

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 430**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2011 PCT/ES2011/070203**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11121160**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011 E 11762059 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2554164**

54 Título: **Formulación farmacéutica a base de ibuprofeno y codeína que tiene estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

**30.03.2010 ES 201030479**

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

**26.01.2021**

73 Titular/es:

**FARMASIERRA MANUFACTURING, S.L. (100.0%)  
Carretera de Irún Km. 26 2 San Sebastián de los  
Reyes  
28700 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**TRIVES LOMBARDEO, CARMEN;  
DEL RÍO ÁLVAREZ, LUIS ALBERTO;  
SALAZAR SÁNCHEZ, NURIA;  
JÁUDENES SALAZAR, EDUARDO;  
OLLEROS IZARD, TOMÁS y  
FERNÁNDEZ DE GATTA GARCÍA, M<sup>a</sup> ROSARIO**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

**ES 2 803 430 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

Formulación farmacéutica a base de ibuprofeno y codeína que tiene estabilidad mejorada

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere a formulaciones farmacéuticas a base de ibuprofeno y codeína como principios activos, que tienen estabilidad mejorada y un efecto más seguro, a los procedimientos para preparar tales formulaciones, así como a su uso en terapia. El campo técnico en el que se encuentra la presente descripción es el de la industria farmacéutica y, en particular, la fabricación de fármacos.

**Estado de la técnica**

La codeína, cuyo nombre químico es 7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol, es un fármaco bien conocido por ser un analgésico opiáceo usado normalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente fosfato, normalmente en forma de hidrato para el tratamiento o la profilaxis del dolor, en particular el dolor más intenso.

El ibuprofeno, cuyo nombre químico es ácido 2 (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propiónico, es bien conocido como fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Además, tiene acción antipirética y analgésica, y de ese modo se ha usado, ya sea en forma de ácido o como sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la profilaxis del dolor y la inflamación, tal como en artritis reumatoide, cefalea, neuralgia, dismenorrea, para reducir la adhesión de plaquetas y para el dolor de muelas, entre otras indicaciones. El ibuprofeno es un principio activo que requiere dosis relativamente altas y su compresión, cuando se preparan formulaciones que contienen este principio activo, se ve dificultada por sus características de fluidez deficientes y su bajo punto de fusión. El uso de un AINE en combinación con otros fármacos analgésicos es propuesto en el documento US2009/0142392 que describe una composición que comprende un AINE, tal como ibuprofeno, y paracetamol.

Se ha sugerido que la combinación de ibuprofeno y codeína tiene un efecto particularmente beneficioso como analgésico, ya que la suma de la analgesia obtenida junto con la asociación de ambos principios activos es mayor que la obtenida independientemente por cada uno de ellos. La patente europea EP0388125 da a conocer el uso de dicha combinación en el tratamiento del dolor agudo, tal como cefalea y dolor de muelas, y la patente europea EP0535841 da a conocer el uso de dicha combinación en el tratamiento del dolor crónico, tal como el que se padece en osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, tendinitis y cáncer.

Uno de los problemas de las formulaciones en forma de comprimidos o similares que comprenden ibuprofeno se produce durante la fase de compresión, debido al bajo punto de fusión de dicho principio activo. El índice Merck (14ª edición MS&D, WhiteHouse Station, NJ, EE.UU.) especifica que el punto de fusión del ibuprofeno es de 70°C, lo que significa que, en los procedimientos de compresión típicos de la industria farmacéutica, a tasas de fabricación convencionales de 150000 comprimidos/hora y con un esfuerzo de la máquina de aproximadamente 5 toneladas por comprimido durante un procedimiento que dura varias horas, se producen temperaturas cercanas o superiores a 70°C (temperatura de fusión del ibuprofeno), lo que significa que trazas de dicho fármaco se funden y se adhieren a la superficie de los punzones a lo largo de todo el procedimiento de compresión, lo que significa que el aspecto del comprimido se deforma.

Otro problema de estas formulaciones a base de ibuprofeno y codeína se produce durante su fase de almacenamiento, principalmente cuando están en forma de comprimidos, ya que, con el paso del tiempo, dichos comprimidos comienzan a decolorarse y disgregarse. Por tanto, los problemas técnicos que han de resolverse en el campo de la fabricación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína son la producción de, por un lado, comprimidos "blancos", es decir, aquellos en los que los componentes que los constituyen tienen una buena estabilidad de color y no se decoloran ni amarillean con el paso del tiempo o debido a la temperatura, y que tampoco se disgregan durante su fase de almacenamiento y, por lo tanto, evitan la adherencia del ibuprofeno a los punzones durante la fase de compresión, lo cual da lugar a comprimidos deformados.

El problema de la adherencia a los punzones durante la fase de compresión del ibuprofeno lo abordan Levina M y Rubinstein (Drug Dev. Ind. Pharm., 2002, 28: 5, 495-514), que aconsejan limitar el contenido de humedad al 3,5% durante la fase de compresión, ya que se detecta resistencia hidrostática en la fase de producción debido a la humedad en exceso, lo cual significa que se reducen las áreas de contacto y las fuerzas de adhesión entre las partículas, dificultando la compresión de las mismas y, por este motivo, se recomienda la necesidad de granular. Por otra parte, Roberts *et al.* (J. Pharm. Pharmacol., 2004, 56:3, 299-305) analizan la influencia del lubricante estearato de magnesio en la adherencia a los punzones de una mezcla de ibuprofeno y lactosa durante el procedimiento de compresión directa, revelando que el uso de estearato de magnesio por encima del 1% aumenta el fenómeno de adherencia a los mismos.

Este problema, adicionalmente, aumenta en el caso de comprimidos a base de pequeñas partículas de ibuprofeno cuando se requiere una dosis alta (400 mg) por comprimido, en comparación con la dosis usada normalmente en la

farmacopea (200 mg). La ventaja de fabricar comprimidos con dosis altas de ibuprofeno es facilitar la pauta posológica ya que, por ejemplo, sólo es necesario un comprimido diario, en comparación con los dos o tres necesarios para las dosis actuales existentes en el mercado. En especial en pacientes con problemas de memoria, facilitar la pauta de prescripción es una ventaja adicional para su mejor tratamiento.

El problema de la síntesis de comprimidos "blancos" a base de ibuprofeno y codeína se trata de manera insuficiente en la patente estadounidense US4839176 que da a conocer un método de granulación en húmedo para ibuprofeno y fosfato de codeína en comprimidos. No obstante, el proceso de degradación de los principios activos comienza y se acelera, ya que hay contacto de los principios activos con el agua. La patente europea EP0159852 usa un procedimiento alternativo para resolver el problema, ya que mezcla los principios activos con un aglutinante y un diluyente, pero evita el contacto físico cercano entre los principios activos durante el procedimiento de granulación en húmedo. La solución propuesta fue usar un procedimiento alternativo: mezclar uno de los principios activos con un aglutinante y un agente de carga; someter a granulación en húmedo la mezcla así producida en presencia de un disolvente; secar la mezcla granulada; tamizar la mezcla granulada; y homogeneizar la mezcla con uno o más de otros componentes farmacéuticamente activos. No obstante, las desventajas asociadas con dicho procedimiento en varias etapas son evidentes en sí mismas, ya que aumentan la complejidad del procedimiento, el tiempo de fabricación, el número de etapas y piezas de equipo necesarias, etc.

Otra solución alternativa al problema de la síntesis de comprimidos "blancos" se da a conocer en las patentes europeas EP0220805 y EP0535841, que proponen un comprimido bifásico en el primer caso y multifásico en el segundo, en el que cada principio activo se formula por separado en su fase respectiva, preferiblemente añadiendo celulosa microcristalina como lubricante que facilita la compresión directa, en la patente EP0220805, y celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio en la patente EP0535841, en cada una de dichas fases correspondiendo a cada principio activo. Además, el documento DE102008048729 da a conocer comprimidos multiparticulados que comprenden una fase interior y una fase exterior. La producción de estas formulaciones bifásicas o multifásicas, respectivamente, además de garantizar la estabilidad de los comprimidos durante su almacenamiento, no perjudica su disponibilidad por parte del paciente que los ingiere como parte de su tratamiento. No obstante, esta solución complica y aumenta el precio del procedimiento de fabricación de estos comprimidos, ya que, requiere etapas diferenciadas para formar cada fase del comprimido final.

La patente europea EP0274845 da a conocer formulaciones de ibuprofeno y codeína que contienen ácido esteárico y niveles eficaces de los excipientes polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, carboximetilcelulosa, croscarmelosa de sodio y, especialmente, glicolato sódico de almidón, o mezclas de los mismos. Estas formulaciones se almacenaron a 50°C y se observaron regularmente para determinar la decoloración y el hinchamiento. Sólo las composiciones que contenían carboximetilcelulosa de calcio dieron resultados satisfactorios, mientras que las otras soluciones mostraron propiedades de almacenamiento insatisfactorias (pérdida de color, degradación, hinchamiento) en un período de 12 semanas. Esta patente demostró los problemas producidos por el ácido esteárico/estearato en las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína como principios activos, que hasta entonces se había considerado necesario para lograr una formulación satisfactoria. Por tanto, el único modo de evitar hasta esa fecha la presencia de ácido esteárico/estearato en las formulaciones era usar una formulación con varias fases. En cambio, la patente europea EP0777477 (que reivindica prioridad sobre el documento WO96/05834) da a conocer una formulación monofásica que comprende ibuprofeno y codeína, que no incluye ácido esteárico/estearato en su composición y que, además, tiene los excipientes mencionados anteriormente. Como lubricante, usa un aceite vegetal hidrogenado, obteniendo resultados satisfactorios, en la medida en que los comprimidos permanecen "blancos" y estables a lo largo del tiempo y temperatura (3 meses a 40°C), pero después de tiempos más prolongados y con temperaturas más altas, los resultados ya no son satisfactorios.

No obstante, ninguna de las soluciones propuestas en el estado de la técnica, destinadas a optimizar la estabilidad de los comprimidos de ibuprofeno y codeína durante su almacenamiento, resuelve un problema inherente al procedimiento de compresión, como es la tendencia de todas las formulaciones con lubricantes y otros excipientes, tales como los propuestos en el estado de la técnica (aceite vegetal hidrogenado, sales insolubles de carboximetilcelulosa o celulosa microcristalina), a tener problemas de adhesión a los punzones, e incluso a las paredes de los moldes de la máquina de compresión. Este problema disminuye el rendimiento del procedimiento de producción de comprimidos, ya que daña los punzones de compresión y afecta a otras partes de la máquina de compresión, de modo no deseado, además de producir, en algunos casos, exfoliaciones en los comprimidos producidos (exfoliación (*capping*)). Obviamente, la resolución de los problemas de almacenamiento y de exfoliación mencionados anteriormente no puede ir en detrimento de otros parámetros que hacen que la formulación aplicable eficazmente en terapia. Quiere decir que, por ejemplo, los excipientes usados para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento prolongado de los comprimidos no deben retrasar, por ejemplo, la disponibilidad de los principios activos, evitando posibles afecciones negativas de algunos de los excipientes seleccionados, etc.

En el presente documento se propone una novedosa formulación monofásica a base de ibuprofeno y codeína, como principios activos, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de comprimidos y similares, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, facilitando este último el procedimiento de compresión de dichas formulaciones ya que evita que los componentes de la formulación se adhieran a los punzones de las

máquinas de compresión. Además, la presencia del lubricante estearil fumarato sódico en las formulaciones significa que, por ejemplo, en comparación con formulaciones con el lubricante estearato de magnesio, dichas formulaciones tienen una mejor compactación durante la compresión, una disolución mejor y más rápida de los principios activos a partir de la forma farmacéutica en el organismo y una mejor estabilidad durante el almacenamiento de las formulaciones. Además, el método de producción de dicha formulación es tecnológicamente más sencillo que los descritos en el estado de la técnica, ya que logra reducir el número de etapas en su procedimiento de producción. Las formulaciones descritas en el presente documento son más estables que las dadas a conocer en el estado de la técnica, ya que evitan la presencia de sustancias incompatibles en la preparación de las mismas, logrando mantener intactas las propiedades físicas y farmacológicas de la formulación dada a conocer en el presente documento a lo largo del tiempo, sin usar, tal como se ha mencionado, componentes declarados recientemente incompatibles. Además, estas formulaciones son eficaces y seguras gracias al logro de una potencia más integral que otras formulaciones a base de ibuprofeno y codeína descritas en el estado de la técnica, sin la presencia de concentraciones tóxicas de los componentes usados en la síntesis de las mismas. Con el término potencia más integral se hace referencia al hecho de que un fármaco es más potente que otro cuanto menor sea la dosis administrada del mismo en comparación con el segundo para lograr la misma acción terapéutica.

Los problemas técnicos presentes en el estado de la técnica en las formulaciones que contienen ibuprofeno y codeína que tienen forma de comprimidos o similares se resuelven en el presente documento desde su origen, ya que la compatibilidad o incompatibilidad de los excipientes incluidos en dichas formulaciones son consideradas mediante estudios de estabilidad. La determinación de incompatibilidades entre los diferentes componentes de las formulaciones proporciona la base racional para seleccionar excipientes que sean compatibles con cada principio activo y, por tanto, para estabilizar el fármaco futuro. Debe asignarse un nivel de riesgo en relación con cada excipiente dentro de su clase funcional y, mediante el diseño de los excipientes específicos, establecer formulaciones prototipo, por ejemplo, mezclas binarias de componentes en distintas proporciones con exposición a condiciones extremas. Por tanto, la predicción racional de la estabilidad del producto futuro a partir de la estructura química es cualitativamente posible, pero todavía es cuantitativamente difícil ya que hay demasiados factores que afectan a la estabilidad del producto farmacéutico durante su ciclo de vida útil. El desarrollo de una formulación estable requiere una investigación en profundidad en la fase de preformulación con estudios térmicos o con diferentes condiciones de luz, presencia/ausencia de agua y fenómenos de oxidación, tales como los que se han llevado a cabo en el presente documento para el desarrollo de las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína que tienen forma de comprimidos o similares dadas a conocer en el mismo.

Por tanto, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica, a base de ibuprofeno y codeína como principios activos, mejorada en lo que se refiere a compresibilidad y compatibilidad de todos los componentes presentes en la misma, y con un efecto más seguro, gracias a los estudios de compatibilidad realizados entre los principios activos y los excipientes usados en la síntesis de la misma.

## Descripción

### Breve descripción

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y codeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 12. También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica monofásica a base de ibuprofeno y codeína (o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos), como principios activos, que tiene forma de comprimidos o similares, en asociación con excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dichos excipientes al menos un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, siendo este último estearil fumarato sódico, y que facilita la compresión de todos los componentes y evita el efecto de adhesión sobre los punzones de las máquinas de compresión. La formulación dada a conocer en la presente invención es tecnológicamente más sencilla de preparar, ya que disminuye el número de procedimientos y etapas necesarias para su producción, es más estable a la vez que eficaz y segura, ya que no usa componentes declarados recientemente incompatibles, es fácilmente compresible y puede recubrirse de manera más favorable que las dadas a conocer en el estado de la técnica.

La presente invención también se refiere a procedimientos de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 12, tal como se define en las reivindicaciones 14 y 15. Además, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la inflamación o del dolor agudo o crónico, tal como se define en la reivindicación 13.

En el presente documento también se dan a conocer los métodos para preparar dichas composiciones, así como sus usos en terapia.

La formulación farmacéutica dada a conocer en el presente documento es útil en el tratamiento del dolor asociado con estados médicos crónicos tales como osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artropatías seronegativas, bursitis, capsulitis adhesiva, enfermedad de De Quervain o cáncer.

Las formulaciones de tipo comprimido y similares, a base de ibuprofeno y codeína, deben cumplir los siguientes parámetros:

- 5 - Dureza adecuada del comprimido
- Estabilidad durante el almacenamiento (no se vuelve amarillo ni se disgrega, ni cementa)
- Grado de humedad adecuado para la compresión
- 10 - Tasa de disolución de cada principio activo según los requisitos de la farmacopea en vigor
- Tiempo de disgregación del comprimido según los requisitos de la farmacopea en vigor
- 15 - No hay interacción entre los principios activos y el resto de componentes de la formulación

Para evitar el problema de la adherencia y la falta de estabilidad, sin perder de vista los parámetros que deben cumplir las formulaciones en forma de comprimidos o similares, a base de ibuprofeno y codeína, se usa la técnica de calorimetría diferencial de barrido o DSC para evitar incluir en la composición de dichas formulaciones aquellos componentes declarados incompatibles usando dicha técnica. Los análisis realizados en el presente documento con DSC declaran la compatibilidad del ibuprofeno con el lubricante estearil fumarato sódico y la incompatibilidad del ibuprofeno con el lubricante estearato de magnesio. Con respecto a la codeína, dicho principio activo se declara en el presente documento incompatible con los disgregantes croscarmelosa y povidona, ya que las formulaciones que los contienen se oscurecen a lo largo del tiempo. La incorporación de estearil fumarato sódico en la formulación de ibuprofeno y codeína en comprimidos o similares, no produjo retraso en la disgregación de los comprimidos durante su almacenamiento prolongado, ni afecta negativamente a los otros parámetros de la formulación mencionados anteriormente.

Los análisis de compresibilidad y disgregación de las formulaciones de ibuprofeno y codeína dadas a conocer en el presente documento, en función del diluyente y el disgregante usados, revelaron que los diluyentes usados preferiblemente son manitol y almidón pregelatinizado, y el disgregante, glicolato sódico de almidón.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación estable que tenga la forma de comprimidos o similares, de la combinación de ibuprofeno y codeína (preferiblemente fosfato de codeína hemihidrato) que resista las condiciones de almacenamiento de los comprimidos de modo que no se decoloren, no se agrieten, no se expandan y que mantengan el nivel de disolución *in vitro* de los principios activos según lo exigido por la Farmacopea Europea, durante la vida útil de almacenamiento establecida para el producto. La formulación obtenida por el método dado a conocer en el presente documento no tiene problemas de degradación ni del ibuprofeno ni de la codeína, obteniendo así su actividad terapéutica.

A efectos de la presente descripción, se establecen los siguientes términos:

**Punto eutéctico:** es la temperatura máxima a la que puede producirse la mayor cristalización del disolvente y del soluto. También se define como la menor temperatura a la que pueden fundirse las mezclas de sólidos A y B, en la presente descripción, ibuprofeno y codeína, con una composición fija.

**Punto de fusión:** es la temperatura en la que el estado sólido y el estado líquido de una sustancia coexisten en equilibrio térmico a la presión de 1 atmósfera.

**Mezcla eutéctica:** es la mezcla de un disolvente y un soluto en la que, a presión constante, la adición de soluto ya no logra disminuir el punto de fusión. Esto hace que la mezcla alcance el punto de congelación (en el caso de líquidos, licuefacción) más bajo posible y que ambos solidifiquen a esa temperatura (*temperatura eutéctica*).

**Efecto más seguro o fármaco más seguro:** en la presente descripción se define como una formulación más segura, o un fármaco con un efecto más seguro, aquél que no produce efectos adversos que están asociados con el principio activo y/o los excipientes que componen la formulación. Estos efectos secundarios pueden ser, entre otros, náuseas, intolerancia gástrica, migrañas, etc.

**Potencia de un fármaco:** en la presente descripción se define como la cantidad o dosis administrada de un fármaco o una formulación y la acción que produce. Por tanto, una formulación o un fármaco es mucho más potente que otro cuanto menor es la dosis administrada en comparación con el segundo para lograr la misma acción.

**Formulación monofásica:** aquella formulación que comprende la incorporación de los principios activos de los que se compone en un solo comprimido.

**Formulación bifásica:** aquella formulación que se compone de dos partes diferenciadas.

**Eficacia de la formulación:** hace referencia al efecto máximo que puede lograr el fármaco. Un fármaco será más eficaz si se logra un mayor efecto máximo. La eficacia también está relacionada con el mecanismo de liberación del/de los principio(s) activo(s), ya sea lentamente o en su lugar de mayor eficacia en el tejido diana, evitando daños al paciente debido a la interacción química, solubilizando sustancias insolubles, mejorando los sabores, mejorando el aspecto, etc.

**Tecnológicamente más sencilla:** se refiere a aquellas formulaciones que requieren un menor número de etapas en su procedimiento de síntesis, sin implicar complejidad tecnológica.

**Comprimido:** es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulada en tamaño y forma para un uso adecuado. Tiene buenas cualidades de almacenamiento y seguridad para el uso del paciente. Se distinguen varios tipos de comprimidos o similares, tales como: comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, con capas múltiples, pastillas para chupar, cápsulas, píldoras, etc.

**Concentración terapéutica eficaz:** es la concentración eficaz mínima por encima de la cual un fármaco inicia su efecto terapéutico.

**Componentes tóxicos:** son aquellos componentes que componen una formulación o un fármaco y que producen efectos adversos cuando se liberan en el organismo.

**Funciones extragranulares:** son las funciones ejercidas por diferentes componentes que se incorporan en gránulos fabricados previamente.

## Descripción de las figuras.

**Figura 1. Análisis de la estabilidad de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (en forma de fosfato) junto con diferentes lubricantes.** La figura muestra el grado de pérdida del aspecto original de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína pero que se diferencian en los lubricantes que han sido usados en su procedimiento de síntesis, tal como se detalla:

Composición de las fórmulas	(1)	(2)	(3)	(4)
Ibuprofeno	59,7%	59,7%	59,7%	59,7%
Fosfato de codeína ½ H <sub>2</sub> O	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
Manitol	18,1%	18,1%	18,1%	18,1%
Almidón pregelatinizado	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%
Estearil fumarato sódico	2,0%	---	---	---
Estearato de magnesio	---	2,0%	---	1,0%
Ácido esteárico			2,0%	1,0%
TOTAL	100%	100%	100%	100%

Se ha estudiado el porcentaje de pérdida del aspecto original a lo largo de 1 mes a una temperatura de 40°C y al 75% de humedad relativa. El gráfico muestra el grado de pérdida del aspecto original, en forma de porcentaje (eje Y), de las formulaciones estudiadas.

**Figura 2. Termograma del ibuprofeno y del estearil fumarato sódico.** El gráfico muestra la no incompatibilidad térmica de las mezclas con partes iguales de ambos compuestos. Tal como se observa en el gráfico, ni el pico correspondiente al ibuprofeno (68,96°C), ni los picos correspondientes al estearil fumarato sódico (92,76 y 115,22°C) desaparecen, por tanto, no muestran incompatibilidad física para la mezcla de ambos. El eje X representa la temperatura expresada en °C y el eje Y representa el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

**Figura 3. Termograma del ibuprofeno.** La figura muestra el pico de temperatura característico del ibuprofeno a aproximadamente 74°C. El eje X representa la temperatura expresada en °C y el eje Y representa el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

**Figura 4. Termograma del estearato de magnesio.** La figura muestra los picos de temperatura característicos del estearato de magnesio a aproximadamente 54°C, 111°C y 185°C. El eje X representa la temperatura expresada en °C y el eje Y representa el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

**Figura 5. Termograma del ibuprofeno y del estearato de magnesio.** Tal como puede observarse en el gráfico, existe incompatibilidad térmica entre el ibuprofeno y el estearato de magnesio debido a la desaparición física del pico característico del ibuprofeno a 74°C. El eje X representa la temperatura expresada en °C y el eje Y representa el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

**Figura 6. Termograma del estearil fumarato sódico.** La figura muestra los picos de temperatura característicos del

estearil fumarato sódico a aproximadamente 121°C y 197°C. El eje X representa la temperatura expresada en °C y el eje Y representa el flujo de calor expresado como la conductividad térmica (W)/g.

5 **Figura 7. Análisis visual de incompatibilidad de mezclas de codeína (como fosfato hemihidrato) con los disgregantes povidona (A) y croscarmelosa de sodio (B) sometidos durante 6 meses a 40°C y con 0% o 75% de humedad relativa.** Las fotografías muestran un oscurecimiento de las mezclas con povidona y con croscarmelosa de sodio, lo que implica incompatibilidad con estos dos excipientes.

10 **Figura 8. Análisis de compresibilidad de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de diluyente usado en la preparación de las mismas.** El gráfico muestra la compresibilidad de tres formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes diluyentes añadidos en un 50% con respecto al peso final de la formulación: manitol (◆), lactosa (■) y celulosa microcristalina PH101 (△). El eje X representa la fuerza de compresión expresada en kiloNewton (KN) y el eje Y representa la fuerza de rotura expresada en Newton (N).

15 **Figura 9. Análisis de disgregación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de diluyente usado en la preparación de las mismas.** El gráfico muestra la disgregación de tres formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes diluyentes añadidos en un 50% con respecto al peso final de la formulación: manitol (◆), lactosa (■) y celulosa microcristalina PH101 (△). El eje X representa la fuerza de rotura (N) y el eje Y representa el tiempo de disgregación según la RFE (Real Farmacopea Española) expresado en segundos.

20 **Figura 10. Análisis de compresibilidad de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de disgregante usado en la preparación de las mismas.** El gráfico muestra la compresibilidad de cuatro formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes disgregantes añadidos en un 10% con respecto al peso final de la formulación: glicolato de almidón (1), crospovidona (2), almidón pregelatinizado (3) y almidón de maíz (4). Y el eje Y representa la fuerza de rotura expresada en Newton (N).

25 **Figura 11. Análisis de disgregación de formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de disgregante usado en la preparación de las mismas.** El gráfico muestra la disgregación de cuatro formulaciones a base de ibuprofeno y codeína con diferentes disgregantes añadidos en un 10% con respecto al peso final de la formulación: glicolato de almidón (1), crospovidona (2), almidón pregelatinizado (3) y almidón de maíz (4). Y el eje Y representa el tiempo de disgregación expresado en segundos.

30 **Figura 12. Análisis de la estabilidad de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (en forma de fosfato) según su acabado o recubrimiento.** Se ha analizado la estabilidad de las diferentes formulaciones durante un período de 6 meses a una temperatura de 40°C y con 75% de humedad relativa. La formulación 1 no tiene recubrimiento, la formulación 2 tiene un recubrimiento de color azul (Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 1034 blue), la formulación 3 tiene un recubrimiento de color blanco (cualquier tipo de recubrimiento en ausencia de Sepisperse® dry) y la formulación 4 tiene un recubrimiento de color amarillo (Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 3024 yellow). Y el eje Y representa el grado de cambio de color expresado como porcentaje.

35 **Figura 13. Análisis de compactabilidad de diferentes fórmulas de ibuprofeno y codeína (fosfato) según el tipo de procedimiento de compresión al que se someten.** La formulación 1 se sometió al procedimiento de compresión directa. La formulación 2 se sometió al procedimiento de granulación en seco y la composición 3 se sometió al procedimiento de granulación en húmedo. Y el eje Y representa la fuerza de rotura expresada en Newton (N).

40 **Figura 14. Análisis de la potencia de diferentes formulaciones a base de ibuprofeno y codeína (fosfato) a lo largo del tiempo.** El gráfico muestra el análisis de la potencia, expresada como el porcentaje de riqueza en ibuprofeno/fosfato de codeína (eje Y), de 3 formulaciones diferentes de ibuprofeno y codeína almacenadas durante 50 30 meses a 25°C y con el 60% de humedad relativa. El símbolo ◆ corresponde a la formulación sintetizada según el ejemplo 4. El símbolo ■ corresponde a la formulación del ejemplo 4 pero sin lubricante (estearil fumarato sódico). El símbolo △ corresponde a la formulación del ejemplo 4 pero en la que el lubricante de dicha formulación se ha cambiado por estearato de magnesio. El eje X representa el tiempo expresado en meses. Y el eje Y representa, en forma de porcentaje, el grado de riqueza de la composición (ibuprofeno/fosfato de codeína).

#### 55 Descripción detallada

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones 1 a 12. También se dan a conocer en el presente documento formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos o 60 similares, que comprenden una combinación de ibuprofeno y codeína (o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables), en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, caracterizadas porque el lubricante es estearil fumarato sódico. La formulación de la invención es tecnológicamente más sencilla, ya que disminuye el número de procedimientos y etapas necesarias para su producción sin implicar mayor complejidad tecnológica y con 65 mejor eficacia, seguridad y estabilidad, ya que no usa excipientes declarados incompatibles con los principios activos de la formulación (demostrado mediante técnicas de DSC), que las formulaciones a base de ibuprofeno y

codeína descritas en el estado de la técnica.

5 En el presente documento también se dan a conocer los métodos para preparar dichas composiciones, así como su uso en terapia. Por tanto, la presente invención también se refiere a procedimientos de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 12, tal como se define en las reivindicaciones 14 y 15. Además, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o la profilaxis de la inflamación o el dolor agudo o crónico, tal como se define en la reivindicación 13.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son aquéllas que se usan típicamente en el estado de la técnica. Por tanto, las sales de sodio o lisina son típicas para ibuprofeno. En el caso de codeína, las sales incluyen clorhidrato, sulfato y, más preferiblemente, fosfato. La combinación preferida usa la forma ácida de ibuprofeno y fosfato de codeína. Debe recordarse que el fosfato de codeína está en la forma de hemihidrato.

15 Para la administración oral, el fármaco debe ser ingerido en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, pastillas para chupar, píldoras y polvos granulados o no granulados.

20 El ibuprofeno y la codeína pueden estar presentes, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable mencionada anteriormente en cualquier cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en una dosis unitaria de 250 a 700 mg (expresada en peso del ácido libre) de ibuprofeno, preferiblemente 400 mg, y la codeína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede estar presente en una dosis unitaria de 20 a 40 mg (expresada en peso de la base anhidra libre) de codeína, preferiblemente 30 mg en forma de fosfato de codeína hemihidrato.

25 Las formulaciones se administran de modo que no superen la dosis diaria máxima en humanos para ninguno de los dos principios activos. Todas las cantidades de componentes o los pesos de los componentes facilitados en el presente documento están sometidos a las tolerancias farmacéuticamente aceptables habituales. Dichas tolerancias se aceptan como  $\pm$  el 5%. Por ejemplo, las cantidades preferidas de ibuprofeno o codeína varían desde 95-105% de las cifras especificadas.

30 Por tanto, el primer objeto de la presente descripción es una formulación farmacéutica en forma de comprimidos o similares que comprende ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y codeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, caracterizada porque el lubricante es estearil fumarato sódico.

35 En una realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque el diluyente se añade preferiblemente a una concentración de entre el 10-50% p/p con respecto al peso total de la formulación, y se selecciona preferiblemente de entre lactosa, celulosa microcristalina, sorbitol, manitol, almidón pregelatinizado y diversos fosfatos de calcio, o mezclas de los mismos; usándose preferiblemente manitol y almidón pregelatinizado. El manitol se usa preferiblemente a una concentración del 20% p/p con respecto al peso total de la formulación y el almidón pregelatinizado se usa preferiblemente a una concentración del 10% con respecto al peso total de la formulación.

45 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque el disgregante se añade preferiblemente a una concentración de entre el 2-20% p/p con respecto al peso total de la formulación, y se selecciona preferiblemente de entre crospovidona, polivinilpovidona insoluble y glicolato sódico de almidón, o mezclas de los mismos, usándose preferiblemente glicolato sódico de almidón.

50 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque el agente fluidificante se añade preferiblemente a una concentración de entre el 0,1-1% p/p con respecto al peso total de la formulación, y se selecciona preferiblemente de entre talco y sílice anhidra coloidal, o mezclas de los mismos.

55 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el estearil fumarato sódico se añade preferiblemente a una concentración  $\geq$  el 2% con respecto al peso de la formulación.

En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque está libre de povidona y croscarmelosa de sodio.

60 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque consiste en un núcleo que comprende ibuprofeno y codeína o una de sus sales en combinación con al menos un diluyente, un disgregante, un diluyente y estearil fumarato sódico como lubricante, recubierto por un recubrimiento con película.

65 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque el recubrimiento con película está formado preferiblemente por al menos un polímero de formación de película, un agente plastificante y un agente opacificante o colorante, o mezclas de los mismos. El recubrimiento con película implica un aumento en el peso de la formulación preferiblemente de entre el 1-5% p/p con respecto al peso total de la formulación, más

preferiblemente un aumento del 3% p/p.

5 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque los polímeros de formación de película se seleccionan preferiblemente de éteres de celulosa modificada y derivados de ácidos acrílicos y metacrílicos, usando preferiblemente éteres de celulosa modificada, tales como hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

10 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque el agente plastificante se encuentra preferiblemente en una proporción con el agente de formación de película de 1/4 a 1/8, siendo preferiblemente la proporción de 1/6, y se selecciona preferiblemente de macrogol 4000, macrogol 6000 o citrato de dietilo.

15 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque el agente opacificante o colorante se encuentra preferiblemente en una proporción con el agente de formación de película de 1/1 a 1/4, siendo preferiblemente dióxido de titanio y preferiblemente en una proporción de 1/3, y se selecciona de entre diferentes opacificantes comerciales.

20 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque comprende preferiblemente una concentración de 250 mg a 750 mg de ibuprofeno, más preferiblemente 400 mg, y una concentración preferiblemente de 20 mg a 40 mg de codeína como fosfato hemihidrato, más preferiblemente 30 mg, por unidad de dosificación.

25 En otra realización preferida, la formulación farmacéutica de la descripción se caracteriza porque está preferiblemente en forma de comprimidos o similares, siendo los comprimidos preferiblemente comprimidos monofásicos y monofásicos recubiertos.

La formulación farmacéutica de la invención se caracteriza porque los excipientes farmacéuticamente aceptables son manitol, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, sílice anhidra coloidal y estearil fumarato sódico.

30 Otro objeto de la presente descripción se refiere al uso de la formulación farmacéutica descrita anteriormente en el tratamiento o la profilaxis de la inflamación o el dolor agudo o crónico, preferiblemente de cefalea, neuralgia, dismenorrea, dolor de muelas, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis adhesiva, tendinitis y dolor asociado con cáncer.

35 Otro objeto de la presente descripción se refiere al método de tratamiento o profilaxis de la inflamación o el dolor agudo o crónico que consiste en la administración oral a un paciente de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica.

40 Otro objeto de la presente invención se refiere al procedimiento de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 12 descrita anteriormente, caracterizado porque puede seleccionarse de entre compresión directa tal como se da a conocer en la reivindicación 14 y granulación en seco tal como se da a conocer en la reivindicación 15, usando preferiblemente el método de granulación en seco.

45 En una realización, el procedimiento de compresión directa de la presente invención consiste en:

Fase de premezclado:

- a) Pulverizar y cribar la codeína.
- 50 b) Cribar el ibuprofeno junto con los excipientes, con la excepción del lubricante, a través de un tamiz con tamaño de malla apropiado.

Fase de mezclado:

- 55 a) Mezclar la codeína pulverizada y cribada en la etapa anterior junto con el resto de componentes, ibuprofeno y excipientes, con la excepción del lubricante, en una mezcladora apropiada.
- b) Añadir el lubricante.

60 Fase de compresión: comprimir la mezcla obtenida en la etapa anterior, preferiblemente en una máquina rotatoria.

Y, además, opcionalmente, los núcleos de los comprimidos de la etapa anterior pueden ser recubiertos con una película, preferiblemente mediante la aplicación en forma de aerosol de una suspensión preferiblemente acuosa.

65 En otra realización preferida, el procedimiento de granulación en seco de la presente invención consiste en:  
Fase de compactación: mezclar el ibuprofeno con un disgregante y someterlos a una presión adecuada para su

compactación obteniendo materiales aglomerados.

Fase de regularización: someter los materiales aglomerados obtenidos en la etapa anterior a un procedimiento de regularización en una máquina reguladora hasta obtener ibuprofeno granulado.

Fase de premezclado: añadir la codeína y el resto de excipientes, con la excepción del lubricante, al ibuprofeno granulado obtenido en la fase de regularización y cribarlo a continuación.

Fase de mezclado: añadir el lubricante a la mezcla obtenida en la fase de premezclado.

Fase de compresión: comprimir la mezcla obtenida en la fase de mezclado en una máquina de compresión.

Y, además, opcionalmente, los núcleos de los comprimidos de las etapas anteriores pueden ser recubiertos mediante la aplicación de una suspensión, preferiblemente en forma de aerosol de una suspensión preferiblemente acuosa.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, y dan a conocer una composición cuantitativa y cualitativa preferida de la invención y los ensayos satisfactorios medidos sobre los parámetros de estabilidad del comprimido y del perfil de disolución de los principios activos, ibuprofeno y codeína, contenidos en la formulación. Los ejemplos no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención y otros procedimientos serán evidentes para los expertos en la técnica.

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1. Detección de incompatibilidades entre los componentes**

Para detectar incompatibilidades entre los principios activos y los excipientes que formarán parte de la formulación descrita en el presente documento, se realizan diversas mezclas binarias de los fármacos con diferentes excipientes usados habitualmente en el estado de la técnica, para observar visualmente el color o analizar, usando ensayos específicos, la modificación de sus propiedades térmicas usando la técnica de DSC cuando se mezclan dichos componentes, y así saber qué excipientes son incompatibles con los principios activos. Los excipientes y principios activos con interacción química serán aquellos en cuya mezcla se produce al menos un color diferente al original o se produce un cambio en los puntos de fusión o eutécticos de los dos tipos de lote, en ambos casos debido a la aparición de una nueva especie química con propiedades diferentes.

#### 1.- Ibuprofeno

En el presente documento se ha revelado sorprendentemente que, cuando en la fase de compresión se añade a la mezcla de ibuprofeno y codeína, estearil fumarato sódico como lubricante, se obtienen resultados altamente satisfactorios dado que los comprimidos permanecen blancos y estables a lo largo del tiempo a la temperatura sometida a prueba (1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa), en contraposición a otras formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, pero que contienen lubricantes grasos (estearato de magnesio, ácido esteárico y mezcla de ambos), tal como se muestra en la figura 1. Por tanto, y a diferencia de lo que se sugiere en el estado de la técnica, es posible preparar una formulación monofásica sin usar ácido esteárico/estearato, que sea directamente compresible y que supere los problemas de estabilidad y almacenamiento mencionados anteriormente, asociados con la presencia de ácido esteárico/estearato en las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, por lo que la inclusión de estearil fumarato sódico como lubricante resuelve los problemas de compresión y almacenamiento descritos anteriormente.

Se ha usado la técnica denominada calorimetría diferencial de barrido o DSC para la detección térmica de posibles incompatibilidades entre los componentes de la formulación farmacéutica descrita en el presente documento. Por tanto, mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido, DSC-7 (Perkin-Elmer, EE.UU.) a una velocidad de calentamiento de las muestras de 5°C/min, se mide la cantidad de energía o entalpía requerida para mantener la muestra a la misma temperatura que la de la referencia y la de cada una de las temperaturas de prueba. Si no se producen cambios físicos o químicos en la muestra, la temperatura no varía ni consume energía para mantener una isoterma. Sin embargo, cuando se producen cambios de fase, la energía isotérmica requerida se registra como una señal eléctrica generada por termopares. Se entiende que se produce un cambio de fase (o aparición de incompatibilidad) si el valor de temperatura esperado varía por encima del entorno considerado en un 10% con respecto a su original. Dicho error se deriva del producido normalmente en las mediciones analíticas ( $\pm$  el 5%, típico en lo que se refiere a la reproducibilidad), de la incertidumbre de la calibración del aparato ( $\pm$  el 1%), de la precisión de la micromezcla de componentes lograda ( $\pm$  el 3%) y de las velocidades de calentamiento rápidas ( $\pm$  el 1% para calentamiento  $>$  1°C/min). El DSC se usa ampliamente en la industria como un instrumento de control de calidad debido a su aplicabilidad para evaluar la pureza de las muestras y estudiar el curado de los polímeros. Usando dicha técnica, se ha observado que la mezcla de ibuprofeno con uno de los lubricantes más usados en el estado de la técnica tal como el estearato de magnesio (figura 5), hace que el punto de fusión del ibuprofeno disminuya desde 74°C (figura 3) hasta 54,4°C, debido a la formación de una mezcla eutéctica incompatible. Este hecho se verifica

fácilmente a partir del termograma binario del ibuprofeno (figura 3) donde se observa un pico característico del ibuprofeno a 74,12°C (135,6 J/g) que corresponde a su punto de fusión (75-78°C) y otro no muy definido (125-270°C, aproximadamente) de productos de su descomposición; y del estearato de magnesio (figura 4) con un pico a 69,6°C (45,4 J/g) atribuible al ácido esteárico, otro a 116,9°C (96,50 J/g) de estearato de magnesio y otro a 185,9°C (46,72 J/g) de palmitato de magnesio, ya que con el nombre comercial de estearato de magnesio se encuentra habitualmente una mezcla compuesta principalmente por estearato y palmitato de magnesio. En la mezcla física simple en partes iguales de ibuprofeno y estearato de magnesio (figura 5), se observa un primer pico con un máximo de 54,4°C debido a la formación de un eutéctico de ibuprofeno con ácido esteárico como sustancia nueva con mayor facilidad de adherencia a los punzones de las máquinas de compresión en los procedimientos de producción. Los otros picos, aunque avanzados, corresponden a la fusión del estearato de magnesio (97,6°C/18,4 J/g), del palmitato de magnesio (173,3°C/107,1 J/g) y de los productos de la descomposición térmica del ibuprofeno.

No obstante, a partir del termograma del estearil fumarato sódico (figura 6), definido en su termograma por la aparición de un pico a 121,99°C/253,5 J/g y otro de sus subproductos a 197,35°C/18,9 J/g, se verifica que, en el estudio de una mezcla en partes iguales con ibuprofeno (figura 2), no muestra ninguna incompatibilidad física con ibuprofeno, entendiéndose que evita que la mezcla se adhiera a los punzones en las máquinas de compresión en los procedimientos de producción. Esto conduce a que los picos correspondientes a la fusión del ibuprofeno (68,96°C/67,26 J/g) y del estearil fumarato sódico (92,76°C/42,0 J/g y 115,22°C/19,19 J/g) estén sólo ligeramente avanzados (pero sean químicamente admisibles) y a que la entalpía de fusión del ibuprofeno se mantenga proporcional a la obtenida con los materiales de partida por separado. La desaparición del último pico del estearil fumarato sódico (esperado a 197,8°C) no afecta significativamente a la fusión anticipada del ibuprofeno.

Durante las pruebas de adherencia a los punzones de las máquinas compactadoras realizadas con las diferentes formulaciones sintetizadas de ibuprofeno y codeína (fosfato) según la presente invención, los mejores resultados se obtuvieron usando sólo el 2% p/p de estearil fumarato sódico en la formulación como lubricante. Los resultados demuestran el menor grado de adhesión a los punzones de las formulaciones que incluían 2% p/p de estearil fumarato sódico en la formulación como lubricante, mientras que las formulaciones con estearato de magnesio en un porcentaje del 2% p/p mostraron un grado de adhesión a los punzones de las máquinas compactadoras de aproximadamente el 70%.

## 2.- Codeína e ibuprofeno

En cuanto a las incompatibilidades de la codeína (como fosfato de codeína hemihidrato), ha sido valioso el examen visual o los análisis de las fases de la misma en condiciones forzadas reconocidas internacionalmente de 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (con su control en ausencia de humedad relativa) (figura 7). En presencia de agentes disgregantes como la povidona (polímero químicamente lineal de 1-etilen-pirrolidin-2-ona) y croscarmelosa de sodio (químicamente, sal de sodio de una celulosa parcialmente reticulada en enlaces O-metilo) (figura 7), se observa un oscurecimiento en las mezclas de ibuprofeno y codeína, que implica una incompatibilidad de dichos dos excipientes con los principios activos ibuprofeno y codeína. Ambos excipientes se usan ampliamente en formulaciones de productos farmacéuticos en general, y en formulaciones que tienen ibuprofeno y codeína como principios activos en particular, pero tal como se muestra en el presente documento, dichos disgregantes son incompatibles con las formulaciones a base de ibuprofeno y codeína, ya que producen un oscurecimiento de las mismas.

Por tanto, y según los datos preliminares presentados en el presente documento, se obtiene una formulación que tiene la forma de comprimidos o similares a base de ibuprofeno y codeína (o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos) como principios activos, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos un lubricante, un disgregante y un diluyente, caracterizada porque el lubricante es preferiblemente estearil fumarato sólido y se añade preferiblemente a una concentración  $\geq$  el 2%, y el disgregante no puede ser ni povidona ni croscarmelosa de sodio.

3.- Diluyentes de compresión: excipientes usados para favorecer la compresión de principios activos que por sí mismos carecen de la capacidad de compactar tras la aplicación de una fuerza extrema.

Los diluyentes son en gran parte responsables del fenómeno de compresión. La presente invención usa un diluyente que es directamente compresible, es decir, tiene buenas características de compresión, además de favorecer la compresión de otros componentes presentes en la mezcla.

Las pruebas de compresibilidad se realizaron en formulaciones ya terminadas de ibuprofeno y codeína junto con diferentes diluyentes al 50% (manitol, lactosa y celulosa microcristalina PH101, o mezclas de los mismos). Las pruebas de compresibilidad se realizaron según la presión de la máquina ejercida sobre el producto a granel (expresada como KN) y la dureza de los comprimidos obtenidos (expresada en N). La figura 8 muestra que los mejores resultados obtenidos, en lo que se refiere a la compresibilidad (o comprimidos más resistentes o más duros), se obtuvieron en las formulaciones que incluían manitol como diluyente en comparación con las formulaciones con lactosa o celulosa microcristalina (figura 8). Estos resultados de compresibilidad de las formulaciones que incluían manitol como diluyente no comprometen la facilidad que tienen los comprimidos para

disgregarse rápidamente, siendo estas formulaciones incluso las que invierten menos tiempo de disgregación para ejercer su eficacia o acción farmacéutica esperada, teniendo, por tanto, una mayor eficacia que las otras formulaciones que comprenden otros diluyentes (figura 9).

5 Por tanto, los diluyentes se usan preferiblemente en el presente documento a concentraciones de entre el 10-50% p/p con respecto al total de la fórmula, y se seleccionan de entre lactosa (químicamente, O-b-D-galactopiranosil-(1-4)-a-D-glucopiranososa monohidratada), almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina (celulosa parcialmente despolimerizada), sorbitol, manitol y diversos fosfatos de calcio (del tipo de Emcompres® de JRS Pharma, Alemania), o mezclas de los mismos. Se prefiere el manitol de la marca Pearlitol® 200 SD de Roquette SA (Francia),  
10 de propiedades mejoradas para comprimidos, preferiblemente a una dosis del 20% p/p con respecto al peso total de la fórmula, y/o el almidón pregelatinizado de la marca Starch 1500® de Colorcon Co (EE.UU.) preferiblemente a una concentración del 10%.

#### 15 4.- Disgregantes

Los disgregantes contribuyen a la rápida disgregación de comprimidos o formulaciones en el líquido gastrointestinal. La formulación descrita en el presente documento también comprende un disgregante que se selecciona de entre almidón de maíz, crospovidona o polivinilpovidona insoluble, almidón pregelatinizado y una sal de glicolato de almidón, tal como glicolato sódico de almidón, o mezclas de los mismos, y que se incluyen en una proporción del 2-20% p/p con respecto al peso total de la fórmula.

Como en el caso del análisis de los diluyentes, se realizaron pruebas de compresibilidad y disgregación en formulaciones ya terminadas de ibuprofeno y codeína que contenían diferentes agentes disgregantes (figura 10) en un porcentaje del 10% p/p, tales como: glicolato sódico de almidón (formulación 1), crospovidona (formulación 2),  
25 almidón pregelatinizado (formulación 3) y almidón de maíz (formulación 4). Los mejores resultados, en lo que se refiere a la compresibilidad de las fórmulas de ibuprofeno y codeína según el tipo de disgregante, se obtuvieron en las formulaciones que comprendían almidón pregelatinizado (figura 10). Asimismo, las pruebas de disgregación con dichas formulaciones demostraron que los comprimidos obtenidos con la mezcla de ibuprofeno y codeína con almidón pregelatinizado tuvieron tiempos de disgregación muy cortos (figura 11).

Por tanto, en el presente documento, los disgregantes se usan preferiblemente a concentraciones del 2-20% p/p con respecto al total de la fórmula, y se seleccionan de entre crospovidona o polivinilpirrolidona insoluble, debido a sus enlaces reticulados, de la marca Kollidon® CL (BASF, Alemania), almidón pregelatinizado y una sal de glicolato de almidón tal como glicolato sódico de almidón (Explotab® de JRS Pharma, Alemania), y mezclas de los mismos. Más  
35 ventajosamente, se usa almidón pregelatinizado (Starch 1500® de Colorcon Co, EE.UU.) preferiblemente a una concentración del 10% p/p con respecto al total de la fórmula para lograr así un efecto terapéutico de establecimiento más rápido sin comprometer la excelente compresibilidad (figura 10). Dicha mejor disponibilidad de ambos principios activos se demuestra en diversas formulaciones de ibuprofeno y codeína (fosfato) con la disgregación más favorable (figura 11).

#### 40 5.- Agentes fluidificantes.

Pueden añadirse otros componentes a la formulación, tales como los usados de manera convencional en el estado de la técnica, por ejemplo, un potenciador de la fluidez o agente fluidificante. Como agentes característicos que mejoran el flujo de polvos y la velocidad del procedimiento de compresión, se usa preferiblemente talco o sílice anhidra coloidal, también denominado dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 de Degussa, Alemania), en concentraciones preferiblemente del 0,1-10% p/p con respecto al total de la formulación, preferiblemente a una concentración del 0,5% p/p con respecto al total de la formulación.

#### 50 6.- Agentes estabilizantes

Es necesario destacar la eliminación, debido a que son innecesarios, en la formulación descrita en el presente documento, de agentes estabilizantes tales como antioxidantes a base de sulfitos o bisulfitos de sodio, ya que se sabe que pueden producir reacciones de sensibilización en personas vulnerables, y de otra gran colección de coadyuvantes tales como tensioactivos o agentes humectantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

#### **Ejemplo 2. Recubrimiento de los comprimidos de las formulaciones de ibuprofeno y codeína**

Tal como se puede observar a partir de lo anterior, aunque la formulación puede adoptar diversas formas, se prefieren las formas de dosificación sólidas y la forma más preferida es la del comprimido monofásico. Dichos comprimidos o similares se forman preferiblemente a partir de un núcleo del comprimido según la invención y un recubrimiento a su alrededor, aplicado preferiblemente en forma de suspensión, con el fin de facilitar la deglución y así poder evitar, si se desea, la irritación gástrica típica que tienen los dos principios activos objeto en el presente documento. La película debe tener un grosor tal que la cantidad añadida de la suspensión sobre los comprimidos, una vez que el disolvente se volatiliza, implique un aumento de peso preferiblemente de entre el 1-5% p/p con respecto al peso unitario, típicamente del 4%. Dicho recubrimiento comprende preferiblemente una película a base

de uno o varios polímeros de formación de dicha película, que supone, en peso, con respecto al total seco del recubrimiento, preferiblemente el 40-80%, más preferiblemente el 50%; un plastificante que se encuentra en una proporción con el agente de formación de película de 1:4 a 1:8, más preferiblemente de 1:6; y, un agente opacificante o colorante, así como cualquiera de las mezclas de los mismos, en una proporción con el agente de formación de película preferiblemente de 1:1 a 1:4, más preferiblemente de 1:3. Se prefiere que el color se aplique a los comprimidos durante el procedimiento de recubrimiento, en lugar de incorporar agentes colorantes directamente sobre los gránulos del núcleo antes de la compresión.

El polímero o polímeros de formación de película se seleccionan preferiblemente de entre diversos éteres de celulosa modificada, tales como hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (Shinetsu, Japón) y que evitan el contacto directo de la sal de codeína con las papilas gustativas, lo cual produciría un rechazo en el paciente al tragar. Habitualmente, se refuerza con la adición de un agente que evita que el polímero se agriete debido a las tensiones ejercidas sobre la superficie del núcleo, tal como Macrogol 4000 o Macrogol 6000, y un opacificante tal como dióxido de titanio u Opaspray® white M-1-7111B de Colorcon Co. (EE.UU.). Otro polímero que puede ser usado es Sepifilm® de la empresa Safic-Alcan (Francia) a base de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, ácido esteárico y dióxido de titanio en forma de suspensiones ya preparadas en agua de entre el 10-15%, en particular los tipos LP 770, LP 761 o, si se desea color, en una mezcla de Sepifilm® LP 761 con Sepisperse® dry 1036 blue en proporciones de 0,7-1:1-1,3 y otros tipos similares, tales como Sepisperse® dry 3024 yellow. Un recubrimiento que también puede usarse se basa en polímeros derivados de ácidos acrílicos y metacrílicos que son gastrorresistentes ya que, dada la excelente absorción en todo el tracto gastrointestinal del fármaco de la invención, es posible usar uno de ellos para evitar el contacto directo de la preparación con el estómago eliminando sólo aquí su disolución inmediata y así no produce los diversos episodios de gastritis y úlceras frecuentes para este tipo de paciente altamente medicado. Dichos polímeros se disuelven entonces completamente en el intestino sin perjudicar su absorción.

El recubrimiento preferido es el comercializado por la empresa Rohm & Haas (Alemania) con el nombre de Eudragit® L reforzado con un agente plastificante tal como el citrato de dietilo y aplicado en forma de una suspensión al 30% de todos los sólidos anteriores en agua purificada.

Sorprendentemente, se ha verificado mediante experimentos de estabilidad adicionales en condiciones de almacenamiento acelerado (temperatura de 40°C y humedad relativa del 75%) que, basándose en una formulación idéntica de núcleos no recubiertos y después de haberlos recubierto con los recubrimientos descritos en el presente documento (recubrimiento amarillo o más satisfactoriamente otro azul (véase el ejemplo 4)), su aspecto puede ser mejorado, enmascarando la aparición de un empardecimiento desagradable para el paciente (figura 12).

Si se desea, los comprimidos pueden imprimirse más tarde usando un colorante normal de calidad alimentaria. Alternativamente, también pueden grabarse.

### **Ejemplo 3. Métodos de preparación de las formulaciones de ibuprofeno y codeína.**

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, los comprimidos monofásicos pueden prepararse mediante el método de compresión directa, en el que todos los componentes del núcleo del comprimido se criban juntos, se mezclan y luego se comprimen. La elección de la fórmula de partida requiere un estudio preliminar de los diluyentes usados típicamente, mencionados anteriormente. Este método de compresión directa evita la necesidad de pretratamiento de los componentes en polvo. En cambio, la técnica de granulación en húmedo sí requiere un tratamiento previo de los componentes en polvo y un secado de los mismos o la técnica de granulación en seco.

En el caso de que los componentes en polvo de la formulación tengan poca idoneidad para procedimientos de compresión de alta velocidad, habitualmente se realiza un tratamiento adicional para reagrupar dichos componentes, tal como dicha técnica de granulación. De este modo surge la granulación en húmedo, en la que los principios activos, en el presente documento ibuprofeno y codeína, junto con los componentes mayoritarios, principalmente los diluyentes, se humedecen con una disolución de aglutinante. Se ha observado que el agua se usa como vehículo para dicha disolución, en principio, y esto tiende a desestabilizar la fórmula, un hecho que tampoco se solucionaría reemplazándola por otro disolvente hidrófilo, tal como el alcohol y sus derivados, ya que continuaría necesitándose el agente "aglutinante" que tiene una capacidad demostrada de desestabilizar la codeína en forma de cualquiera de sus sales.

La otra alternativa es la granulación "en seco". En este caso, la reagrupación previa de los componentes (en polvo) se logra mediante compactación, sin necesidad de disolventes o ligandos, y podría decirse que, de hecho, se realiza una doble compresión. En este caso, dicha técnica combinó la estabilización adecuada de los fármacos fuera de cualquier duda con una compresión tal como se muestra en la figura 13, ya que los comprimidos se preparan mediante compactación preliminar de ibuprofeno con almidón pregelatinizado en forma de una granulación en seco típica. La adición posterior del resto de componentes de la fórmula, teniendo en cuenta las observaciones anteriores, da lugar a comprimidos con mejor compresibilidad que a través de otra forma de granulación o de compresión directa simple.

5 Preferiblemente, la cantidad de humedad presente en los componentes y durante el procesamiento se mantiene al mínimo, más preferiblemente, el contenido de humedad es menor de aproximadamente el 3,5% p/p con respecto al total de la formulación, ya que, tal como ya se ha mencionado, porcentajes de humedad más altos favorecen que el procedimiento de compresión no se produzca satisfactoriamente.

10 Una vez que los comprimidos se preparan según la invención, se envasan en un recipiente adecuado, tal como un frasco de resina de vidrio o de plástico del tipo de polietileno de alta densidad o, preferiblemente, el denominado envase tipo blíster basado en una lámina doble de aluminio con una anchura de 20-40  $\mu\text{m}$  sellada cada una con calor o, en una lámina de cloruro de vinilo de 200-300  $\mu\text{m}$  de grosor sellada con una lámina de aluminio de 20-40  $\mu\text{m}$  de grosor. En particular, para proporcionar el "envase del paciente", se envasa de nuevo en una caja de cartón que contiene el prospecto para el paciente con información que se refiere al uso y a la dosificación de la formulación.

15 Tal como entenderán los expertos en la técnica, en el presente documento se proporciona el uso de una formulación descrita en la invención en terapia, en particular en el tratamiento del dolor crónico que puede estar presente en patologías tales como: osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedades autoinmunitarias seronegativas, bursitis, capsulitis adhesiva, enfermedad de De Quervain o dolor asociado con cáncer.

20 Por tanto, en el presente documento se proporciona el uso de una formulación, según lo anterior, en la preparación de un fármaco que va a ser usado en un procedimiento para tratar dicho estado, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica según la invención.

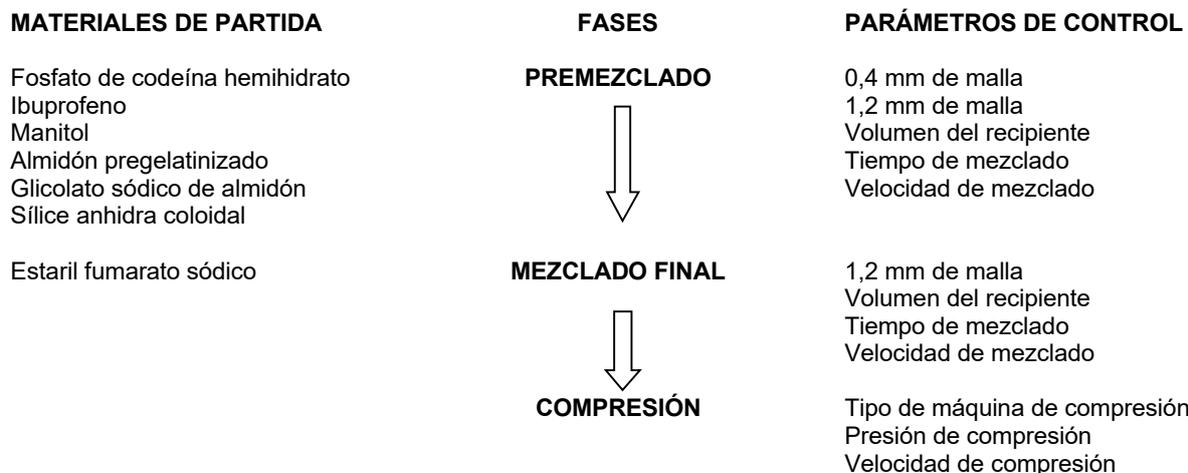
#### **Ejemplo 4. Formulación I del núcleo**

25 La fórmula utilizada para la preparación de esta formulación es la que se describe en la tabla I, donde el ibuprofeno tiene un tamaño de partícula promedio de 150  $\mu\text{m}$ .

**Tabla I**

<b>Núcleo del comprimido</b>	<b>Fórmula unitaria (mg)</b>	<b>%</b>
Ibuprofeno	400	59,7
Fosfato de codeína hemihidrato	30	4,5
Manitol	118,7	17,7
Almidón pregelatinizado	72	10,7
Sílice anhidra coloidal	2,4	0,4
Glicolato sódico de almidón	33,5	5,0
Estaril fumarato sódico	13,4	2,0
TOTAL	670	100

30 El procedimiento llevado a cabo para la preparación de los núcleos de comprimido con los componentes de la tabla I y según la presente invención se realizó usando el procedimiento de compresión directa, tal como se describe en el diagrama I.



**Diagrama I. Procedimiento de preparación de la formulación I descrita en el ejemplo 4**

5 En primer lugar, en la fase de premezclado, se realiza un cribado previo de los materiales de partida a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,2 mm, con la excepción del fosfato de codeína hemihidrato que requiere pulverización en un molino Stokes Tornado (Inglaterra) y cribado previo con un tamaño más pequeño. A continuación, se mezclan todos los materiales de partida en una mezcladora de tipo en V, excepto el lubricante,   
10 estearil fumarato sódico, que se incorpora al final durante un período de tiempo más corto para garantizar sus funciones extragranulares. Una vez obtenida la mezcla, se comprime en una máquina rotatoria Kilian RT (Alemania) con punzones oblongos biconvexos de 16,3 x 7,2 mm.

**Ejemplo 5. Formulación II del núcleo**

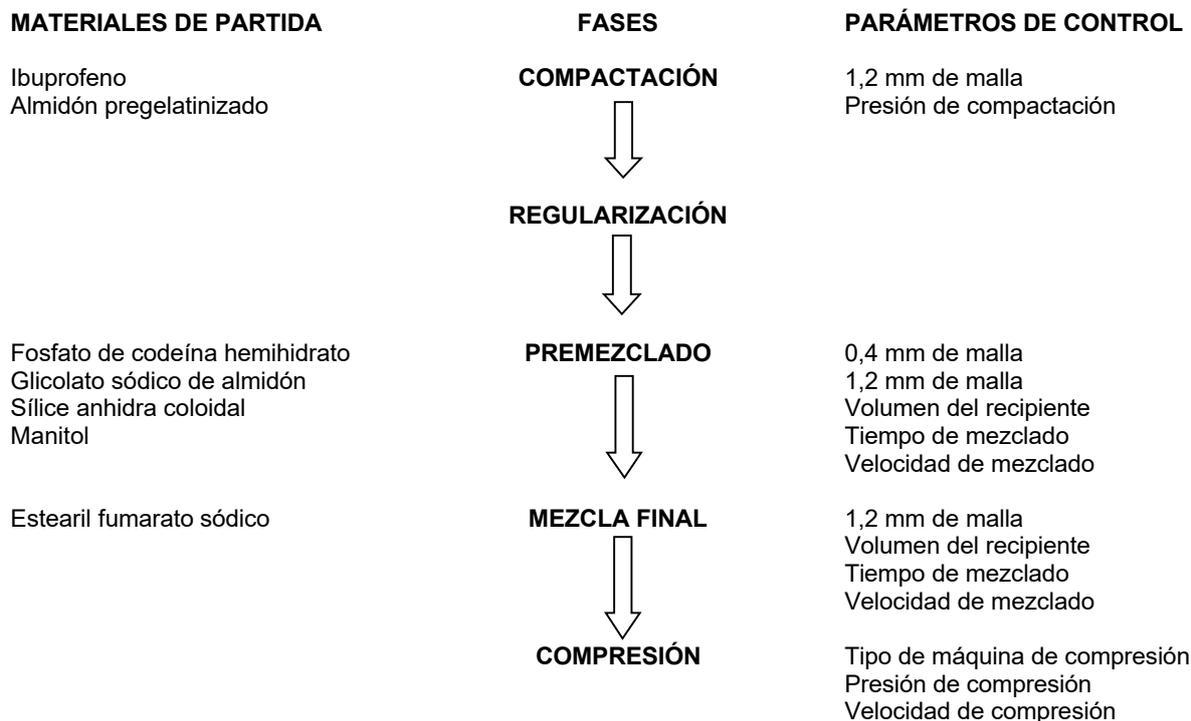
15 Este ejemplo describe un procedimiento de fabricación de materiales aglomerados o gránulos compactados en una máquina de compresión excéntrica de Bonals BMT (España), usando para ello un molde redondo y plano de 20 mm de diámetro. La fórmula seguida es la que se describe en la tabla II, donde el ibuprofeno procede de Albermarle Corporation (EE.UU.) con un tamaño de partícula promedio de 115 (90-140 μm).   
20

**Tabla II**

Núcleo del comprimido	Fórmula unitaria (mg)	%	Fórmula del lote (g)
Ibuprofeno	400	59,7	47760,0
Fosfato de codeína hemihidrato	30	4,5	3600,0
Manitol	122,7	18,3	14640,0
Almidón pregelatinizado	67	10,0	8000,0
Sílice anhidra coloidal	3,4	0,5	400,0
Glicolato sódico de almidón	33,5	5,0	4000,0
Estearil fumarato sódico	13,4	2,0	1600,0
TOTAL	670	100	80000,0

25 Para preparar los comprimidos mostrados a modo de ejemplo en este caso, se usa el método de granulación en seco mediante la compactación de ibuprofeno en polvo y almidón pregelatinizado y la posterior regularización de los materiales aglomerados obtenidos en un granulador oscilante de Frewitt (Suiza) con un tamaño de malla de 2 mm. Una vez que se ha obtenido el ibuprofeno granulado, se sigue el procedimiento mostrado en el diagrama II, se añaden el resto de los componentes y se mezclan todos los materiales de partida en una mezcladora de tipo en V,   
30 excepto el lubricante, estearil fumarato sódico, que se incorpora al final durante un período de tiempo más corto para garantizar sus funciones extragranulares. Una vez obtenida la mezcla, se comprime en una máquina rotatoria Kilian E-150 de 26 estaciones (Alemania) con punzones redondos biconvexos de 12 mm de diámetro.

En el diagrama II se muestran las fases y los diámetros de control para un tamaño de lote industrial de 80 kg.



**Diagrama II. Procedimiento de preparación de la formulación descrita en el ejemplo 5**

5

**Ejemplo 6. Núcleo/recubrimiento de la formulación III.**

El presente ejemplo describe la preparación de núcleos a base de ibuprofeno y codeína de los comprimidos con los mismos componentes y el mismo procedimiento de producción tal como se describe en el ejemplo 5, diagrama II.

10

Una vez que se sintetizaron los núcleos de comprimido, se recubrieron con una bomba de recubrimiento de acero inoxidable, GS modelo 2155-HT, que está formada por una pala de extracción de aire, una pistola pulverizadora con cuatro boquillas de 1,2 mm y cuatro cápsulas n.º 3 (IMA, Italia). La suspensión para el recubrimiento se realizó basándose en los recubrimientos Sepifilm® LP 761 y Sepisperse® dry 1036 blue según la fórmula de la tabla III y el procedimiento descrito en el diagrama III, dando lugar a un recubrimiento de color azul. Dicha suspensión se encuentra al 13% en agua purificada y se aplica en forma de aerosol. Los comprimidos así recubiertos tienen un peso unitario de 696,8 mg, ya que su peso original ha aumentado en un 4% (26,8 mg).

15

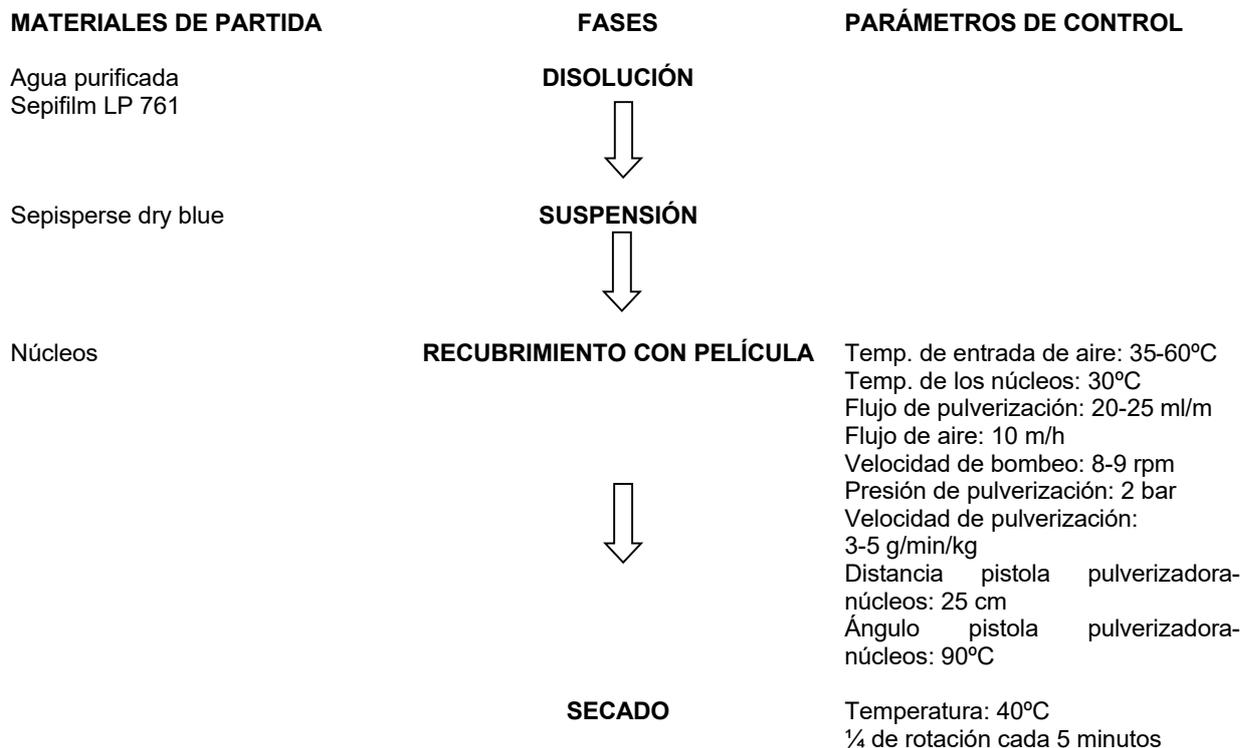
**Tabla III**

20

<b>Recubrimiento del comprimido</b>	<b>% p/p de suspensión</b>	<b>Dosis del comprimido (mg)</b>
Sepifilm® LP 761	7	15,4
Sepisperse® dry 1036 blue	5	11,4
Agua purificad	88	0,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>26,8</b>

Si se desea, puede cambiarse el color del recubrimiento del comprimido, modificando únicamente el componente Sepisperse® dry 1024 blue por Sepisperse® dry 3024 yellow, logrando un recubrimiento de color amarillo, u otro que sea blanco simplemente eliminando de la fórmula el pigmento de color Sepisperse® dry mencionado anteriormente.

25



**Diagrama III. Preparación de la disolución de recubrimiento y aplicación posterior de la misma a los núcleos de las formulaciones del ejemplo 7.**

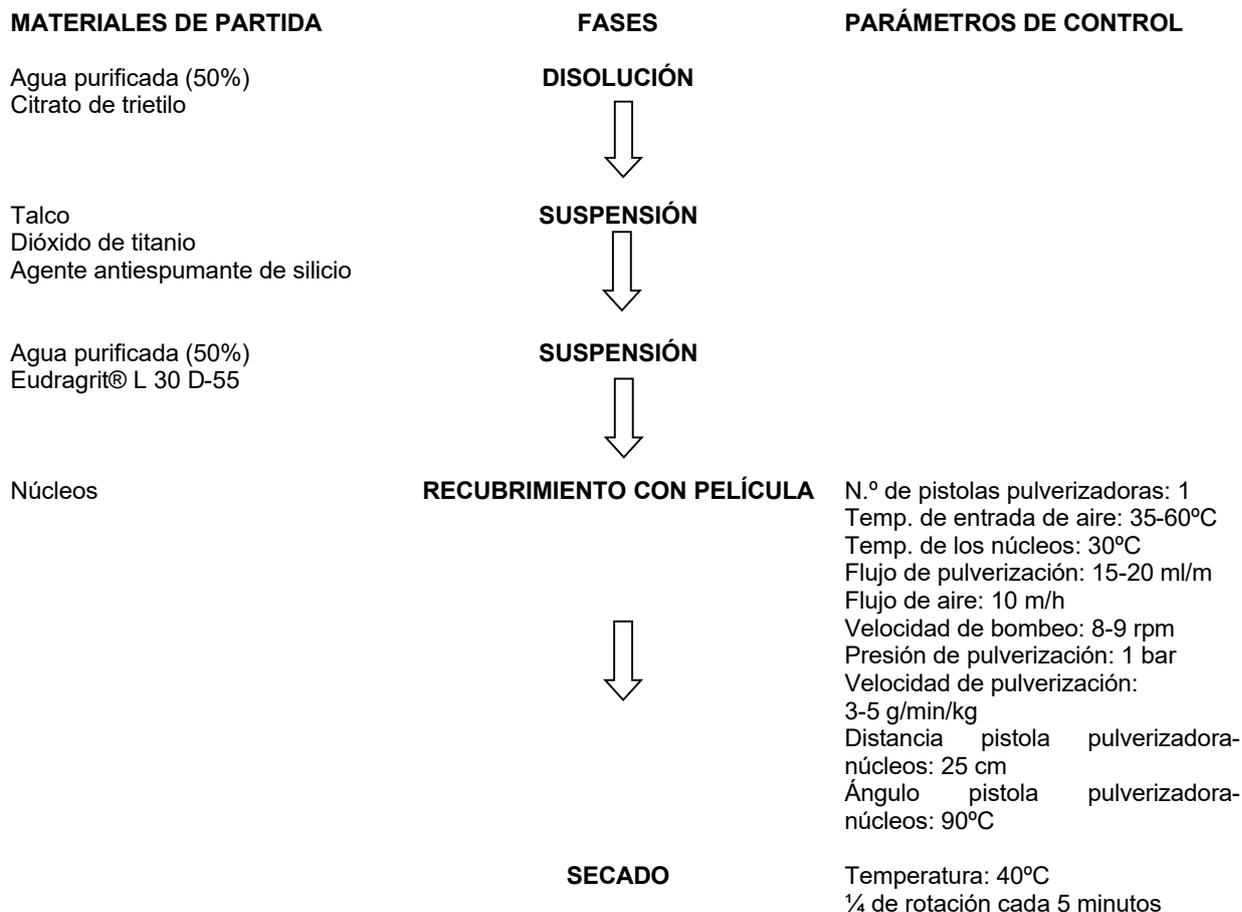
En los comprimidos sintetizados usando el procedimiento descrito en este ejemplo, se analizó la potencia (riqueza de ibuprofeno/fosfato de codeína) de diferentes fórmulas de ibuprofeno y fosfato de codeína recubiertas y almacenadas a 25°C y con un porcentaje de humedad relativa del 60%. Tal como puede observarse en la figura 14, se demuestra la mayor potencia de las formulaciones sintetizadas usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7 en comparación con las mismas composiciones que las descritas en este ejemplo, pero en las que el estearil fumarato sódico se ha eliminado de la formulación o reemplazado por estearato de magnesio.

**Ejemplo 7. Núcleo/recubrimiento de la formulación IV.**

El presente ejemplo describe la preparación de núcleos a base de ibuprofeno y codeína de los comprimidos según el mismo procedimiento de producción descrito en el ejemplo 5, así como una fórmula cualitativa idéntica (tabla III). Los núcleos se recubren entonces en el mismo aparato del ejemplo 6. La suspensión se encuentra al 30% en agua purificada aplicada en aerosol a base de Eudragit® L 30 D-55 y otros componentes según la fórmula de la tabla IV y el procedimiento del diagrama IV. Los comprimidos así recubiertos, de color blanco, tienen un peso unitario > 670 mg, ya que su peso original ha aumentado en un 2% (11,8 mg) con un recubrimiento gastrorresistente que evita los efectos gástricos dañinos del ibuprofeno.

**Tabla IV**

Recubrimiento del comprimido	% p/p de suspensión	Fórmula del lote (kg)	Dosis del comprimido (mg)
Eudragit® L 30 D-55	16,7%	6,66	6,55
Talco	6,3%	2,51	2,47
Dióxido de titanio	4,0%	1,60	1,56
Citrato de trietilo	2,82	1,12	1,11
Agente antiespumante de silicio	0,28%	0,11	0,11
Agua purificada	70,0	28,00	0,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>40,00</b>	<b>11,8</b>



**Diagrama IV. Preparación de la disolución de recubrimiento y procedimiento de aplicación posterior a los núcleos de las formulaciones del ejemplo 7**

5

**Bibliografía**

1. Documento EP0388125. *Medicament*.
- 10 2. Documento EP0535841. *Use of a combination of ibuprofen and codeine for the treatment of pain*.
3. Levina M *et al.* Drug Dev. Ind. Pharm., 2002, 28:5, 495-514
4. Roberts *et al.* J. Pharm. Pharmacol., 2004, 56:3, 299-305
- 15 5. Documento US4839176. *Therapeutic agents*
6. Documento EP0159852. *Directly compressible pharmaceutical compositions*
- 20 7. Documento EP0220805. *Multiphase tablet and process for the preparation thereof*.
8. Documento US4844907. *Pharmaceutical composition comprising analgesic and anti-inflammatory agent*.
9. Documento EP0274845. *Stable solid pharmaceutical composition containing ibuprofen and codeine*.
- 25 10. Documento EP0777477. *Improved pharmaceutical formulations containing ibuprofen and codeine*
11. Shah *et al.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 1986, 12, 1329-1346)

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica en forma de comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, comprimidos con múltiples capas, pastillas, cápsulas o píldoras que comprende ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y codeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos: un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, **caracterizada porque** el diluyente es manitol, el disgregante es glicolato sódico de almidón, el agente fluidificante es sílice anhídrica coloidal y el lubricante es estearil fumarato sódico, y porque la formulación comprende adicionalmente almidón pregelatinizado como diluyente y/o disgregante adicional.
- 10 2. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el diluyente es añadido a una concentración de entre el 10-50% p/p con respecto al peso total de la formulación.
- 15 3. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** los diluyentes usados son manitol, a una concentración del 20% p/p con respecto al peso total de la formulación, y/o almidón pregelatinizado, a una concentración del 10% con respecto al peso total de la formulación.
- 20 4. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el disgregante se añade a una concentración de entre el 2-20% p/p con respecto al peso total de la formulación.
- 25 5. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el agente fluidificante se añade a una concentración de entre el 0,1-1% p/p con respecto al peso total de la formulación.
- 30 6. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el estearil fumarato sódico se añade a una concentración  $\geq$  al 2% con respecto al peso de la formulación.
- 35 7. Formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste en un núcleo recubierto con un recubrimiento con película, en la que dicho núcleo comprende ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y codeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho excipiente al menos: un diluyente, un disgregante, un agente fluidificante y un lubricante, **caracterizada porque** el diluyente es manitol, el disgregante es glicolato sódico de almidón, el agente fluidificante es sílice anhídrica coloidal y el lubricante es estearil fumarato sódico, y porque la formulación comprende adicionalmente almidón pregelatinizado como diluyente y/o disgregante adicional.
- 40 8. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada porque** el recubrimiento con película está formado por al menos un polímero de formación de película, un agente plastificante y un agente opacificante o colorante, o mezclas de los mismos.
- 45 9. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** los polímeros de formación de película se seleccionan de entre éteres de celulosa modificada.
- 50 10. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** el agente plastificante se selecciona de entre macrogol 4000, macrogol 6000 o citrato de dietilo.
- 55 11. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** el agente opacificante o colorante es dióxido de titanio.
- 60 12. Formulación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una concentración de 250 mg a 750 mg de ibuprofeno y una concentración de 20 mg a 40 mg de codeína como fosfato hemihidrato, por unidad de dosificación.
- 65 13. Formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento o la profilaxis de la inflamación o del dolor agudo o crónico.
14. Procedimiento de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por** un método de compresión directa que consiste en una fase de premezclado, que comprende:
- a) pulverizar y cribar la codeína.
- b) cribar el ibuprofeno junto con los excipientes, con la excepción del lubricante, a través de un tamiz con tamaño de malla apropiado
- y una fase de mezclado, que comprende:

c) mezclar la codeína pulverizada y cribada en la etapa anterior junto con el resto de componentes, ibuprofeno y excipientes, con la excepción del lubricante, en una mezcladora apropiada.

5

d) añadir el lubricante y comprimir la mezcla obtenida.

e) opcionalmente, recubrir los núcleos de comprimido sometidos a compresión obtenidos en la etapa anterior con una película.

10

15. Procedimiento de preparación de la formulación de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por** un método de granulación en seco que consiste en:

a) una fase de compactación que comprende mezclar el ibuprofeno con un disgregante y someterlos a una presión adecuada obteniendo materiales aglomerados, y además,

15

b) una fase de regularización que comprende someter los materiales aglomerados obtenidos en la etapa anterior a un procedimiento de regularización en una máquina reguladora hasta obtener ibuprofeno granulado,

20

c) una fase de premezclado que comprende añadir la codeína y el resto de excipientes, con la excepción del lubricante, al ibuprofeno granulado obtenido en la fase de regularización y cribarlo a continuación,

d) una fase de mezclado que comprende la adición del lubricante a la mezcla obtenida en la fase de premezclado y

25

e) una fase de compresión que comprende la compresión de la mezcla obtenida en la fase de mezclado en una máquina de compresión

30

f) opcionalmente, recubrir los núcleos de comprimido sometidos a compresión obtenidos en la fase anterior mediante la aplicación de una suspensión.

Figura 1

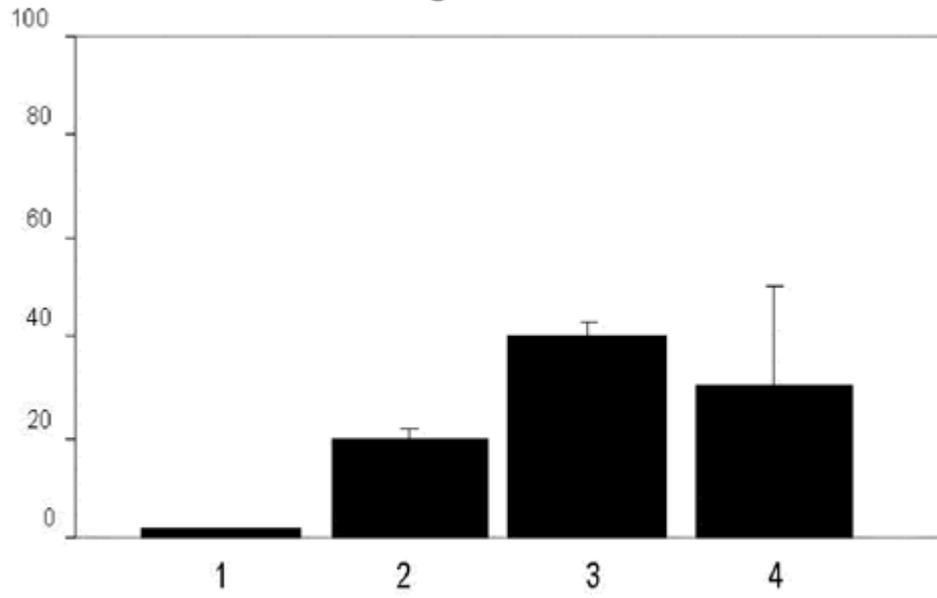


Figura 2

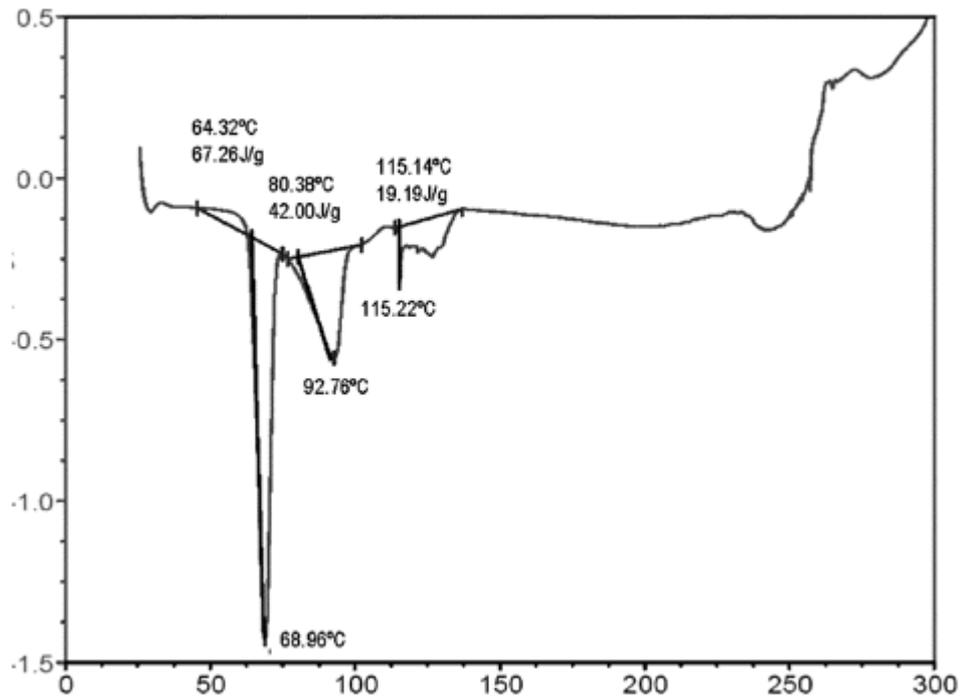


Figura 3

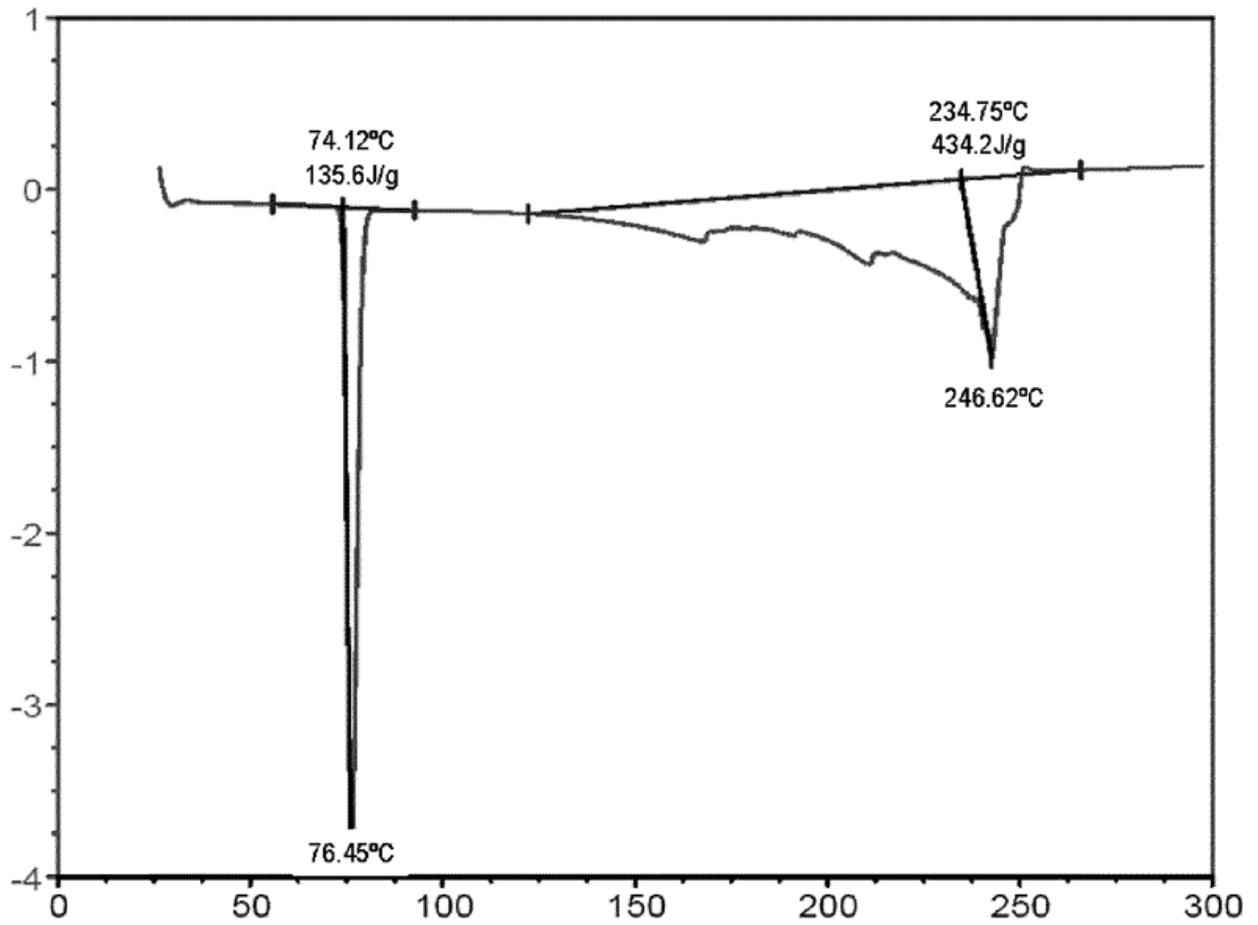


Figura 4

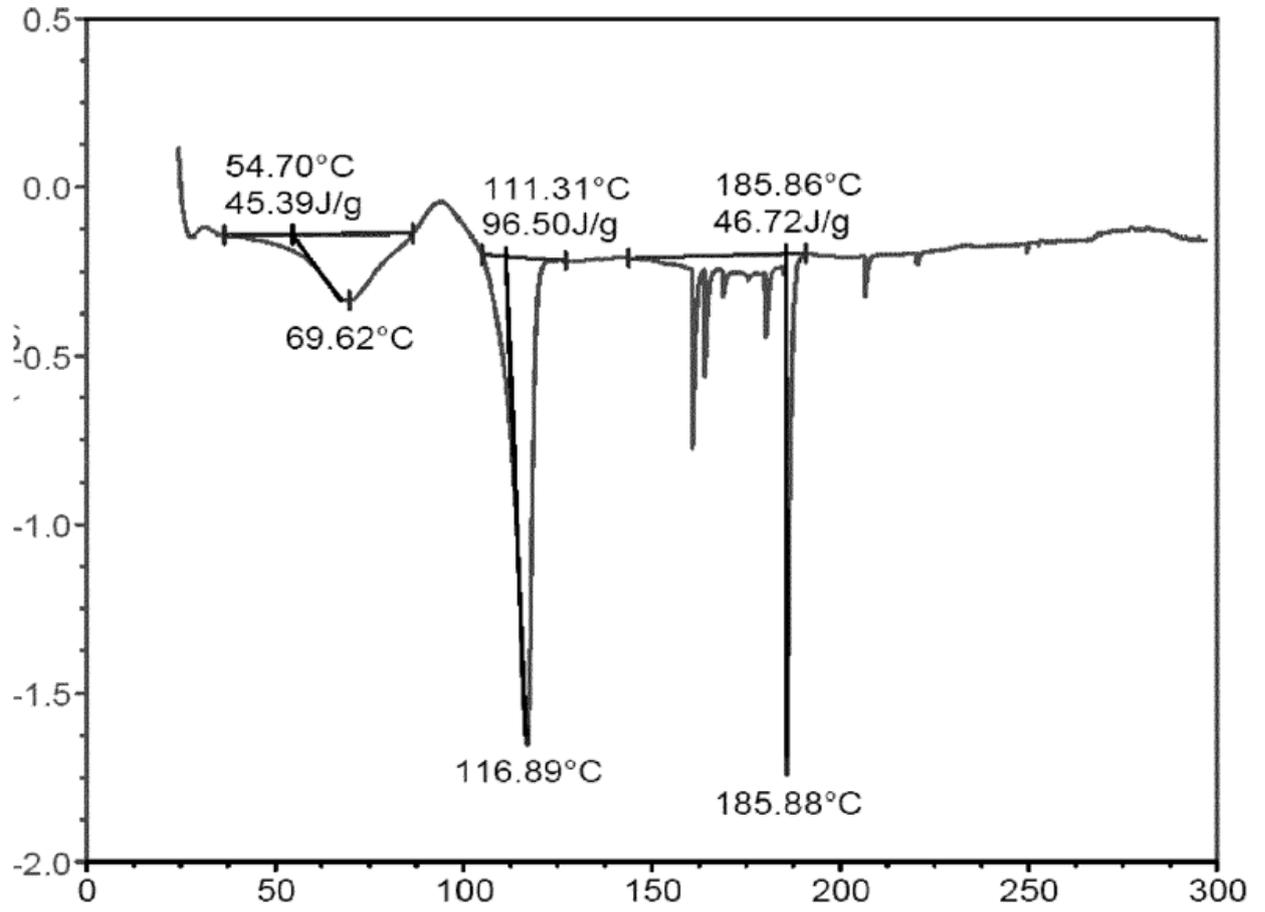


Figura 5

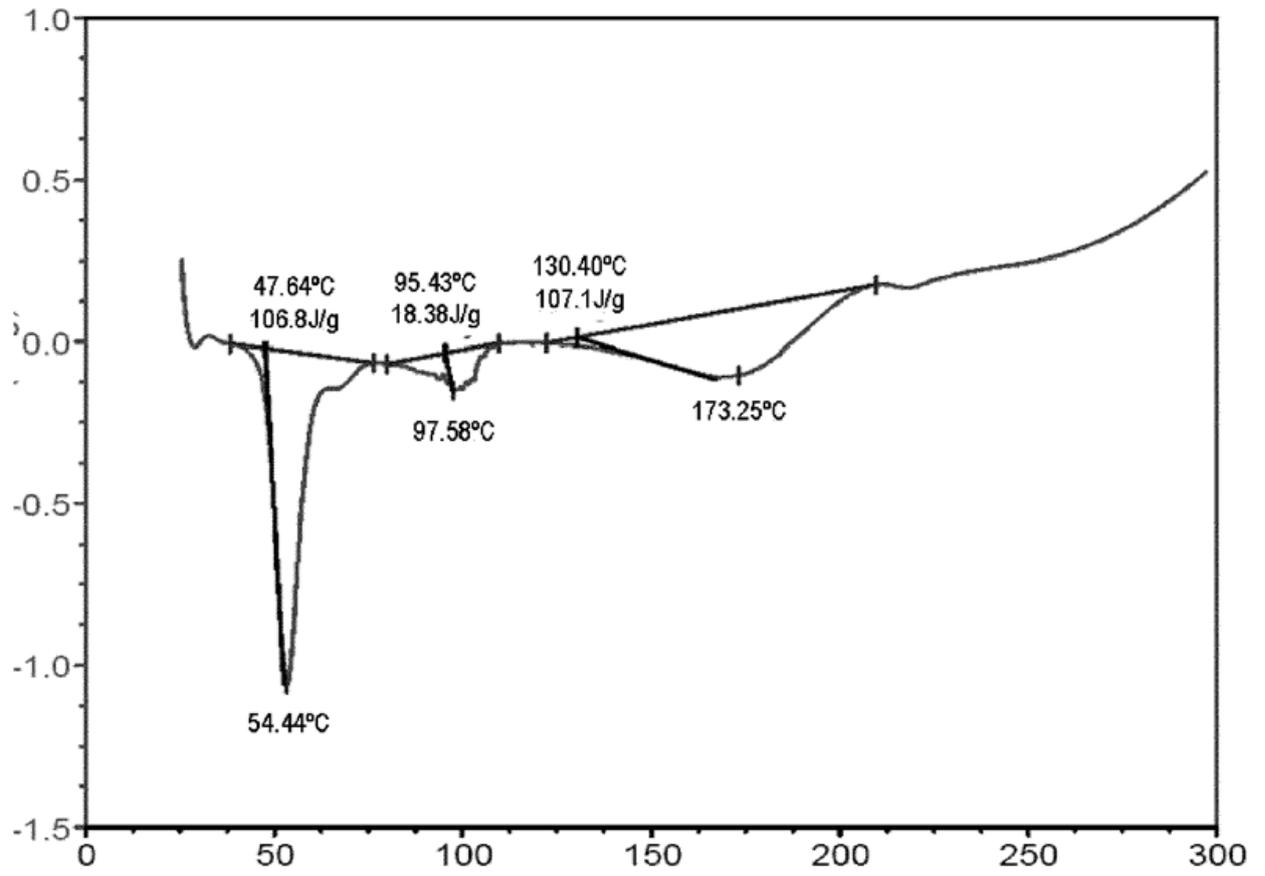


Figura 6

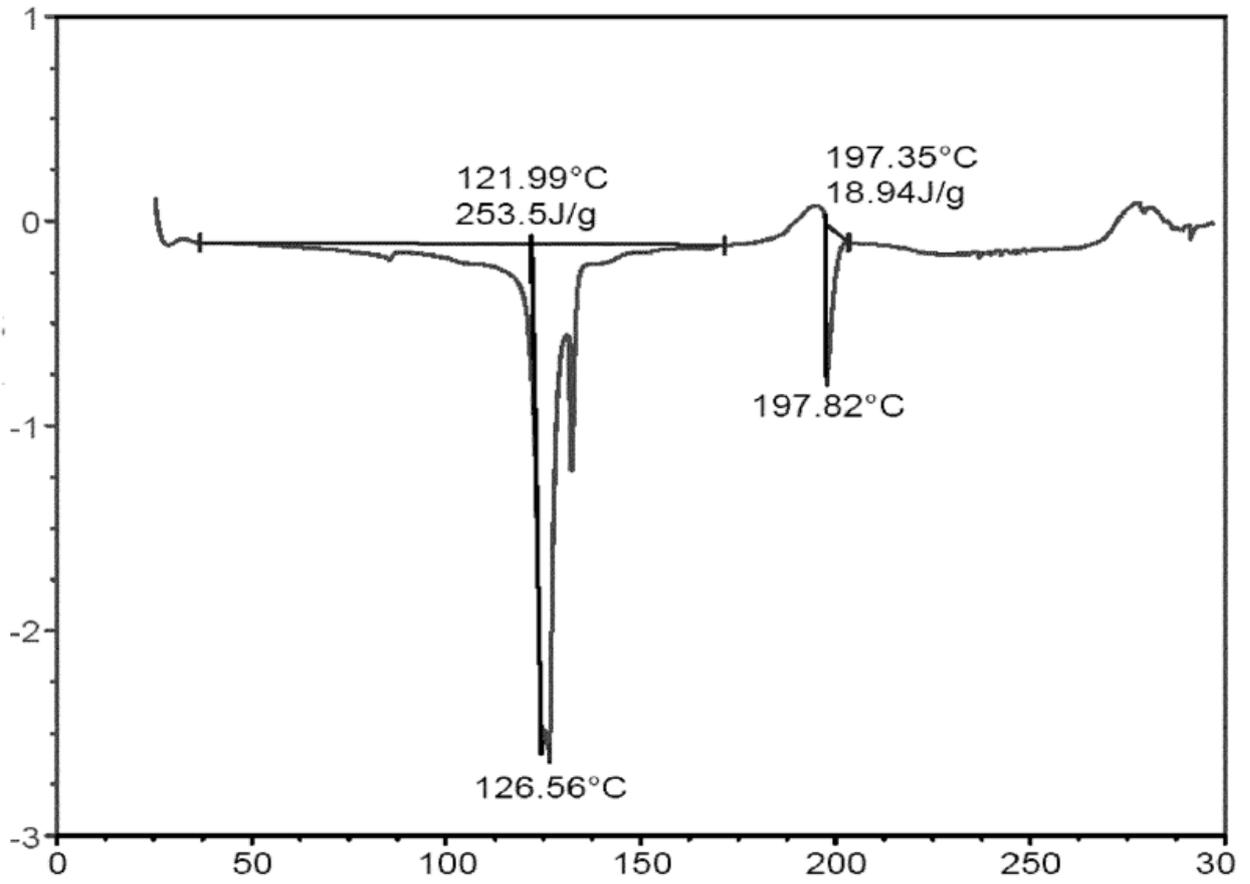
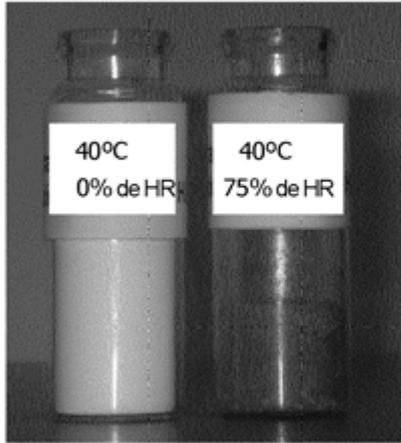


Figura 7

A



B

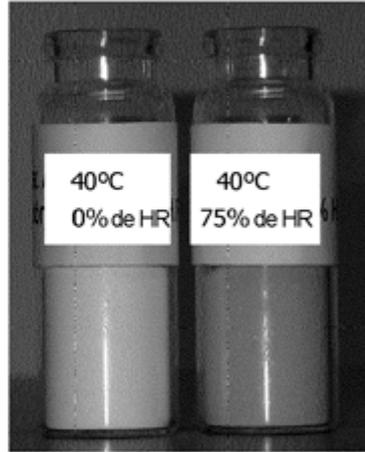
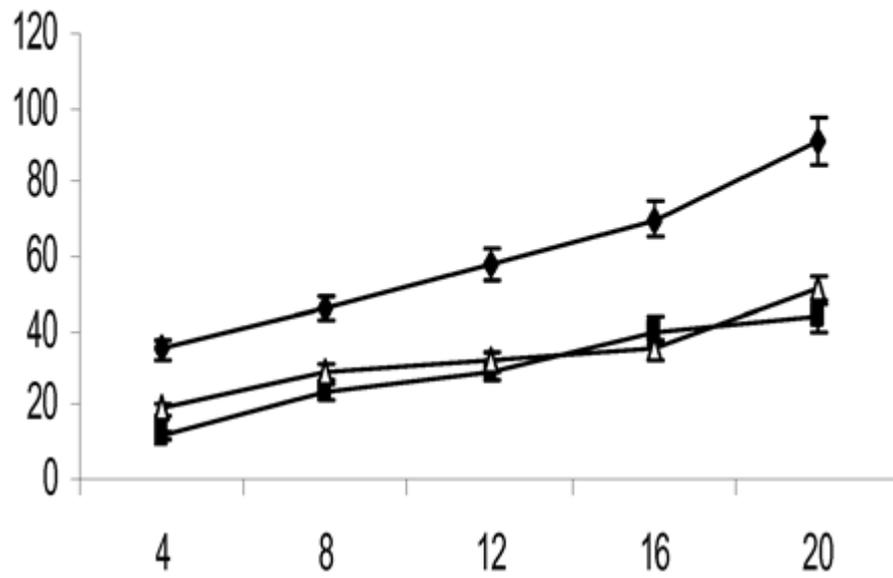
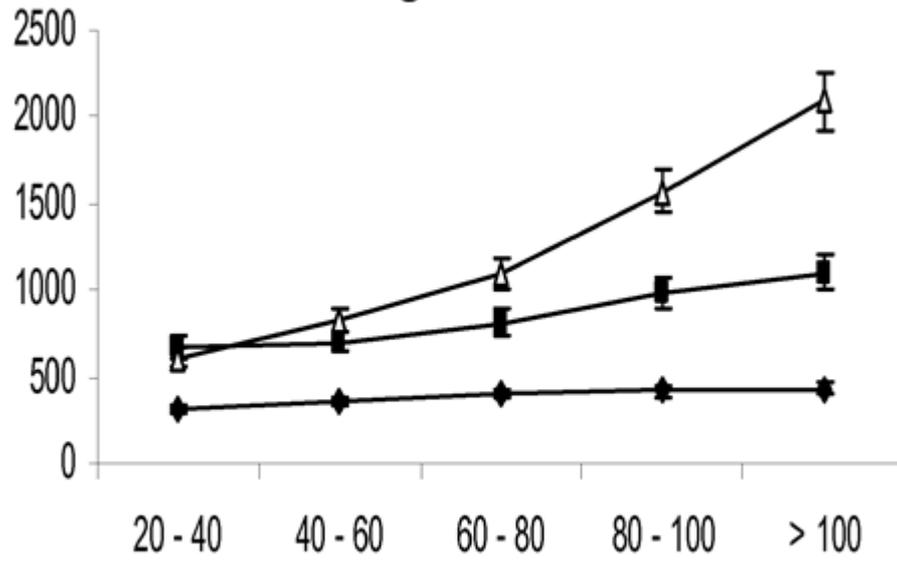


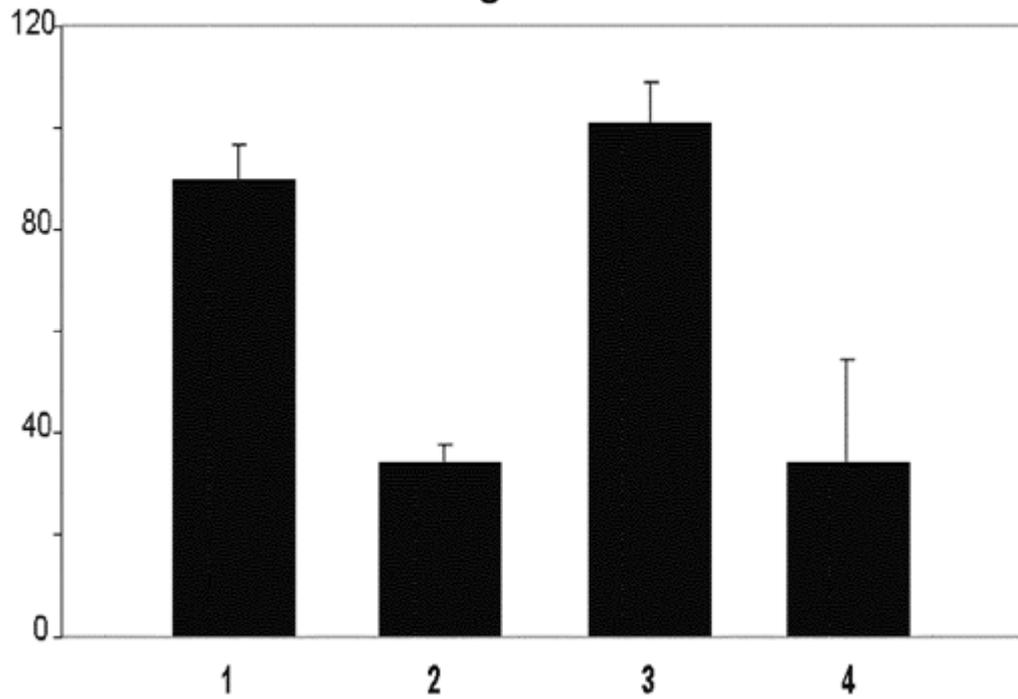
Figura 8



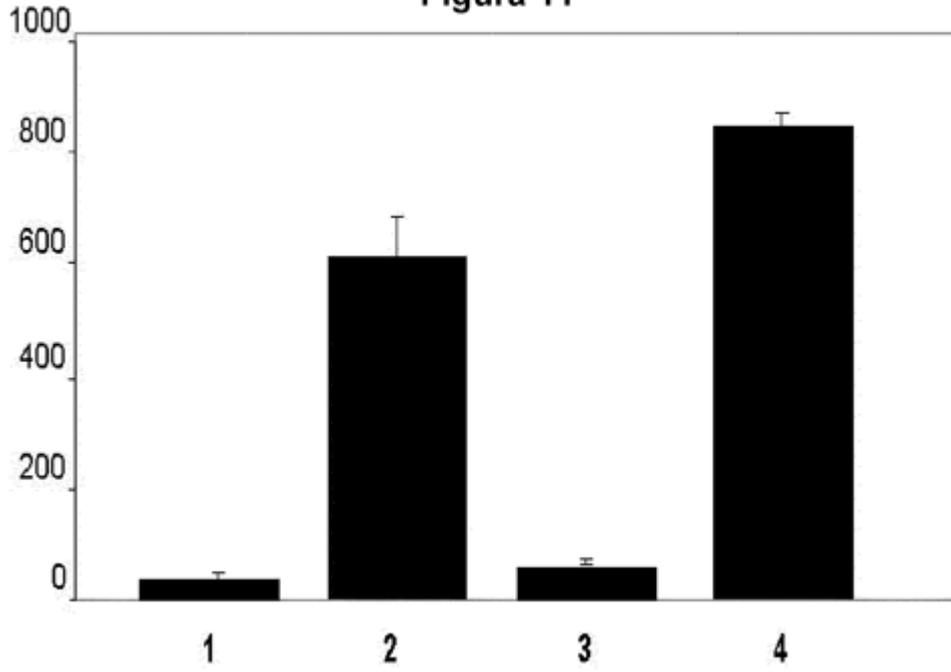
**Figura 9**



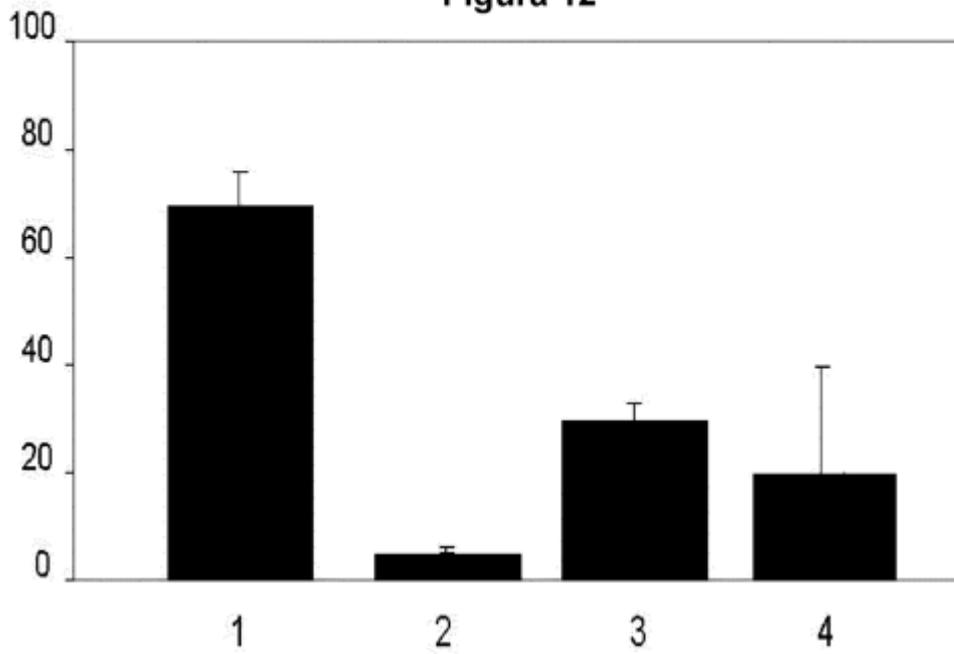
**Figura 10**



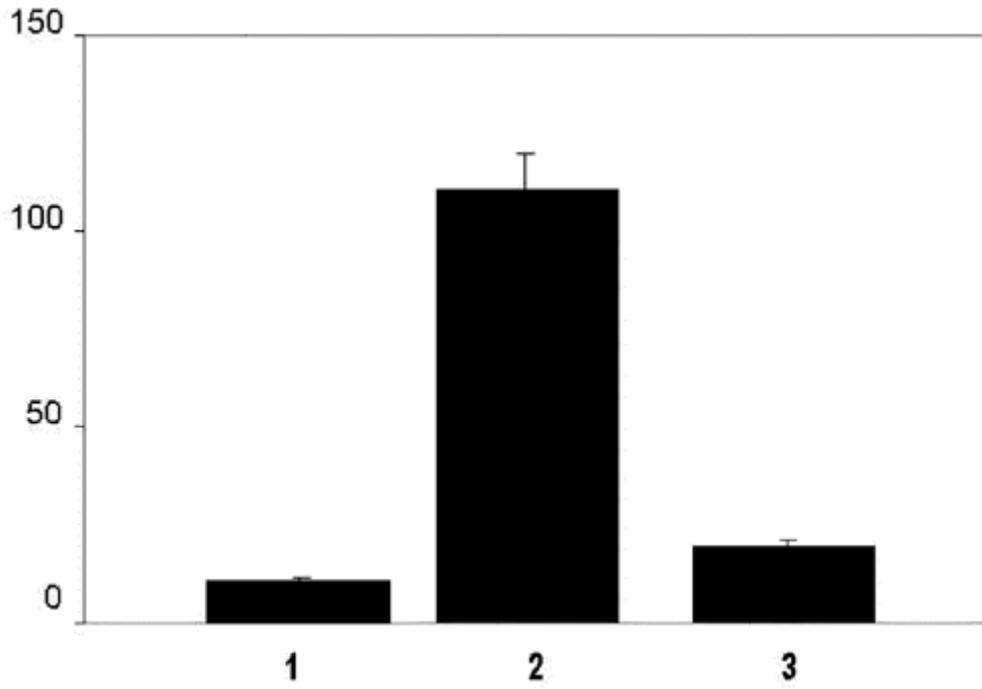
**Figura 11**



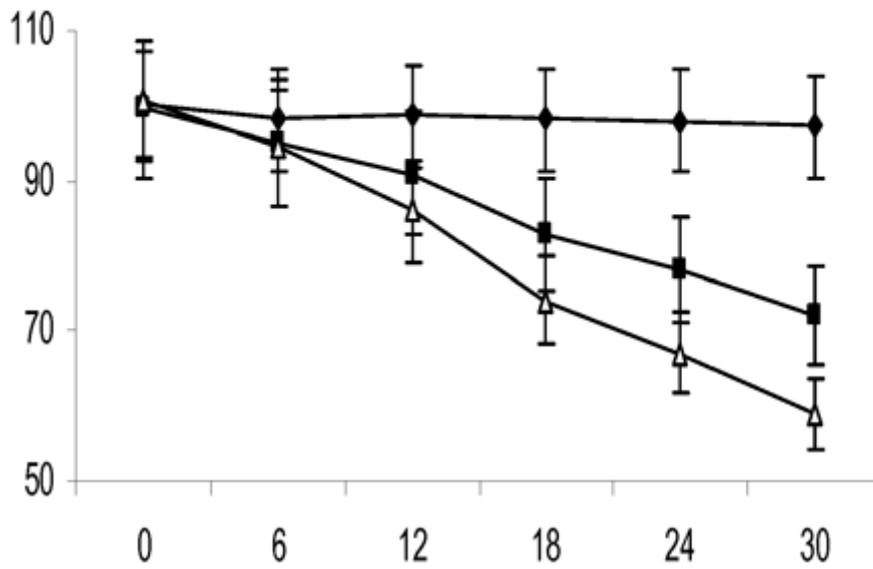
**Figura 12**



**Figura 13**



**Figura 14**



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al recopilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• US 20090142392 A [0003]</li> <li>• EP 0388125 A [0004] [0093]</li> <li>• EP 0535841 A [0004] [0010] [0093]</li> <li>• US 4839176 A [0009] [0093]</li> <li>• EP 0159852 A [0009] [0093]</li> <li>• EP 0220805 A [0010] [0093]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DE 102008048729 [0010]</li> <li>• EP 0274845 A [0011] [0093]</li> <li>• EP 0777477 A [0011] [0093]</li> <li>• WO 9605834 A [0011]</li> <li>• US 4844907 A [0093]</li> </ul> |
|----|--|--|

**Literatura no patentable citada en la descripción**

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Merck index. WhiteHouse Station [0005]</li> <li>• <b>LEVINA M ; RUBINSTEIN.</b> <i>Drug Dev. Ind. Pharm.</i>, 2002, vol. 28 (5), 495-514 [0007]</li> <li>• <b>ROBERTS et al.</b> <i>J. Pharm. Pharmacol.</i>, 2004, vol. 56 (3), 299-305 [0007] [0093]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LEVINA M et al.</b> <i>Drug Dev. Ind. Pharm.</i>, 2002, vol. 28 (5), 495-514 [0093]</li> <li>• <b>SHAH et al.</b> <i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>, 1986, vol. 12, 1329-1346 [0093]</li> </ul> |
|----|--|---|