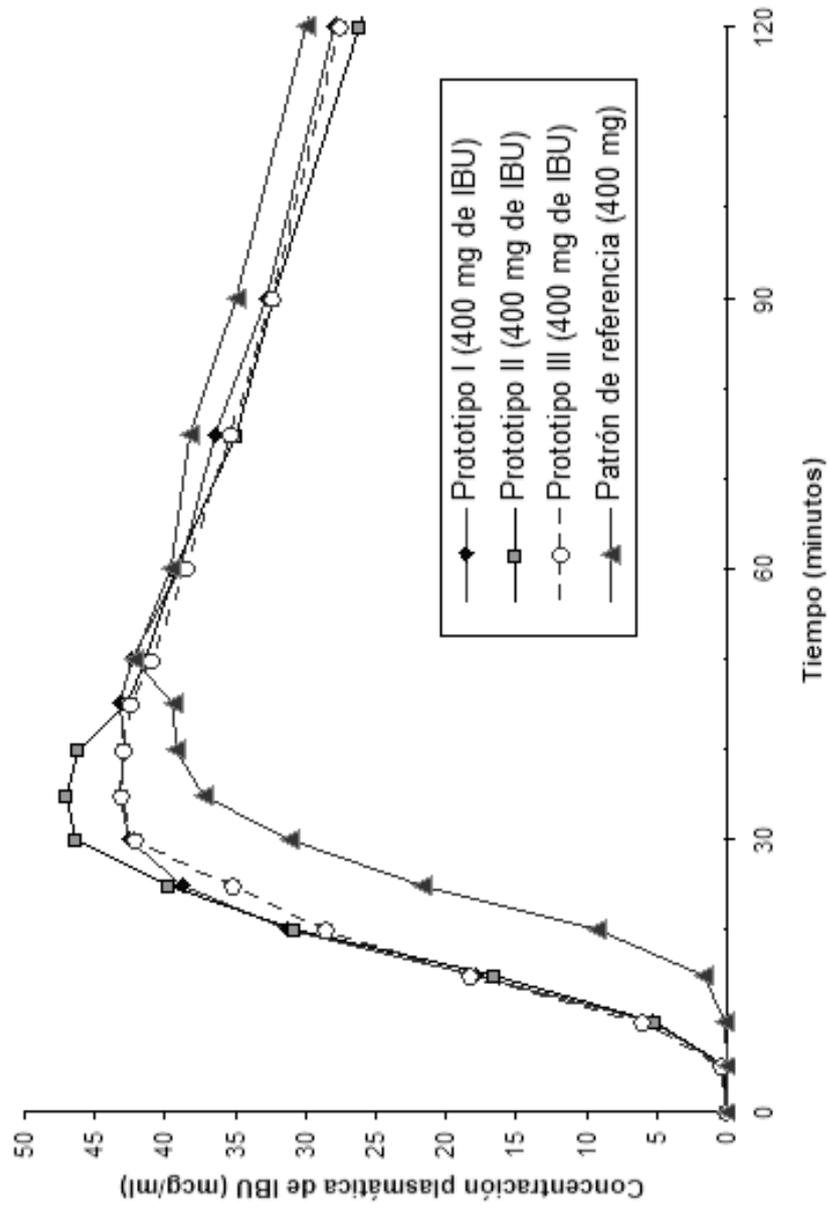
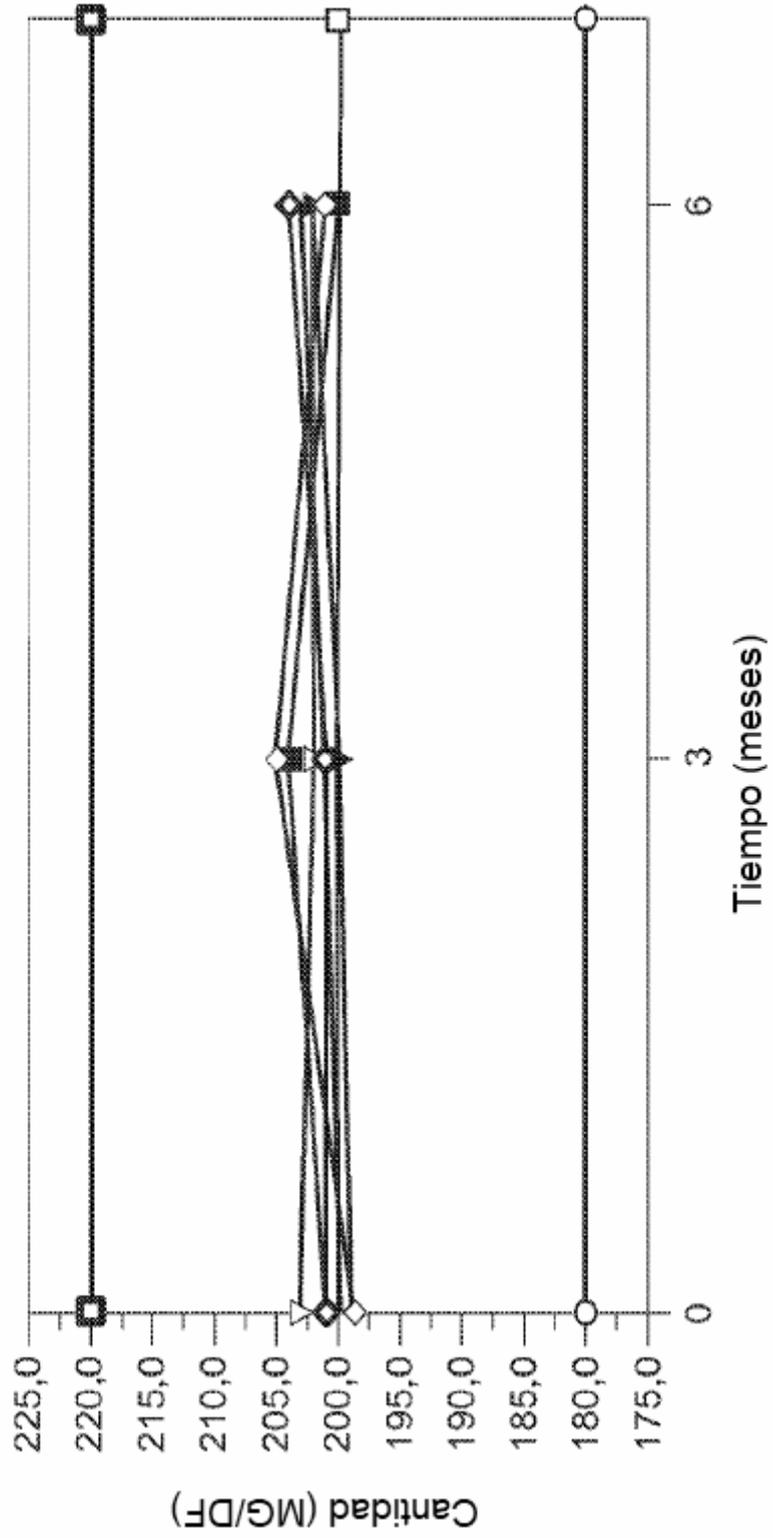


FIG. 5



**FIG. 6**

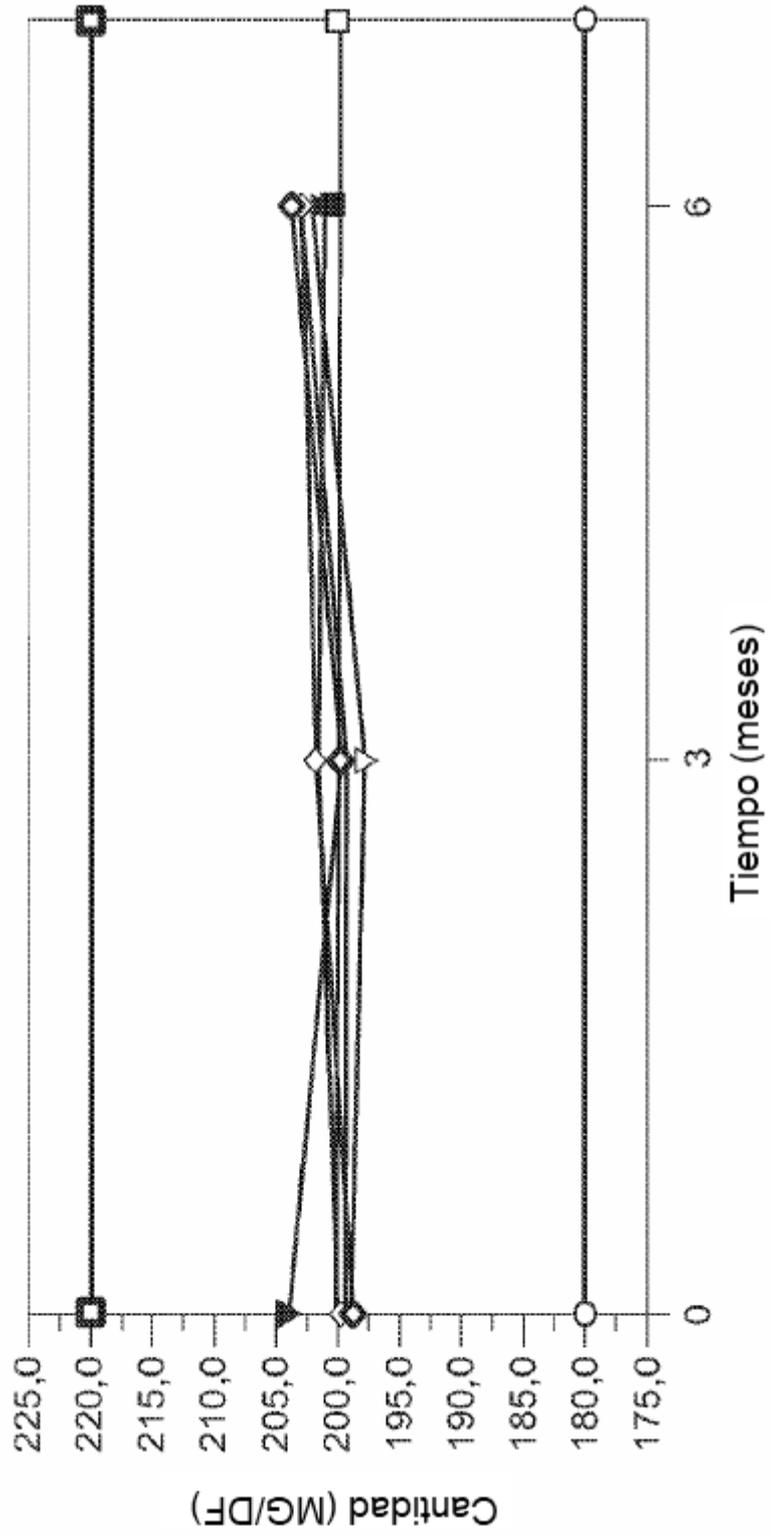


FIG. 7

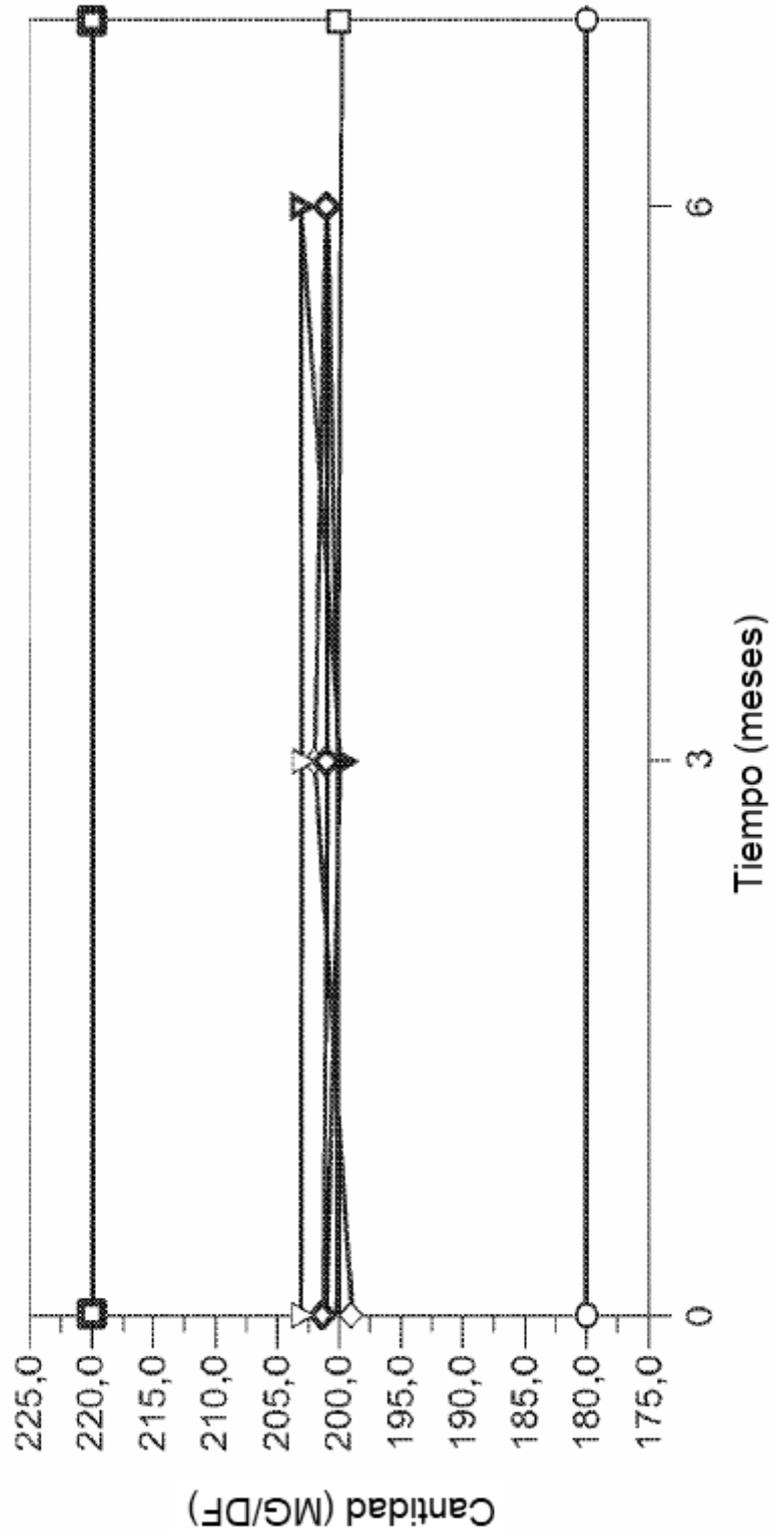
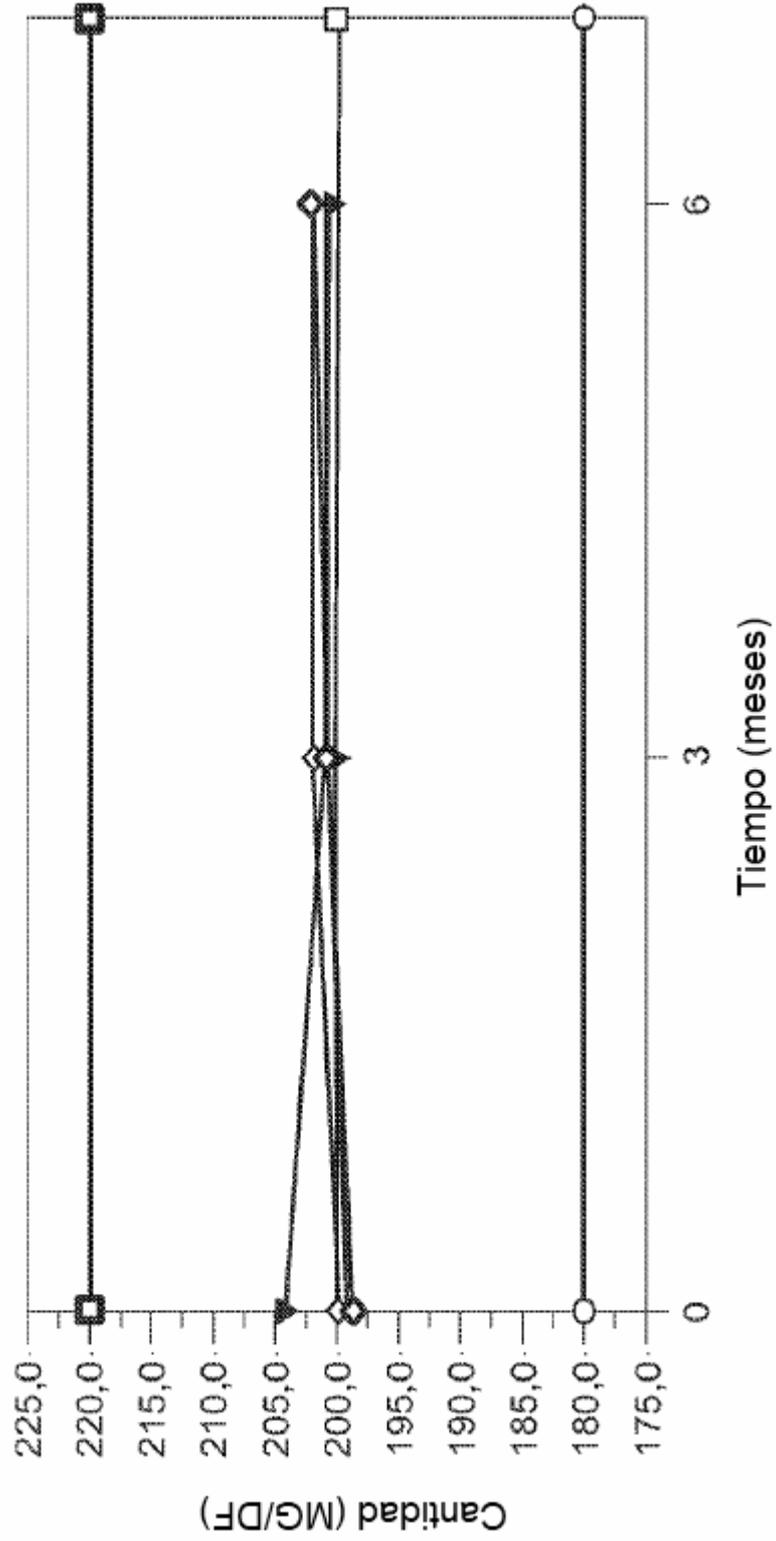
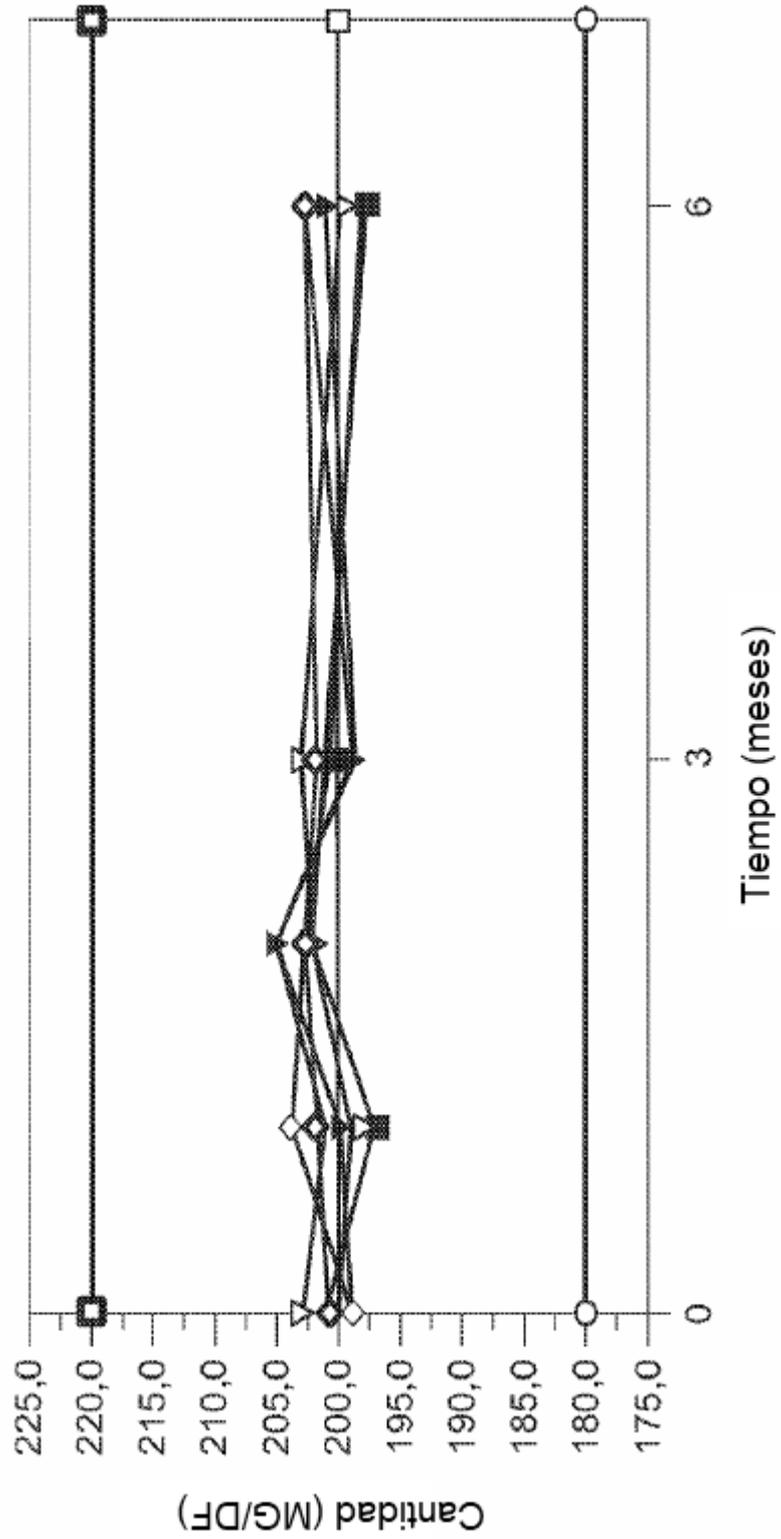


FIG. 8

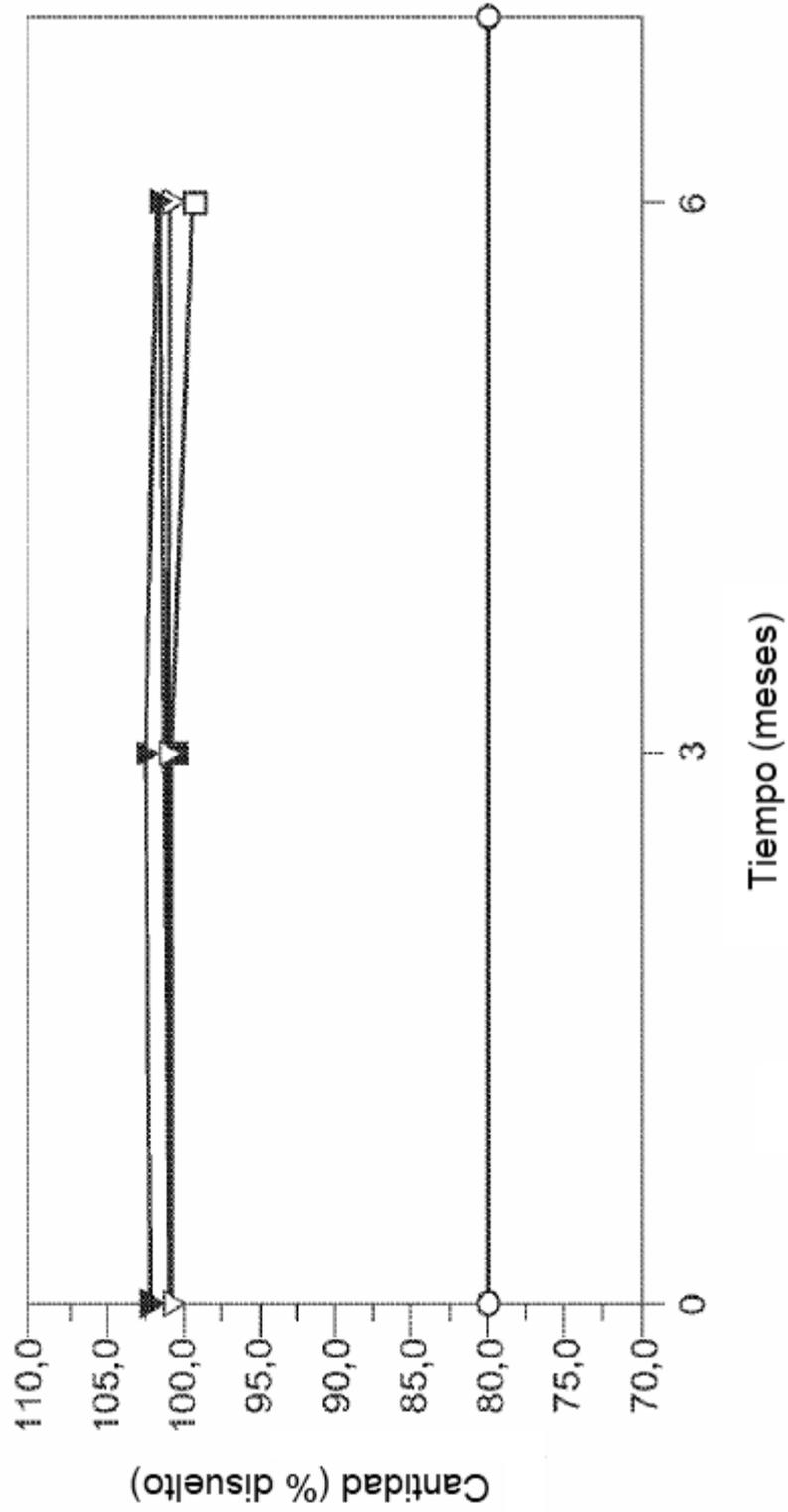


**FIG. 9**





**FIG. 11**



**FIG. 12**

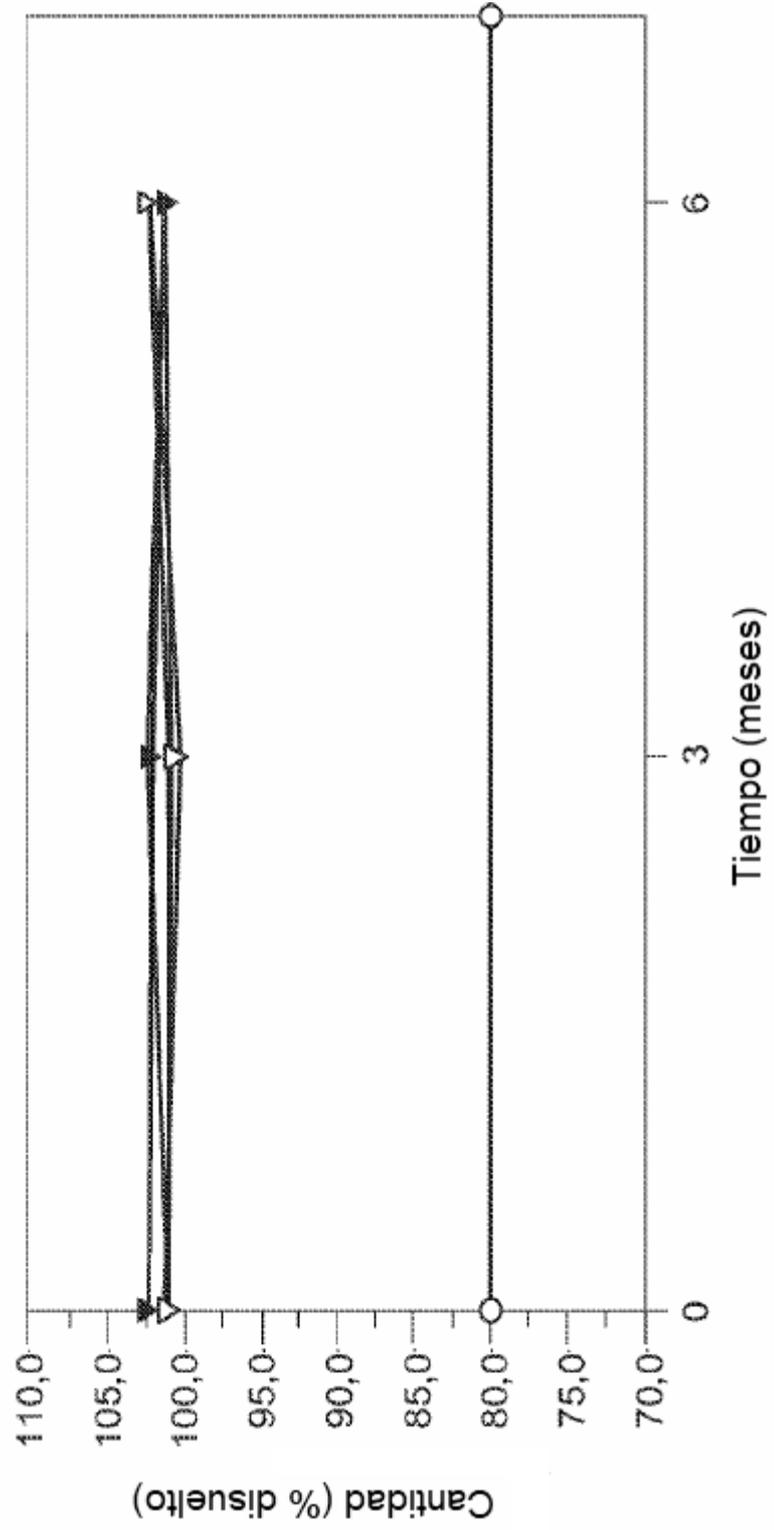
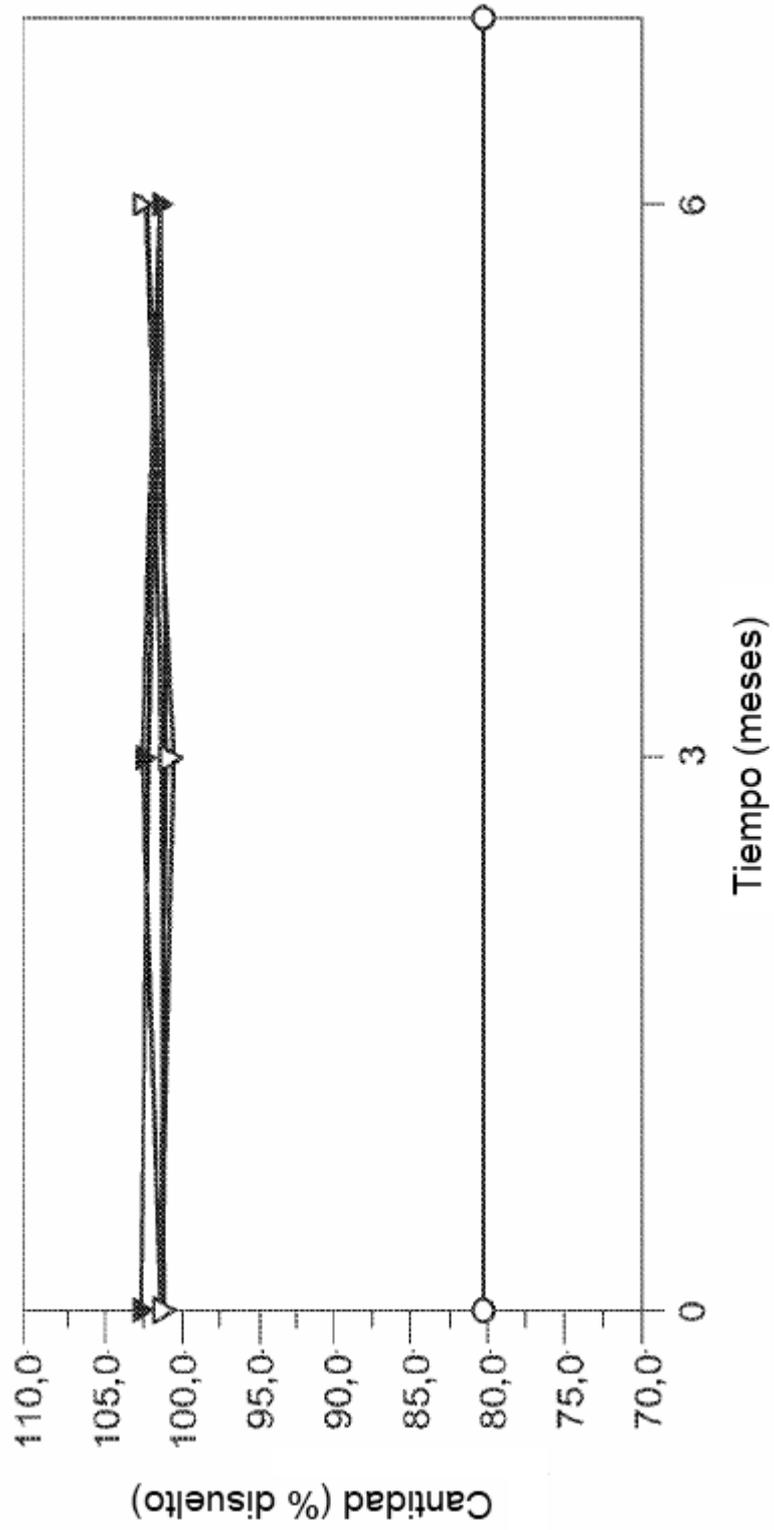


FIG. 13



**FIG. 14**

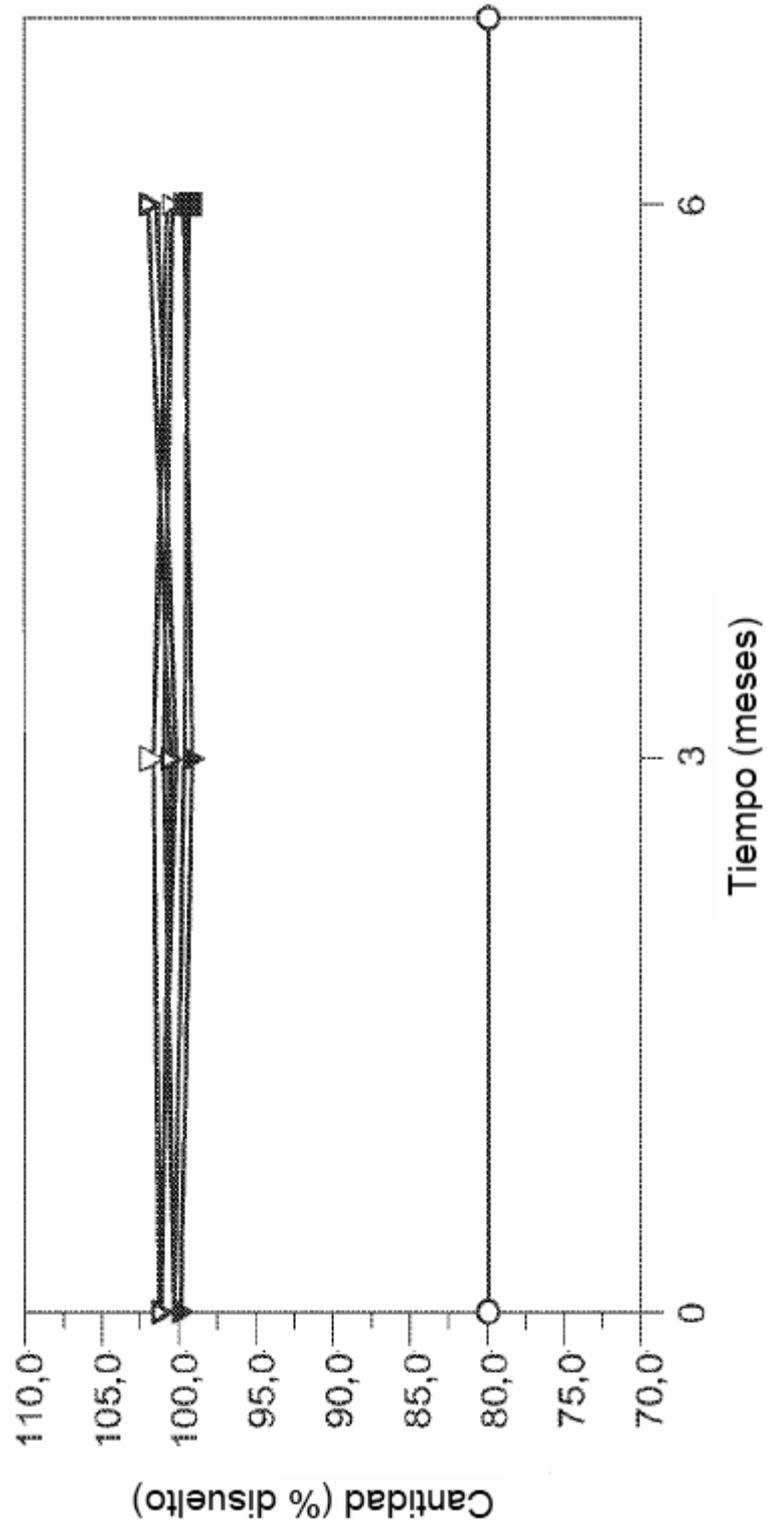


FIG. 15

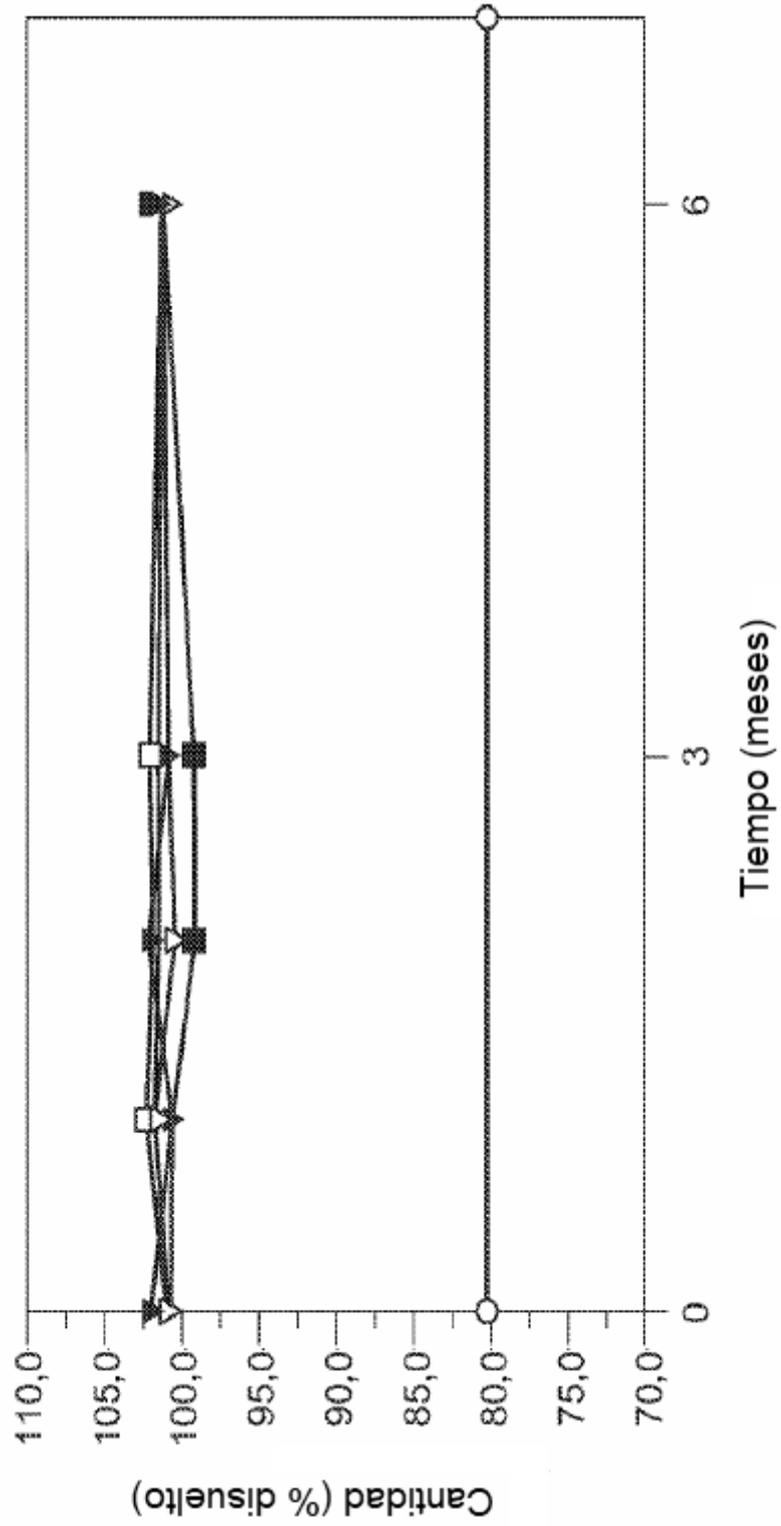


FIG. 16

