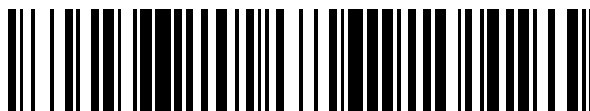


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 358**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2011 PCT/GB2011/052027**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12140392**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11781582 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2696846**

54 Título: **Composiciones de dispersión farmacéuticas orales**

30 Prioridad:

11.04.2011 WO PCT/GB2011/000563

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

73 Titular/es:

**VITUX GROUP AS (100.0%)
 Brynsveien 11-13
 0667 Oslo , NO**

72 Inventor/es:

**DRAGET, KURT INGAR;
 ENGELSEN, STEINAR JOHAN;
 SETERNES, TORE;
 HATTREM, MAGNUS y
 HAUG, INGVILD JOHANNE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 663 358 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de dispersión farmacéuticas orales

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales en forma de dispersiones.

Muchos principios activos, es decir los componentes fisiológicamente activos de composiciones farmacéuticas, tienen un sabor y/u olor desagradables. Por consiguiente, cualquier régimen de dosificación terapéutico o profiláctico que implica el consumo de unidades de dosificación de sabor desagradable o de olor repugnante corre inherentemente el riesgo de incumplimiento por parte del paciente.

Además, cuando la dosis unitaria de un principio activo es grande, las formas de dosificación unitarias orales, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden ser probablemente grandes y de ese modo difíciles de tragar para pacientes ancianos o jóvenes y además pueden provocar una reacción de atragantamiento incluso con adultos sanos. Por consiguiente, cualquier régimen de dosificación terapéutico o profiláctico que implica el consumo de un gran número de unidades de dosificación o varias unidades de dosificación grandes, difíciles de tragar, corre inherentemente el riesgo de incumplimiento por parte del paciente.

Para muchos principios activos es posible usar un comprimido masticable, una pastilla para chupar, o una película que se disuelve en la boca como el vehículo para el principio activo. No obstante, esto no es factible si el principio activo tiene un sabor amargo o desagradable o si está destinado principalmente para que se absorba más abajo del tracto gastrointestinal.

Se ha encontrado previamente que los principios activos pueden administrarse sin estos problemas cuando están contenidos dentro de una pieza de emulsión blanda, masticable, gelificada de aceite en agua. Los fármacos lipófilos pueden disolverse en la fase lipídica. Si el principio activo es un fármaco hidrófilo, éste puede disolverse en una fase acuosa dentro de dicha emulsión de aceite en agua, es decir como una emulsión gelificada de agua en aceite en agua (una "emulsión doble").

30 El documento WO 2004/054539 describe composiciones medicinales que comprenden un núcleo encerrado dentro de un material de película no expandido que comprende un material de celulosa modificado.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que, en vez de, o además de, disolver el fármaco en la fase más interna de la emulsión (es decir el fármaco lipófilo en la fase de aceite de una emulsión de aceite en agua o el fármaco hidrófilo en la fase acuosa de una emulsión de agua en aceite en agua) es más conveniente que el principio activo pueda dispersarse como un sólido, por ejemplo en forma particulada, en cualquier fase. De esta manera puede conseguirse una carga farmacológica particularmente alta de la emulsión reduciendo de ese modo la necesidad del paciente de consumir unidades de dosificación múltiples o de gran tamaño. Se describe en el presente documento la dispersión de un fármaco hidrófilo en la fase lipídica de una emulsión gelificada de aceite en agua, y más particularmente un fármaco lipófilo dispersado en la fase acuosa continua de una emulsión gelificada de aceite en agua.

Esto es especialmente útil cuando los principios activos que van a administrarse tienen un sabor fuerte, desagradable.

Se describe en el presente documento una composición farmacéutica oral que comprende un principio activo contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es un fármaco hidrófilo dispersado en la fase lipídica o un principio activo lipófilo dispersado en una fase acuosa, preferentemente continua, de la emulsión.

50 Las emulsiones gelificadas descritas en el presente documento están preferentemente en forma blanda, masticable.

Los fármacos hidrófilos, es decir aquéllos que pueden dispersarse en, pero no disolverse completamente en, la fase lipídica incluyen aquéllos caracterizados por sus propiedades físico-químicas porque llevan cargas electrostáticas (por ejemplo sales) y/o una cantidad sustancial de funciones polares tal como grupos hidroxilo, ceto, fosfato, amino y/o sulfhidrilo. Ejemplos de principios activos hidrófilos particulares incluyen: piroxidina, sulfametoxazol, guanetidina monosulfato, leucovorina, sal de litio, naproxeno sódico subsalicilato de bismuto, acetazolamida sódica, ácido acetilsalicílico, aminofilina, clorhidrato de amiodarona, ácido ascórbico, atenolol, bendroflumetiazida, folinato de calcio, captopril, clorhidrato de cetirizina, succinato sódico de cloranfenicol, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de ciprofloxacina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de clonidina, fosfato de codeína, clorhidrato de ciclizina, ciclofosfamida, fosfato sódico de dexametasona, dicloxacilina sódica, clorhidrato de dicitomida, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de difenhidramina, fosfato de disopiramida, clorhidrato de doxepina, maleato de enalapril, etilsuccinato de eritromicina, acetato de flecanida, clorhidrato de flufenazina, ácido fólico, clorhidrato de granisterona, guaifenesina, lactato de haloperidol, clorhidrato de hidralazina, sulfato de hidroclorequina, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxizina, indometacina sódica, isoniazida, clorhidrato de isoprenalina, ketorolaco trometamol, clorhidrato labetalol, lisinopril, sulfato de litio, bencilato de

mesoridazina, clorhidrato de metadona, clorhidrato de metilfenidato, succinato sódico de metilprednisolona, tartrato de metoprolol, clorhidrato de metronidazol, metildopa, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de molidona, sulfato de morfina, clorhidrato de naltrexona, sulfato de neomicina, clorhidrato de ondastreona, sulfato de orciprenalina, oxacilina sódica, cloruro de oxibutinina, clorhidrato de oxidona, paracetamol, penicilamina, pentoxifilina, clorhidrato de petidina, fenobarbital sódico, fenoximetilpenicilina potásica, clorhidrato de fenilefrina, fenitoína sódica, yoduro potásico, fosfato de primaquina, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de procarbazona, maleato de proclorperazina, clorhidrato de promazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de pseudoefedrina, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de ranitidina, sulfato de salbutamol, etacrinato sódico, clorhidrato de sotalol, succinato de sumatriptán, clorhidrato de terbinafina, sulfato de terbutalina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de tioridazina, clorhidrato de tiotixeno, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de triprolidina, valproato sódico, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de verapamilo, warfarina sódica.

Las dosis adecuadas para los fármacos seleccionados son: sulfametoxazol (200 mg), monosulfato de guanetidina (10 mg), leucovorina (5 mg), sal de litio (300 mg), naproxeno sódico (250 mg), subsalicilato de bismuto (250 mg), guaifenesina, (200 mg), ketorolaco trometamol (10 mg), ciclofosfamida (25 mg), fenoximetilpenicilina (125 mg), metronidazol (250 mg). Además se proporcionan dosis adecuadas en las tablas a continuación.

Además se describe en el presente documento la dispersión de un fármaco lipófilo en la fase acuosa de una emulsión de aceite en agua (es decir la fase continua) o una emulsión de agua en aceite en agua (es decir la fase acuosa continua y/o la fase acuosa discontinua).

Además se describe en el presente documento una composición farmacéutica oral que comprende un principio activo contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es un fármaco lipófilo dispersado en una fase acuosa.

Los fármacos lipófilos adecuados están bien documentados e incluyen temazepam; difenhidramina; zolpidem; triazolam; nitrazepam; testosterona; estradiol; progesterona; benzodiazepinas; barbituratos; ciclosporina; insulina; calcitonina; dextrometorfano; pseudoefedrina; fenilpropanolamina; bromocriptina; apomorfina; selegilina; amitriptilina; dextroanfetamina; fentermina; mazindol; compazina; clorpromazina; perfenazina; fluoxetina, buspirona; clemastina; clorfeniramina; dexoclorfeniramina; astemizol; loratadina; paracetamol; ketoprofeno; naproxeno; y, particularmente, ibuprofeno.

Se describe en el presente documento la dispersión de un fármaco en una fase de una emulsión en la que no es completamente soluble. Por tanto, el principio activo sigue estando en forma sólida, por ejemplo cristalina, en cierta medida en las composiciones, procedimientos y usos descritos en el presente documento.

Además de un fármaco hidrófilo que se dispersa en una fase lipídica y/o un fármaco lipófilo que se dispersa en una fase acuosa en las composiciones gelificadas que comprenden emulsiones de aceite en agua descritas en el presente documento pueden estar presentes además combinaciones de fármaco/fase en las composiciones gelificadas, sea mediante dispersión y/o disolución. Por ejemplo, las siguientes composiciones se prevén:

Fármaco hidrófilo dispersado en fase lipídica y fármaco hidrófilo disuelto en fase acuosa.

Fármaco hidrófilo dispersado en fase lipídica y fármaco lipófilo disuelto en fase lipídica.

Fármaco hidrófilo dispersado en fase lipídica y fármaco lipófilo disuelto en fase lipídica y fármaco hidrófilo disuelto en fase acuosa.

Fármaco hidrófilo dispersado en fase de aceite y fármaco lipófilo dispersado en fase acuosa.

Fármaco lipófilo dispersado en fase acuosa y fármaco lipófilo disuelto en fase lipídica.

Fármaco lipófilo dispersado en fase acuosa y fármaco hidrófilo disuelto en fase acuosa.

Fármaco lipófilo dispersado en fase acuosa y fármaco hidrófilo disuelto en fase acuosa y fármaco lipófilo disuelto en fase lipídica.

En cada caso los fármacos hidrófilos en las fases pueden ser los mismos o diferentes y los fármacos lipófilos en las fases pueden ser los mismos o diferentes. Además pueden estar presentes fármacos anfifílicos.

En un aspecto las composiciones descritas en el presente documento comprenden un fármaco lipófilo dispersado en la fase acuosa continua de una emulsión de aceite en agua en las emulsiones gelificadas descritas en el presente documento.

Con el fin de facilitar una dispersión uniforme a través de la fase que la contiene, el principio activo se encuentra preferentemente en forma particulada. El tamaño de partícula óptimo para una buena dispersión y una buena sensación en la boca de la emulsión gelificada resultante varía dependiendo de la naturaleza del fármaco y de la composición de la fase en la que está éste disuelto, sin embargo los tamaños de partícula adecuados (por ejemplo modo de dimensión de partícula máximo) son 0,5 - 25 µm, preferentemente 1 - 20 µm, en particular 2 - 15 µm.

En particular preferentemente las composiciones descritas en el presente documento contendrán dos o más fármacos, o incluso uno o más fármacos lipófilos en combinación con uno o más fármacos hidrófilos, si los fármacos están dispersados en las fases acuosa y de aceite de una emulsión respectivamente.

Las composiciones de la invención están preferentemente en forma de dosificación unitaria, y cada unidad de dosificación contendrá normalmente del 10 % al 100 %, preferentemente del 50 % al 100 % de la dosis diaria (o única) recomendada del principio activo particular. Ejemplos de dosis diarias o únicas recomendadas para algunos de los principios activos mencionados en el presente documento se exponen en la tabla 1 a continuación.

Si el receptor humano es un niño, las composiciones de acuerdo con la invención son especialmente adecuadas puesto que pueden dividirse de manera fácil y precisa, por ejemplo cortando con una cuchilla, para proporcionar la dosificación requerida para la edad o peso corporal/tamaño particular del niño. Por este motivo se prefiere marcar la unidad de dosificación (por ejemplo con marcas superficiales tal como una escala de peso corporal, altura o edad) o su envase (por ejemplo el blíster o la cubierta del blíster de una emulsión gelificada envasada en blíster) con indicaciones que muestran dónde puede dividirse la unidad de dosificación de la emulsión gelificada para dar un fragmento que contiene la dosificación deseada.

Tabla 1

Dosis de fármaco diarias o únicas típicas	
Principio activo	Dosis por unidad de dosificación (mg)
Ibuprofeno	100-1500 (por ejemplo 200, 400, 600 y 800)
Naproxeno	250, 375 y 500
Ketoprofeno	12,5-300 (por ejemplo 12,5, 50, 75, 100 y 200)
Paracetamol	500-1000
Loratadina	10
Astemizol	10, 50 y 200
Dexoclorfeniramina	2-12 (por ejemplo 2, 4, 6 y 8)
Clorfeniramina	4
Clemastina	1 y 2 (como fumarato, 1,34 y 2,68)
Difenhidramina	25 y 50
Buspirona	5, 10, 15, y 30
Fluoxetina	5-90 (por ejemplo 10 y 20)
Perfenazina	2, 4, 8 y 16
Clorpromazina	10, 25, 50, 100 y 200
Proclorperazina	5, 10 y 15
Mazindol	1, 2 y 3
Fentermina	8-40 (por ejemplo 8, 15 y 30)
Dextroanfetamina	5, 10 y 15
Amitriptilina	10, 25, 50, 75, 100 y 150
Selegilina	1,25, 5 y 10
Apomorfina	5 y 10
Bromocriptina	2,5 a 40 (por ejemplo 2,5, 5, 10, 15)
Fenilpropanolamina	25, 50, 75, 400 y 600
Pseudoefedrina	60 y 120
Dextrometorfano	30-600 (por ejemplo 30, 90, 400)
Calcitonina	5, 30, 35, 75 y 150
Insulina	dosis diaria recomendada
Ciclosporina	25 y 100
Barbituratos (butabarbital)	30, 50 y 100
Benzodiazepina (por ejemplo temazepam, triazolam y nitrazepam)	0,25, 0,5, 1 y 2
Progesterona	100, 200 y 300
Estradiol (como valerinato de estradiol)	0,5, 1 y 2
Testosterona (como undecanoato de testosterona)	10
Nitrazepam	0,3, 1, 2,5, 5 y 10
Triazolam	0,125, 0,25 y 0,5
Zolpidem	5 y 10

Dosis de fármaco diarias o únicas típicas	
Principio activo	Dosis por unidad de dosificación (mg)
Temazepam	7,5, 15, 22,5 y 30
Ergocalciferol	10-200 kUI (por ejemplo 30000 UI)
Alfacalcidol	0,25, 0,5, 1 y 2 microgramos
Calcitriol	0,25, 0,5, 1 y 2 microgramos

Las unidades de dosificación de selegilina, apomorfina, insulina y calcitonina preferentemente se disuelven en la boca en vez de que se mastiquen/traguen.

5

Tabla 2

Principio activo	Dosis por unidad de dosificación (mg)
Acetazolamida sódica	125
Ácido acetilsalicílico	75
Aminofilina	100
Clorhidrato de amiodarona	100
Ácido ascórbico	25 – 100
Atenolol	25 – 100
Bendroflumetiazida	5 – 10
Folinato cálcico	5 – 25
Captopril	12,5 – 100
Clorhidrato de cetirizina	2,5 – 10
Succinato sódico de cloranfenicol	125
Maleato de clorfeniramina	2 – 12
Clorhidrato de clorpromazina	10 -100
Clorhidrato de cimetidina	100
Clorhidrato de ciprofloxacina	100
Clorhidrato de clindamicina	75 – 150
Clorhidrato de clonidina	0,1 – 0,3
Fosfato de codeína	15 – 60
Clorhidrato de ciclizina	50 – 150
Ciclofosfamida	25 – 50
Fosfato sódico de dexametasona	0,25 – 6
Dicloxacilina sódica	125
Clorhidrato de diciclomida	20
Clorhidrato de diltiazem	30 – 120
Clorhidrato de difenhidramina	12,5 – 50
Fosfato de disopiramida	100
Clorhidrato de doxepina	10 -150
Maleato de enalapril	2,5
Étilsuccinato de eritromicina	100
Acetato de flecanida	50 – 150
Clorhidrato de flufenazina	1 – 10
Ácido fólico	0,4 – 1
Clorhidrato de granisterona	1
Guafenesina	100
Lactato de haloperidol	0,5 – 20
Clorhidrato de hidralazina	10 – 100
Sulfato de hidrocloroquina	200
Clorhidrato de hidromorfona	1 – 8
Clorhidrato de hidroxizina	10 – 100
Indometacina sódica	25 – 75
Isoniazida	50 – 100
Clorhidrato de isoprenalina	10 – 15
Ketorolaco trometamol	10
Clorhidrato de labetalol	100
Lisinopril	2,5 – 40
Sulfato de litio	42 – 83
Bensilato de mesoridazina	10 – 100
Clorhidrato de metadona	5 – 40
Clorhidrato de metilfenidato	5 – 20
Succinato sódico de metilprednisolona	2 – 32
Tartrato de metoprolol	50 – 100

Principio activo	Dosis por unidad de dosificación (mg)
Clorhidrato de metronidazol	250
Metildopa	125
Clorhidrato de mexiletina	150
Clorhidrato de molidona	5 – 100
Sulfato de morfina	15 – 200
Clorhidrato de naltrexona	50
Sulfato de neomicina	125
Clorhidrato de ondastreona	4 – 8
Sulfato de orciprenalina	10 – 20
Oxacilina sódica	250
Cloruro de oxibutinina	5
Clorhidrato de oxidodona	5 – 80
Paracetamol	80 – 160
Penicilamina	125
Pentoxifilina	400
Clorhidrato de petidina	50 – 100
Fenobarbital sódico	15 – 100
Fenoximetilpenicilina potásica	125
Clorhidrato de fenilefrina	10
Fenitoína sódica	50 – 100
Yoduro de potasio	130
Fosfato de primaquina	15
Clorhidrato de procainamida	250
Clorhidrato de procarbazona	50
Maleato de proclorperazina	5 – 30
Clorhidrato de promazina	25 – 50
Clorhidrato de prometazina	12,5 – 50
Clorhidrato de propranolol	10 – 160
Clorhidrato de pseudoefedrina	30 – 120
Bromuro de piridostigmina	60 – 180
Clorhidrato de piridoxina	10 – 200
Clorhidrato de ranitidina	75 – 150
Sulfato de salbutamol	2 – 8
Etacrinato de sodio	25 – 50
Clorhidrato de sotalol	80 – 160
succinato de sumatriptán	25 – 50
Clorhidrato de terbinafina	250
Sulfato de terbutalina	2,5 – 5
Clorhidrato de tetraciclina	125
Clorhidrato de tioridazina	10 – 150
Clorhidrato de tiotixeno	1 – 20
Clorhidrato de trifluoperazina	1 – 10
Clorhidrato de triprolidina	2,5
Valproato sódico	125
Clorhidrato de vancomicina	125
Clorhidrato de verapamilo	40 – 120
Warfarina sódica	1 – 10

Mediante dispersión del principio activo en una fase de emulsión puede obtenerse una mayor carga del fármaco que si se hubiera disuelto. En particular, las composiciones descritas en el presente documento pueden aumentar drásticamente la capacidad de carga de fármacos hidrófilos y/o fármacos lipófilos en emulsión gelificada de aceite en agua. Además, mediante administración de fármacos en las emulsiones gelificadas descritas en el presente documento, puede enmascarse el sabor desagradable de muchos principios activos, mejorando de ese modo el cumplimiento por parte del paciente. La forma de dosificación de la emulsión gelificada también protege el tracto gastrointestinal de la irritación que puede experimentar por la administración de ciertos fármacos, por ejemplo AINES.

5

10

Por principio activo se quiere decir una sustancia que tiene un efecto terapéutico o profiláctico deseable distinto de como un nutriente, es decir sustancias del tipo para el que se requiere una aprobación reguladora como fármaco en por ejemplo los EE.UU. o la Unión Europea. Menos preferentemente, el principio activo puede ser una vitamina que se clasifica como un principio activo para fines reguladores, por ejemplo vitamina A, K o D (por ejemplo

ergocalciferol, alfalcidol y calcitriol). Las vitaminas, incluyendo éstas, así como minerales y/o hierbas pueden incluirse desde luego en las composiciones además de principios activos de tipo no vitamina.

5 Por principio activo anfífilo se quiere decir un principio activo que se distribuirá en la superficie de la gota de aceite. En la emulsión sencilla descrita en el presente documento, el principio activo anfífilo está mezclado con la fase de aceite y en la emulsión doble descrita en el presente documento, el principio activo anfífilo está mezclado o bien con el aceite o con la fase acuosa discontinua de la emulsión doble.

10 Ejemplos de categorías de principios activos adecuados para su uso tal como se ha descrito en el presente documento incluyen: analgésicos; antiinflamatorios; agentes antineoplásicos; agentes cardiovasculares; agentes biológicos; agentes antialérgicos (por ejemplo antihistamínicos); descongestionantes; agentes antieméticos, fármacos que afectan a la función gastrointestinal, fármacos que actúan sobre la sangre y órganos que forman la sangre, fármacos que afectan a la función renal y cardiovascular, agentes antifúngicos, agentes urológicos, hormonas, agentes antimicrobianos, agentes antiepilépticos, agentes psiclépticos, agentes antipsicóticos, agentes psicoanalépticos, agentes anticolinesterasa, fármacos que actúan sobre los órganos respiratorios y fármacos que actúan sobre el ojo.

20 Además se describe en el presente documento una composición farmacéutica, que comprende un principio activo contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es un fármaco hidrófilo dispersado en una fase de aceite y/o un fármaco lipófilo dispersado en una fase acuosa, preferentemente continua de la emulsión para su uso en medicina.

25 Además se describe en el presente documento una composición farmacéutica, que comprende un principio activo contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es un fármaco hidrófilo dispersado en una fase de aceite y/o un fármaco lipófilo dispersado en una fase acuosa, preferentemente continua de la emulsión para su uso en el tratamiento de infección retroviral, tuberculosis, neumonía, malaria, lepra, disfunción eréctil, cáncer, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dolor, infección bacteriana, deficiencia en vitaminas o inflamación.

30 Además se describe en el presente documento el uso de un principio activo para la preparación de un medicamento para su uso mediante administración oral en el tratamiento de infección retroviral, tuberculosis, neumonía, malaria, lepra, disfunción eréctil, cáncer, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dolor, infección bacteriana, deficiencia en vitaminas o inflamación, en el que dicho principio activo está contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable y es un fármaco hidrófilo dispersado en una fase de aceite y/o un fármaco lipófilo dispersado en una fase acuosa, preferentemente continua de la emulsión.

40 Además se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano para combatir infección retroviral, tuberculosis, neumonía, malaria, lepra, disfunción eréctil, cáncer, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dolor, infección bacteriana, deficiencia en vitaminas o inflamación, procedimiento que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un principio activo contenido en una emulsión gelificada de aceite en agua fisiológicamente tolerable, en el que dicho principio activo es un fármaco hidrófilo dispersado en una fase de aceite y/o un fármaco lipófilo dispersado en una fase acuosa, preferentemente continua de la emulsión.

45 El principio activo puede estar incluido normalmente en las composiciones de la invención en del 10 % al 100 % de su dosis diaria oral normal, especialmente del 50 % al 100 %.

50 Además del principio activo, las composiciones de la invención pueden contener además componentes tales como nutrientes, por ejemplo lípidos, (especialmente triglicéridos y fosfolípidos, normalmente de origen vegetal o animal marino), vitaminas, minerales, y ácido fólico, agentes modificadores del pH, agentes modificadores de la viscosidad, sabores, aromas, edulcorantes, colorantes, antioxidantes, etc.

55 Las composiciones de emulsión gelificadas descritas en el presente documento se encontrarán preferentemente en forma de dosificación unitaria, teniendo cada unidad de dosificación un peso de 50 a 3000 mg, especialmente de 100 a 2000 mg, en particular de 100 a 1500 mg, más particularmente de 400 a 1500 mg, más especialmente de 400 a 1000 mg.

60 La composición de la invención estará preferentemente no revestida, es decir no dentro de una capsula o revestimiento de cubierta. Por consiguiente, para evitar una pérdida de agua durante el almacenamiento, las unidades de dosificación estarán envasadas convenientemente de manera individual, por ejemplo en una envoltura de aluminio o en los blíster de un envase de blíster.

65 Las unidades de dosificación de la emulsión gelificada pueden formarse por ejemplo mediante moldeo, extrusión o corte o similar. Para el uso en adultos, las unidades de dosificación están preferentemente en forma de comprimido o pastilla para chupar; sin embargo para el uso en niños éstas pueden estar presentadas convenientemente en

forma pensada para los niños, por ejemplo formas geométricas tal como barras, tiras y tubos, o formas de animal, muñeca o vehículo, por ejemplo la forma de un carácter de dibujos animados popular.

La fase de aceite de la emulsión de aceite en agua puede ser cualquier lípido fisiológicamente tolerable, por ejemplo ésteres de ácidos grasos tal como triglicéridos y fosfolípidos, por ejemplo aceites vegetales o animales, especialmente aceites vegetales y animales marinos. En particular preferentemente se usa un aceite que tiene alto contenido en ácidos grasos esenciales omega-3, omega-6 o omega-9, especialmente ácidos grasos esenciales omega-3, más especialmente EPA y DHA. De esta manera, la propia fase de aceite es una fuente altamente biodisponible de lípidos nutrientes.

Ejemplos de ácidos omega-3 incluyen ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. Ejemplos de ácidos omega-6 incluyen ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico, y ácido caléndico. Ejemplos de ácidos omega-9 incluyen ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúxico y ácido nervónico.

Se prefiere en particular que las composiciones descritas en el presente documento contengan un sabor cítrico (por ejemplo esencia de naranja o de limón) con el fin de enmascarar cualquier sabor de aceite restante al masticar. Además se prefiere en particular que las composiciones descritas en el presente documento contengan xilitol, por ejemplo como del 0,5 al 50 % en peso, preferentemente del 1 al 40 % en peso, por ejemplo del 15 al 40 % en peso, con el fin de enmascarar tanto el sabor como la sensación en la boca. Éstos pueden estar en la fase acuosa o la fase de aceite (por ejemplo como una emulsión de agua en aceite en agua), o ambas; sin embargo será suficiente generalmente la inclusión en la fase acuosa.

Aparte del principio activo, los ácidos grasos esenciales pueden formar parte de o toda la fase de aceite en la emulsión gelificada, preferentemente al menos el 10 % en peso, más especialmente al menos el 50 %, en particular al menos el 80 % en peso de esa fase. Éstos pueden usarse como compuestos individuales o como mezclas de compuestos, por ejemplo aceites vegetales o marinos.

La fase de aceite de la emulsión de aceite en agua puede contener también solubilizadores con el fin de aumentar la solubilidad del principio activo en la fase de aceite. Los solubilizadores adecuados se reconocerían por un experto en la técnica e incluyen Chremophor EL™, aceite de ricino, Tween 80™, Solutol™ HS15, Lutrol™ y Olestra.

La fase acuosa de la emulsión gelificada contendrá agua y un agente de gelificación fisiológicamente tolerable, por ejemplo un hidrocoloide tal como gelatina, alginato, carragenano o una pectina. Tales agentes de gelificación y sus propiedades de formación de gel se conocen bien. Véase por ejemplo Phillips GO y Williams PA (Eds.) Handbook of hydrocolloids, Woodhead Publishing, Cambridge (2000). Se prefiere especialmente el uso de gelatina.

Además de agua y el agente de gelificación, la fase acuosa de la emulsión gelificada puede contener otros componentes solubles en agua, por ejemplo vitaminas, minerales, agentes modificadores del pH, agentes modificadores de la viscosidad, antioxidantes, colorantes, sabores, principios activos solubles en agua, etc. tal como se desee.

La relación en peso de la fase lipídica con respecto a la fase acuosa en las emulsiones gelificadas es preferentemente de 1:19 a 3:1, especialmente de 35:65 a 1:1, en particular de 2:3 a 1:1.

La formación de la emulsión puede realizarse mediante técnicas convencionales; sin embargo se prefiere la emulsificación con un gas no oxidante, por ejemplo nitrógeno. Asimismo, los componentes de la emulsión se desgasifican preferentemente antes de la emulsificación y la manipulación y el envasado de la emulsión endurecida se realiza preferentemente bajo un gas de este tipo.

Las emulsiones gelificadas de y usadas tal como se ha descrito en el presente documento pueden producirse tal como se describe en los documentos WO 2007/085835 y WO 2007/085840 y PCT/GB2009/002404 y PCT/GB2009/002406.

Las emulsiones gelificadas pueden ser si se desea más de bifásicas. Por tanto una emulsión de agua en aceite puede emulsionarse con una fase de agente de gelificación acuosa para producir una emulsión doble de agua en aceite en agua, o pueden combinarse dos emulsiones de aceite en agua con diferentes fases de aceite y mezclarse íntimamente antes del comienzo de la gelificación.

Tal como se sabe bien, si incluso una ligera fracción de ibuprofeno se disuelve en la boca, esto da como resultado un sabor residual profundo y una sensación astringente insoportable. Por tanto, los comprimidos de ibuprofeno convencionales están revestidos con un revestimiento de azúcar grueso para evitar que el paciente experimente cualquier efecto adverso.

También se ha encontrado que en el caso de principios activos lipófilos que llevan un grupo funcional electrostático que tiene un valor de pKa de 2 a 10, más especialmente de 4 a 10, en particular de 4,5 a 9, la composición puede presentarse en forma de una dispersión acuosa del principio activo y que tiene un pH de fase acuosa que es al menos 0,3, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 1, por ejemplo hasta 2,5, preferentemente hasta 2, más preferentemente hasta 1,8, por debajo o por encima del valor de pKa del grupo electrostático, estando el pH por debajo del valor de pKa cuando el grupo electrostático es ácido (por ejemplo un grupo carboxilo) y por encima del valor de pKa cuando el grupo electrostático es básico (por ejemplo un grupo amina). Si el principio activo contiene dos o más grupos funcionales electrostáticos, el pH está preferentemente por debajo o por encima del pKa del grupo ácido más bajo o por encima del pKa del grupo básico más alto mediante estos valores. De esta manera no solo es posible conseguir una carga alta del compuesto farmacológico lipófilo en la composición farmacéutica oral sino también se enmascara la sensación en la boca desagradable que de lo contrario surge con dispersiones acuosas de tales fármacos. Si se desea puede incluirse también un agente aromatizante fuerte para enmascarar adicionalmente la sensación en la boca, por ejemplo un aroma de fruta cítrica tal como pomelo para fármacos ácidos.

Por tanto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica oral, opcionalmente en forma de dosificación unitaria, que comprende un principio activo lipófilo en dispersión en un vehículo acuoso fisiológicamente tolerable, preferentemente un gel acuoso continuo, es decir no una emulsión de aceite en agua, en la que dicho principio activo contiene un grupo funcional electrostático que tiene un valor de pKa de desde 2 hasta 10, preferentemente de 4 a 9, especialmente de 4,5 a 8,5, caracterizada por que dicho vehículo acuoso tiene un pH al menos 0,3, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 1 por debajo o por encima de dicho valor de pKa, estando dicho pH por debajo de dicho pKa cuando dicho grupo es ácido y por encima de dicho pKa cuando dicho grupo es básico.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona por tanto una composición farmacéutica oral en forma de dosificación unitaria, que comprende un principio activo lipófilo en dispersión en un gel acuoso continuo fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es ibuprofeno o ketoprofeno, y dicho gel acuoso continuo tiene un pH en el intervalo de 4 a 4,5.

Los valores de pH y pKa tal como se mencionan en el presente documento son preferentemente tal como se miden a temperatura ambiente, normalmente y de manera preferente 21 °C.

Las dispersiones acuosas de la invención están en forma de geles acuosos. Los agentes de gelificación usados pueden ser cualquier agente fisiológicamente tolerable, preferentemente agentes de gelificación tal como se describen en otra parte en el presente documento.

Además de agua y del agente de gelificación, el gel acuoso puede contener otros componentes solubles en agua, por ejemplo vitaminas, minerales, agentes modificadores del pH, agentes modificadores de la viscosidad, antioxidantes, colorantes, aromas, principios activos solubles en agua, etc. tal como se desee.

Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones de la invención que comprenden gelatinas tipo B tienen perfiles de liberación de fármaco mucho más rápidos que las correspondientes composiciones que comprenden gelatinas tipo A de la misma fuerza Bloom. Este efecto es perceptible en particular en fuerza Bloom alta, normalmente fuerzas Bloom por encima de 200.

Por gelatina tipo A se quiere decir gelatina obtenida a partir de materia prima tratada con ácido, por ejemplo colágeno de piel de cerdo o colágeno de pescado. Se prefiere especialmente la gelatina obtenida a partir de gelatina de pescado de agua caliente tratada con ácido.

Por gelatina tipo B se quiere decir gelatina obtenida a partir de materia prima tratada con álcali, por ejemplo colágeno encontrado en pieles bovinas.

En particular preferentemente, el agente de gelificación usado en las composiciones de la invención es una gelatina tipo B.

El principio activo lipófilo usado en las dispersiones descritas en el presente documento puede ser cualquier principio activo lipófilo que tiene un grupo funcional con un pKa en el intervalo apropiado; preferentemente sin embargo es un AINE, en particular ibuprofeno. En las composiciones de la invención, el principio activo lipófilo es ibuprofeno o ketoprofeno.

Si se usa ibuprofeno o ketoprofeno, el pH del vehículo acuoso es de aproximadamente 4-4,5, ya que el pKa de dicho grupo en ibuprofeno es de aproximadamente 5. Usando un vehículo acuoso con un pH de 4-4,5 permite que se enmascare la sensación en la boca extremadamente astringente de ibuprofeno y reduce la solubilidad de ibuprofeno en el vehículo acuoso.

El pH deseado del vehículo acuoso puede conseguirse mediante el uso de ácidos, bases y tampones fisiológicamente tolerables bien conocidos, por ejemplo usando ácidos de fruta tal como ácido cítrico.

5 Tal como se ha señalado anteriormente para emulsiones gelificadas, las composiciones de dispersión de la invención estarán en forma de dosificación unitaria, teniendo cada unidad de dosificación preferentemente un peso de 50 a 3000 mg, especialmente de 100 a 2000 mg, en particular de 100 a 1500 mg, más particularmente de 400 a 1500 mg, más especialmente de 400 a 1000 mg. Las unidades de dosificación de las dispersiones pueden formarse por ejemplo mediante moldeo, extrusión o corte o similar. Para el uso en adultos, las unidades de dosificación están preferentemente en forma de comprimido o pastilla para chupar; sin embargo para el uso en niños éstas pueden estar presentadas convenientemente en forma pensada para los niños, por ejemplo formas geométricas tal como barras, tiras y tubos, o formas de animal, muñeca o vehículo, por ejemplo la forma de un carácter de dibujos animados popular.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica oral en forma de dosificación unitaria, que comprende un principio activo lipófilo en dispersión en un gel acuoso continuo fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es ibuprofeno o ketoprofeno, y dicho gel acuoso continuo tiene un pH en el intervalo de 4 a 4.5, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano para combatir un estado sensible a dicho fármaco lipófilo.

20 Además no es parte de la invención pero se describe en el presente documento un principio activo lipófilo que tiene un grupo funcional electrostático que tiene un pKa de 2 a 10 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano (especialmente un mamífero) para combatir un estado sensible a esto, procedimiento que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una composición farmacéutica oral que comprende dicho principio activo dispersado en un vehículo acuoso que tiene un pH al menos 0,3, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 1 por debajo o por encima de dicho valor de pKa, estando dicho pH por debajo de dicho pKa cuando dicho grupo es ácido y por encima de dicho pKa cuando dicho grupo es básico.

30 Además no es parte de la invención pero se describe en el presente documento el uso de un principio activo lipófilo que tiene un grupo funcional electrostático que tiene un pKa de 2 a 10 para la preparación de una composición farmacéutica oral para su uso mediante administración oral en un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano para combatir un estado sensible a dicho principio activo, comprendiendo dicha composición dicho principio activo en dispersión en un vehículo acuoso fisiológicamente tolerable, preferentemente un gel acuoso, caracterizado por que dicho vehículo acuoso tiene un pH al menos 0,3, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 1 por debajo o por encima de dicho valor de pKa, estando dicho pH por debajo de dicho pKa cuando dicho grupo es ácido y por encima de dicho pKa cuando dicho grupo es básico.

40 Además no es parte de la invención pero se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano mediante administración oral al mismo de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica oral que comprende un principio activo lipófilo que tiene un grupo funcional electrostático que tiene un pKa de 2 a 10 para combatir un estado sensible a dicho principio activo, comprendiendo dicha composición dicho principio activo en dispersión en un vehículo acuoso fisiológicamente tolerable, preferentemente un gel acuoso, caracterizado por que dicho vehículo acuoso tiene un pH al menos 0,3, preferentemente al menos 0,5, más preferentemente al menos 1 por debajo o por encima de dicho valor de pKa, estando dicho pH por debajo de dicho pKa cuando dicho grupo es ácido y por encima de dicho pKa cuando dicho grupo es básico.

45 La invención se ilustrará ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y los dibujos acompañantes, en los que

50 La figura 1 muestra el perfil de liberación de ibuprofeno a partir de las composiciones acuosas de la invención en comparación con el perfil de liberación de comprimidos convencionales de Nurofen™ (Reckitt Benckiser).

La figura 2 muestra el perfil de liberación de paracetamol a partir de las composiciones acuosas de la invención.

55 Los ejemplos 1-8, 12, 13 y 15-17 y la figura 2 no forman parte de la invención.

Ejemplo 1 - Composición libre de fármacos

Se forma una fase acuosa a partir de los siguientes componentes:

gelatina	7,5 % en peso
xilitol	36 % en peso
sorbitol	14 % en peso
ácido cítrico al 50 %	1 % en peso
aroma de limón	0,15 % en peso
agua	añadir hasta el 100 % en peso

60

Se emulsiona aceite de girasol (o como alternativa un éster omega-3 (Omacor ®)) con la fase acuosa en una relación en peso de 45:55 y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con una lámina de cubierta de metal/plástico.

5

Ejemplo 2 – Composiciones que contienen fármacos

Los fármacos enumerados en la tabla 1 anteriormente se disuelven en la fase acuosa y se dispersan en la fase de aceite usada en el ejemplo 1 en las concentraciones por unidad de dosificación expuestas en la tabla 1 antes de que se produzcan las emulsiones, se vierten y se dejan endurecer como en el ejemplo 1. Las unidades de dosificación de gel endurecido se envasan como en el ejemplo 1.

10

Para concentraciones de fármaco por debajo de 100 mg por unidad de dosificación, las unidades de dosificación son convenientemente 250, 500 o 750 mg. Para concentraciones por encima de 100 mg por unidad de dosificación, las unidades de dosificación son convenientemente 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 mg.

15

Ejemplo 3

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
sulfametoxazol	200 mg
trimetoprim	40 mg
agua	hasta 1500 mg

20

El (los) aceite(s) y sulfametoxazol y trimetoprim se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

25 Ejemplo 4

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
naltrexona	50 mg
agua	hasta 1500 mg

El (los) aceite(s) y naltrexona se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

30

Ejemplo 5

35

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
prometazina	12,5 mg
agua	hasta 1500 mg

El (los) aceite(s) y prometazina se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

5 Ejemplo 6

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
leucovorina	10 mg
agua	hasta 1500 mg

10 El (los) aceite(s) y leucovorina se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

Ejemplo 7

15

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
atenolol	50 mg
agua	hasta 1500 mg

20 El (los) aceite(s) y atenolol se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

20

Ejemplo 8

<u>Componentes</u>	
gelatina	84 mg
goma arábica	55,5 mg
sorbitol	155 mg
xilitol	360 mg
ácido cítrico	9 mg
aroma	18 mg
colorante	10,5 mg
aceite	0 - 600 mg
sumatriptán	25 mg
agua	hasta 1500 mg

25 El (los) aceite(s) y sumatriptán se emulsionan con la fase acuosa y la emulsión se vierte en alícuotas de 1,5 g en moldes alargados revestidos con una bandeja de blíster con laminado de metal/plástico y se deja endurecer. La bandeja de blíster se sella térmicamente con un lámina de cubierta de metal/plástico.

Ejemplo 9 – Dispersiones de ibuprofeno gelificadas

30

Se dispersa ibuprofeno cristalino en una concentración al 10 % en peso en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación y la dispersión se vierte en moldes alargados tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, se deja endurecer y se sella.

35

Componente	Contenidos:
	Contenido (% en peso)
agua	27,45
gelatina	11,49
sorbitol	18,50
xilitol	30,85
sacarina sódica	0,0158
ciclamato sódico	0,1573
ácido cítrico	0,53
ibuprofeno 90	10,00
Total	100,00

Ejemplo 10 – Dispersiones de ibuprofeno gelificadas

- 5 Se dispersó ibuprofeno cristalino en una concentración al 6,7 % en peso en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación y la dispersión se vertió en moldes redondos tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores, se dejó endurecer y se selló.

Componente	Contenidos:	Contenido (% en peso)
agua		28,46
gelatina (tipo B, 226 Bloom, DGF Stoess)		11,92
sorbitol		19,18
xilitol		31,99
sucralosa		0,310
aroma de naranja		0,900
ácido cítrico		0,544
ibuprofeno (calidad 90, BASF)		6,70
Total	100,00	
Total	100,00	

10

Ejemplo 11 – Comparación de perfiles de liberación de ibuprofeno

- 15 Las dispersiones gelificadas de acuerdo con el ejemplo 9 (pero endurecidas en moldes redondos en vez de alargados) se compararon para determinar sus perfiles de liberación de ibuprofeno con comprimidos de Nurofen™ (Reckitt Benkieser), es decir unidades de ensayo que contienen ibuprofeno que tienen un revestimiento de azúcar convencional que cubre el fármaco y el vehículo. Tanto las dispersiones como los comprimidos contenían 200 mg de ibuprofeno.

- 20 Las dispersiones y las unidades de ensayo se expusieron a jugo intestinal simulado (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,2, Sigma) a 37 °C y con agitación a 75 rpm (de acuerdo con la Farmacopea Europea) con el fin de estudiar la liberación de ibuprofeno. Los perfiles de liberación se muestran en la figura 1 (los símbolos cuadrados representan los puntos de datos para las dispersiones y los símbolos de rombo representan los puntos de datos para los comprimidos de Nurofen™). Esta figura muestra sorprendentemente que las dispersiones gelificadas de acuerdo con el ejemplo 9 dan como resultado que se libera el 100 % del ibuprofeno en el intervalo de 75 minutos, es decir 10-15 minutos más rápido que los comprimidos de Nurofen™.

25

Ejemplo 12 – Dispersiones de paracetamol gelificadas

- 30 Se dispersó paracetamol en una concentración al 7,5 % en peso en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación y la dispersión se vertió en moldes redondos tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores, se dejó endurecer y se selló.

Componente	Contenidos:	Contenido (% en peso)
agua		30,09
gelatina (tipo B, 226 Bloom, DGF Stoess)		18,86
sorbitol		12,77
xilitol		29,82
sucralosa		0,135
menta		0,475
ácido cítrico		0,338
paracetamol (acetaminofeno, Sigma)		7,50
Total	100,0	

35

Ejemplo 13 – Perfil de liberación de paracetamol

Las dispersiones gelificadas de acuerdo con el ejemplo 12 se sometieron a ensayo para determinar sus perfiles de liberación de paracetamol.

Las dispersiones se expusieron a jugo gástrico simulado (HCl 0,1 M) a 37 °C y con agitación con 75 rpm (de acuerdo con la Farmacopea Europea) con el fin de estudiar la liberación de paracetamol. El perfil de liberación se muestra en la figura 2. Es evidente a partir de esta figura que la liberación total del paracetamol (liberación al 100 %) se produce en el intervalo de 20 minutos.

Ejemplo 14 – Dispersiones de ketoprofeno gelificadas

Se dispersa ketoprofeno en una concentración al 2,5 % en peso en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación y la dispersión se vierte en moldes alargados tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, se deja endurecer y se sella.

<u>Contenidos:</u>	
<u>Componente</u>	<u>Contenido (% en peso)</u>
agua	29,95
gelatina	12,52
sorbitol	20,14
xilitol	33,60
sacarina sódica	0,0172
ciclamato sódico	0,1713
ácido cítrico	0,5794
aroma de manzana	0,5667
ketoprofeno	2,50
Total	100,0

Ejemplo 15 – Dispersiones de paracetamol y difenilhidramina gelificadas

Se dispersan paracetamol y HCl de difenilhidramina en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación en una concentración al 7,5 y 0,38 % en peso, respectivamente y la dispersión se vierte en moldes alargados tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, se deja endurecer y se sella.

<u>Contenidos:</u>	
<u>Componente</u>	<u>Contenido (% en peso)</u>
agua	30,09
gelatina	18,86
sorbitol	12,77
xilitol	29,45
sucralosa	0,135
ácido cítrico	0,338
menta	0,475
paracetamol	7,50
HCl de difenilhidramina	0,38
Total	100,0

Ejemplo 16 – Dispersiones de paracetamol, dextrometorfano y fenilefrina gelificadas

Se dispersan paracetamol, HBr de dextrometorfano y HCl de fenilefrina en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación en una concentración al 7,5, 0,23 y 0,12 % en peso, respectivamente y la dispersión se vierte en moldes alargados tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, se deja endurecer y se sella.

<u>Contenidos:</u>	
<u>Componente</u>	<u>Contenido (% en peso)</u>
agua	30,09
gelatina	18,86
sorbitol	12,77
xilitol	29,47
sucralosa	0,135
ácido cítrico	0,338
menta	0,475
paracetamol	7,50
HBr de dextrometorfano	0,23
HCl de fenilefrina	0,12
Total	100,0

Ejemplo 17 – Dispersiones de paracetamol, maleato de clorfeniramina y fenilefrina gelificadas

5 Se dispersan paracetamol, maleato de clorfeniramina y HCl de fenilefrina en una solución acuosa que comprende los componentes enumerados a continuación en una concentración al 7.5, 0.046 y 0.12 % en peso, respectivamente y la dispersión se vierte en moldes alargados tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, se deja endurecer y se sella.

<u>Componente</u>	<u>Contenidos:</u>
	<u>Contenido (% en peso)</u>
agua	30,09
gelatina	18,86
sorbitol	12,77
xilitol	29,65
sucralosa	0,135
ácido cítrico	0,338
menta	0,475
paracetamol	7,50
maleato de clorfeniramina	0,46
HCl de fenilefrina	0,12
Total	100,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral en forma de dosificación unitaria, que comprende un principio activo lipófilo en dispersión en un gel acuoso continuo fisiológicamente tolerable, en la que dicho principio activo es ibuprofeno o ketoprofeno, y dicho gel acuoso continuo tiene un pH en el intervalo de 4 a 4,5.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el gel acuoso fisiológicamente tolerable comprende una gelatina tipo B.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el gel acuoso fisiológicamente tolerable comprende una gelatina tipo A.
- 15 4. Una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano para combatir un estado sensible a dicho fármaco lipófilo.

Figura 1

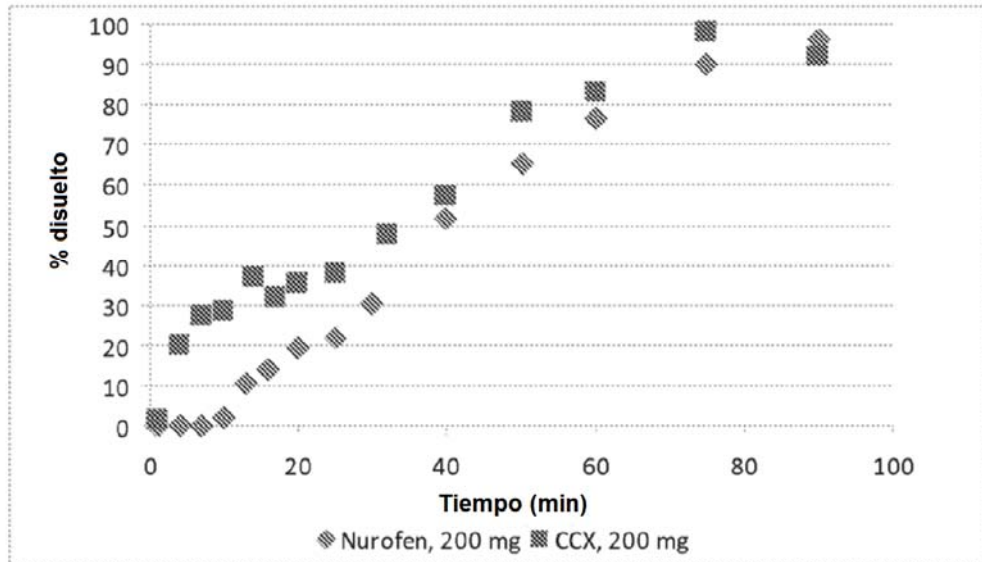


Figura 2

