



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 976**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02730465 .8**

(96) Fecha de presentación : **30.05.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1392249**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

(54) Título: **Formulación de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que comprende una composición granular y una composición extra-granular.**

(30) Prioridad: **07.06.2001 GB 0113839**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2010

(73) Titular/es:
Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB

(72) Inventor/es: **Rhoades, Tracey, Jane y**
Sherry, Robert, Arthur

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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 de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que comprende una composición granular y una composición extra-granular.

La presente invención se refiere a composiciones que contienen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, a los procedimientos para prepararlas y a los usos de éstas.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una clase ampliamente utilizada de medicamentos. Son un grupo bien definido de compuestos e incluyen ácidos fenilpropiónicos como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y flurbiprofeno. Se usan principalmente para el tratamiento de uno o más de los siguientes: dolor, inflamación y fiebre, por ejemplo artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, dolor posoperatorio, dolor posparto y lesiones de tejidos blandos. Un ejemplo es ibuprofeno, que es de venta bajo receta en el Reino Unido (p. ej. Brufen (RTM)), en general en dosis de hasta 3.200 mg por día. El ibuprofeno también está disponible como un fármaco de venta sin receta en el Reino Unido (p. ej. Nurofen (RTM)) principalmente para el tratamiento de los síntomas del dolor y la fiebre incluidos cefalea, migraña, dolor reumático, dolor muscular, dolor de espalda, neuralgia, dismenorrea, dolor dental y resfrios y gripe, en general en dosis de hasta 1.200 mg por día.

El ibuprofeno y otros fármacos AINE son generalmente fármacos ácidos y prácticamente insolubles. Se administran convenientemente como una preparación farmacéutica oral en forma de comprimidos. Por lo tanto se deben elegir para combinar con el fármaco AINE excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, con los cuales el fármaco AINE sea compatible y con los cuales pueda formar comprimidos que tengan una dureza satisfactoria y también liberar el medicamento en el organismo rápidamente para que esté disponible para su absorción.

Un problema de fundamental importancia relacionado con los trastornos identificados antes es mejorar el comienzo de la acción del fármaco AINE, en particular en el tratamiento del dolor. Se cree que la desintegración rápida de una formulación libera rápidamente el fármaco en el organismo dando lugar a un comienzo más pronto de la acción terapéutica en comparación con una forma farmacéutica corriente. En consecuencia, se desea producir una forma farmacéutica sólida para administración oral adaptada para desintegrarse rápidamente en el aparato digestivo. Muchos de los fármacos AINE son fármacos ácidos, en consecuencia, la absorción puede constituir un problema en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Además, aunque la bibliografía ha propuesto muchas formulaciones adaptadas para desintegrarse rápidamente, ocurre un importante problema con ibuprofeno y otros fármacos AINE dado que se pueden administrar en dosis relativamente altas, p. ej. hasta 800 mg por dosis unitaria. Por lo tanto, existe un problema para proporcionar una forma farmacéutica que incluya en ella el fármaco AINE junto con excipientes útiles para formular el comprimido y también excipientes útiles para asegurar la desintegración rápida, pero no para proporcionar un comprimido que sea demasiado grande para el consumo de los pacientes o que no pueda ser producido según los procesos de fabricación a gran escala corrientes. Por otra parte, la forma farmacéutica sólida debe ser suficientemente dura para resistir los rigores del proceso de fabricación (por ejemplo como los que se encuentra durante la etapa de recubrimiento con película en un tambor rotatorio perforado y en el acondicionamiento, etc.) pero debe tener características de desintegración apropiadas para asegurar la rápida liberación del fármaco de la formulación y también características de disolución apropiadas. Otro problema importante que se debe superar es asegurar que la preparación sea capaz de ser comprimida sin adherirse a los punzones de la máquina compresora.

Como una alternativa al camino general de elección de los excipientes particulares y las condiciones de compresión o de cambio de la forma de la dosis unitaria, una vía de investigación es considerar la posibilidad de modificar la forma cristalina del fármaco AINE para tratar de optimizar su rendimiento.

Solicitudes de patentes anteriores han considerado calentar el ibuprofeno, un fármaco con punto de fusión relativamente bajo, hasta que se funde y se enfría para formar una preparación granulada, combinándolo con excipientes para compresión opcionales y comprimiendo en forma de un comprimido. La Patente Japonesa Kokai 81/120616 (1981) describe un procedimiento para preparar gránulos de ibuprofeno que permiten la formación de formas farmacéuticas más pequeñas, junto con mejores propiedades de flujo del material granulado antes de la compresión. En los ejemplos ilustrativos del documento JP 81/120616, el ibuprofeno se funde mediante calentamiento y se agregan excipientes como celulosa cristalina fina y estearato de calcio (opcionalmente con hidroxipropilalmidón) para formar una dispersión de los ingredientes insolubles dentro del ibuprofeno fundido. Después la mezcla se enfría y se tritura para formar gránulos. Los gránulos o bien se comprimen directamente en forma de comprimidos sin el agregado de excipientes adicionales o se mezclan con Aerosil (dióxido de silicio coloidal) y se distribuyen en cápsulas. Sin embargo, se demostró mediante mediciones de la concentración sanguínea que aunque se lograron formas de dosificación más pequeña y mejor aptitud de flujo, no hubo una diferencia significativa en la biodisponibilidad entre los comprimidos preparados según se describe en el documento JPA 81/120616 y los de la tecnología con la que se contaba antes de 1981.

La solicitud de Patente Europea 362728 (1990) se refiere a una preparación granular de ibuprofeno que fluye fácilmente que mejoró las propiedades de almacenamiento y formulación para la compresión directa. El ibuprofeno fundido se solidifica en un aparato de enfriamiento por contacto utilizando un proceso de siembra y después se fragmentó en un sólido. El granulado formado consiste solamente en ibuprofeno. El proceso descrito requiere que el ibuprofeno fundido sea rápidamente congelado en condiciones específicas y después sembrado cuando el ibuprofeno fundido solidifica, las lascas resultantes se trituran en condiciones de molienda específicas. Los ejemplos ilustrativos

describen la toma de los gránulos formados por este proceso y su combinación con una cantidad significativa de los excipientes para compresión necesarios, como celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio y la compresión en forma de comprimidos. Para reducir el tamaño del comprimido se desea reducir la cantidad de excipientes extra granulares necesarios para la combinación con los gránulos de ibuprofeno antes de la compresión.

La Patente de los EE.UU. 5240712 (1993) desvela que el ibuprofeno fundido se puede verter en cápsulas y da ejemplos de formas farmacéuticas encapsuladas que contienen ibuprofeno, que contienen allí dentro, opcionalmente, excipientes como una solución o dispersión sólida. La preparación de ibuprofeno fundido se vierte en una cápsula y luego se deja solidificar. Las formas farmacéuticas producidas de ese modo no necesitan un procesamiento posterior y se pueden administrar directamente a un paciente. Sin embargo, las cápsulas son de tamaño significativo y se desea producir una forma farmacéutica sólida de tamaño relativamente pequeño.

El documento US 5667807 (1997) también se refiere al calentamiento del ibuprofeno hasta que se funde y a la producción de comprimidos a partir de la preparación granular obtenida de él. Contiene ejemplos ilustrativos de comprimidos producidos en primer lugar formando una mezcla de ibuprofeno con excipientes (que incluyen celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio y opcionalmente dióxido de silicio coloidal y croscarmelosa sódica) y luego calentando y extruyendo dicha mezcla en una extrusora con fusión para producir un extruido en el cual una parte del principio activo está fundida. Se dice que el principio activo de bajo punto de fusión cumple la función de un aglutinante o de un solvente sólido. En una segunda parte del proceso, los gránulos enfriados, fragmentados preparados a partir del extruido se comprimen en forma de comprimidos después de la inclusión opcional de un lubricante. Sin embargo, se desea reducir el número de excipientes que necesitan ser incorporados en la preparación y mejorar el rendimiento del comprimido.

Por lo tanto, en la formulación de una forma farmacéutica con gránulos producidos por solidificación de ibuprofeno fundido, se ha propuesto previamente que o bien (a) se agreguen un número significativo de excipientes al ibuprofeno fundido y se tomen los gránulos para compresión directa en forma de comprimidos o (b) se combinen los gránulos que contienen sólo ibuprofeno con una cantidad significativa de excipientes para compresión adicionales y después se compriman en forma de comprimidos.

El documento EP 0 305 356 desvela un producto granular que está constituido por un sólido que se proporciona con un revestimiento de una fusión de dicho sólido. En una realización preferida, el ibuprofeno en forma fundida se aplica a un ibuprofeno particulado.

El documento US 5 869 101 desvela un procedimiento para la producción de partículas de S(+)-ibuprofeno que han mejorado las propiedades de fluidez.

La solicitud PCT pendiente de tramitación PCT/EP 00/12193 desvela que las propiedades valiosas del comprimido se pueden obtener incorporando dióxido de silicio en una composición de comprimido que comprende un componente granular que comprende una diversidad de gránulos fundidos solidificados de un fármaco AINE con punto de fusión bajo que incorpora un desintegrante uniformemente dispersado en este.

Ahora los inventores han descubierto que se pueden obtener propiedades de compresión valiosas sin limitarse a un ingrediente clave, a saber dióxido de silicio. Esto puede ser ventajoso en lo que se refiere al suministro de materias primas, procesamiento de materiales y coste. Los inventores han descubierto que si una composición granular que comprende una diversidad de gránulos fundidos solidificados de un fármaco AINE con punto de fusión bajo, preferiblemente que incorpore un desintegrante uniformemente dispersado en éste, se combina con una composición extra-granular que comprende un agente absorbente insoluble que comprende un material inorgánico y/o material de almidón, en el que el agente absorbente no es dióxido de silicio, se produce un comprimido de fármaco AINE sin silicio con propiedades de compresión valiosas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación de comprimido que comprende una composición granular que comprende una diversidad de gránulos fundidos solidificados que comprenden una fase continua de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con punto de fusión bajo que incorpora opcionalmente un desintegrante uniformemente en este,

caracterizado por que la formulación comprende una composición extra-granular que comprende un agente absorbente insoluble seleccionado de un material inorgánico y un material de almidón o una mezcla de los mismos,

a condición de que la formulación no contenga dióxido de silicio.

Se ha descubierto que las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención tienen propiedades de desintegración valiosas. Además, los resultados de la disolución muestran un nivel inesperadamente alto del fármaco AINE disuelto en el medio acuoso después de períodos de tiempo relativamente cortos.

Otra ventaja de la presente invención reside en la pequeña cantidad de excipientes para compresión adicionales necesarios para preparar una forma farmacéutica, dando lugar de este modo a ventajas en el procesamiento y el costo

ES 2 335 976 T3

de los comprimidos y permitiendo que se produzcan formas farmacéuticas más pequeñas. Por otra parte, la preparación formada antes de comprimir tiene buenas propiedades de flujo y los comprimidos resultantes tienen una buena dureza.

La superficie del fármaco AINE en el gránulo fundido es significativamente mayor que la de los cristales convencionales del fármaco AINE. Además, el tamaño de partícula es menor que el tamaño de partícula producido micro-nizando partículas del fármaco AINE que es un procedimiento convencionalmente favorito de mejorar la disolución. Es sorprendente que el efecto de cantidades pequeñas de un agente absorbente insoluble tengan el efecto de hacer que la preparación se disperse tan rápidamente en condiciones acuosas, especialmente en condiciones ácidas (como las que se encuentran en el estómago) dando lugar a que un porcentaje alto del fármaco AINE se disuelva en un período relativamente corto.

El fármaco AINE puede estar en forma de una mezcla racémica o un enantiómero. También se pueden usar las sales farmacéuticamente aceptables del fármaco AINE.

La invención permite la formulación de cualquier fármaco AINE de punto de fusión relativamente bajo en una formulación de sabor aceptable, y fácilmente desintegrable. Una clase favorita de compuestos son los ácidos 2-arilpropiónicos que son generalmente prácticamente insolubles y que tienen sabor poco agradable. En general se prevé que el punto de fusión de dichos compuestos sea lo bastante bajo como para permitir su fusión usando el equipo convencional. También es importante que no haya un efecto perjudicial sobre los ingredientes incorporados en el fármaco AINE fundido, por ejemplo el desintegrante. De este modo, se esperaría que los puntos de fusión típicos de los fármacos AINE de bajo punto de fusión estuvieran dentro del intervalo de 30°C-300°C. Los fármacos AINE preferidos tienen puntos de fusión más bajos de modo que los procesos de fusión no usan cantidades importantes de energía, que por lo tanto tiene un efecto sobre los costos de producción. Los puntos de fusión preferidos se encuentran en el intervalo de 30°C a 200°C (como el naproxeno racémico, punto de fusión 156°C), más preferentemente de 30°C a 150°C, más preferentemente de 40°C a 120°C (como el flurbiprofeno racémico, punto de fusión 114°C), lo más preferentemente de 50°C a 100°C (como el ibuprofeno racémico (punto de fusión 75°C-77°C), S(+)-ibuprofeno (punto de fusión 52°C-54°C) y ketoprofeno racémico (punto de fusión 96°C)). Los fármacos AINE de bajo punto de fusión preferidos son naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno o los enantiómeros (especialmente los enantiómeros S(+)) de éstos. La invención está adaptada especialmente para un medicamento de ibuprofeno. El término "medicamento de ibuprofeno" incluye ibuprofeno racémico y S(+)-ibuprofeno que tienen puntos de fusión bajos y dejan muy poco retrogusto en la boca y la garganta. La mayoría de los resultados ventajosos se obtienen con ibuprofeno racémico que tiene una dosificación alta combinada con malas propiedades de solubilidad.

La proporción de fármaco AINE en la composición granular dependerá de la dosis deseada para el efecto terapéutico. Los fármacos de dosis bajas, como flurbiprofeno y ketoprofeno pueden constituir tan poco como el 20% (por ejemplo del 20% al 99%) en peso de la formulación para lograr que el comprimido no sea demasiado pequeño. Sin embargo, una característica preferida de la invención es que dosis altas de los fármacos AINE de puntos de fusión bajos, tal como el ibuprofeno, se pueden formular en formas farmacéuticas más pequeñas. En consecuencia, el fármaco AINE constituirá adecuadamente más del 70% p/p de la composición granular (por ejemplo del 70% al 99% en peso), preferentemente del 70% al 95%, más preferentemente del 75% a 85% p/p de la composición granular. El fármaco AINE constituirá adecuadamente más del 50% en peso de la formulación, por ejemplo del 60% al 97% p/p, preferentemente del 70% al 95% en p/p, más preferentemente del 70% al 90% p/p y lo más preferentemente del 75% al 85% p/p de la formulación.

El desintegrante opcional tiene el efecto de provocar la desintegración de una formulación en comprimidos de fármaco AINE en las condiciones encontradas en el aparato digestivo. Los ejemplos de desintegrantes incluyen uno o más de los siguientes: almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, ácido alginico, polivinilpirrolidona reticulada, silicato de aluminio y magnesio y croscarmelosa sódica. Los desintegrantes preferidos son aquellos que se hinchan por la acción del agua haciendo que los ingredientes del comprimido se separen y dividan en el medio de desintegración acuoso. Los desintegrantes preferidos comprenden uno o más de los siguientes: croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón, especialmente croscarmelosa sódica. El desintegrante puede estar presente en una cantidad desintegrante eficaz, por ejemplo hasta el 25% en peso de la preparación, más preferentemente del 1% al 25% p/p, más preferentemente del 3% al 20% p/p y lo más preferentemente del 8% al 17% p/p de la formulación. El desintegrante constituirá adecuadamente del 1% al 25% p/p de la composición granular, preferentemente del 5 al 23% p/p y lo más preferentemente del 8% al 20% en peso de la composición granular. De forma adicional o alternativa, el desintegrante puede estar presente en la composición extra-granular.

Cuando la composición granular incluye un desintegrante, la relación de fármaco AINE a desintegrante se encuentra preferentemente en el intervalo de 30:1 a 1:1 partes en peso, preferentemente de 20:1 a 2:1, más preferentemente de 10:1 a 3:1 partes en peso.

Preferiblemente, la formulación comprende del 30% al 99,9% p/p, más preferiblemente del 50% al 99,9% p/p de la composición granular (incluso más preferiblemente del 60% al 99% p/p, lo más preferiblemente del 70% al 99% p/p) y del 0,1% al 70% p/p, más preferiblemente del 0,1% al 50% p/p de la composición extra-granular (incluso más preferiblemente del 1% al 40% p/p, lo más preferiblemente del 1% al 30% p/p). Además preferiblemente la relación ponderal del fármaco AINE a dicho agente absorbente es 2-200:1, más preferiblemente 100-200:1.

ES 2 335 976 T3

La composición extra-granular comprende los ingredientes incorporados en el comprimido que no están contenidos en los gránulos fundidos solidificados. Se pueden mezclar con los gránulos fundidos simultáneamente o en etapas secuenciales en el procedimiento para preparar los comprimidos. Una ventaja particular de la presente invención es preferiblemente que todos los ingredientes de la composición extra-granular se combinan con la composición extra-granular al mismo tiempo y también que no tiene que haber un procesamiento significativo de los ingredientes en la composición extra-granular antes de combinar con la composición granular. El comprimido comprende una mezcla uniforme de composición granular y composición extra-granular. La composición extra-granular se distribuye de forma adecuada uniformemente por toda la formulación.

El agente absorbente es insoluble en agua y está incorporado de forma adecuada en la composición extra-granular. Por "insoluble en agua" se entiende que más de 10.000ml de agua son necesarios para producir una solución usando 1 gramo de sólido a un intervalo de temperatura de 15°C a 25°C. Está presente de forma adecuada en la formulación hasta una concentración del 0,1% al 10% p/p (preferiblemente del 0,1%-5% p/p, más preferiblemente del 0,2% al 3% p/p y especialmente del 0,2% al 1% p/p) de la formulación. Dicho agente absorbente insoluble en agua se selecciona de un material inorgánico, ácido esteárico o sales insolubles de los mismos, un material de almidón, un material de celulosa, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el material inorgánico comprende talco, polvo PTFE, silicatos de metales alcalinos, silicatos de metales alcalinotérreos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Los ejemplos incluyen carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, talco, polvo PTFE, silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio y silicato cálcico. Preferiblemente el material de ácido esteárico comprende ácido esteárico o sales de metales alcalinotérreos de los mismos, más preferiblemente ácido esteárico, estearato de magnesio o estearato cálcico. Preferiblemente el material de almidón comprende almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de tapioca y derivados de almidón que incluyen almidones modificados tales como almidón pregelatinizado. Más preferiblemente, el agente absorbente comprende al menos uno de los siguientes: ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico, talco, almidón de maíz y almidón pregelatinizado.

Una composición extra-granular adecuada comprende del 2% al 100% p/p, preferiblemente del 50% al 100% p/p de agente absorbente insoluble. Preferiblemente la composición extra-granular comprende del 85% al 100% p/p (más preferiblemente del 90% al 100% p/p, y lo más preferiblemente del 95% al 100% p/p) de agente absorbente insoluble. Se puede combinar en la composición extra-granular con del 0% al 20% p/p, preferiblemente del 0% al 15% p/p, de tensioactivo, más preferiblemente del 0,1% al 10% p/p, más preferiblemente del 0,1% al 5% p/p y lo más preferiblemente del 0,2% al 2% p/p.

En una formulación particularmente preferida de acuerdo con la presente invención, la composición extra-granular está constituida esencialmente por un agente absorbente inorgánico.

Aunque no es necesario para realizar la presente invención, si se desea, la formulación de comprimido puede comprender excipientes adicionales.

Por ejemplo, la formulación puede comprender una proporción de diluyente. El diluyente puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los materiales diluyentes solubles en agua adecuados incluyen los alcoholes de azúcares (como xilitol, sorbitol, manitol, eritritol), azúcares (como sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa), ciclodextrina, maltodextrina y sales de ácidos orgánicos (p. ej. citrato de sodio y citrato de potasio). La lactosa, el citrato de sodio y el citrato de potasio son diluyentes solubles en agua particularmente preferidos. Los diluyentes insolubles en agua adecuados incluyen derivados de celulosa (como celulosa microcristalina), almidón y derivados de éste (como almidón pregelatinizado), fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, sulfato de calcio y carbonato de calcio. Los diluyentes insolubles preferidos son celulosa microcristalina y fosfato dicálcico. El diluyente puede incluir preferentemente un ingrediente básico tal como una sal de metal alcalino, por ejemplo un carbonato, bicarbonato o citrato de metal alcalino. Preferentemente, la sal de metal alcalino es de sodio o potasio. Además preferentemente, la sal es una sal de citrato, carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, más preferentemente bicarbonato o citrato de sodio. Se apreciará que el diluyente también puede funcionar como agente absorbente. Esta funcionalidad dual de los componentes se encuentra dentro del alcance de la invención.

En una formulación adaptada para dispersarse en agua antes de su administración, el nivel de diluyente puede ser bastante alto, por ejemplo hasta del 50% (tal como del 0% al 50% p/p, preferentemente del 0% al 40% p/p) en peso de la formulación para lograr las propiedades de dispersión deseadas. Preferentemente, en los comprimidos para administración oral, el diluyente no constituye más del 25% en peso de la formulación (por ejemplo del 0% al 25% p/p), dado que suma para los costos de la formulación y para los costos de producción. Por lo tanto, para reducir al mínimo los costos se puede preferir que el diluyente se agregue a la formulación en una cantidad del 0% al 20% en peso de la formulación, más preferentemente del 0% al 10% p/p. Si está presente, se puede usar preferentemente hasta una concentración del 0,1% al 25% en peso de la formulación, más preferentemente del 0,1% al 20% p/p, todavía más preferentemente del 0,1% al 10% p/p y lo más preferentemente del 1% al 5% por peso de la formulación.

El diluyente puede estar presente en la composición granular y/o la composición extra-granular. Para minimizar el tamaño y el costo de la forma farmacéutica, es conveniente incluir una cantidad mínima de tales excipientes adicionales. Si fuera necesario para comprimir un fármaco de dosis baja, el material diluyente puede constituir hasta el 65% p/p de la composición granular y/o composición extra-granular (por ejemplo del 0,1% al 60% p/p). Preferentemente, se usa hasta una concentración del 0% al 30% p/p y más preferentemente del 0% al 20% p/p de la composición

ES 2 335 976 T3

granular y/o composición extra-granular. Por consiguiente, si se emplea, el diluyente se puede incluir preferiblemente en la composición extra granular en el intervalo hasta del 20% p/p (es decir del 0,1% al 20%), preferentemente del 0,1% al 15% p/p, más preferentemente del 0,1% al 10% p/p y especialmente del 1% al 5% p/p. Según se ha tratado anteriormente en la presente memoria descriptiva, el diluyente puede estar presente en la composición granular, por ejemplo del 0% al 20% p/p (tal como del 0,1% al 20% p/p) de la composición, por ejemplo del 0% al 15% p/p y, si está presente, más preferiblemente del 0,1% al 15% p/p, especialmente del 1% al 5% de la formulación.

La relación de fármaco AINE (especialmente medicamento de ibuprofeno) a sal de metal alcalino puede estar en el intervalo de 100:1 a 1:1 partes en peso, preferentemente de 5:1 a 1:1 partes en peso. Preferentemente, la sal de metal alcalino se incorpora en cualquier cantidad hasta una cantidad equimolar con respecto al fármaco AINE (por ejemplo, ibuprofeno). Convenientemente, se incorpora una cantidad submolar de sal de metal alcalino. Por lo tanto el compuesto de metal alcalino puede constituir hasta el 100% p/p del fármaco AINE, preferentemente el 50% p/p, más preferentemente hasta el 10% p/p, del fármaco AINE. En un comprimido preferido de acuerdo con la presente invención, el fármaco AINE (especialmente un medicamento de ibuprofeno) está mezclado con la sal del metal alcalino. La sal de metal alcalino se incorpora preferentemente en el componente extra granular para mezclarla con el componente granular antes de la compresión en forma de un comprimido.

La formulación también puede incluir un tensioactivo, en una cantidad apropiada para las propiedades del tensioactivo, preferentemente del 0,05% al 20% en peso de la formulación. Los tensioactivos preferidos son lauril sulfato de sodio, poloxámero, aceite de ricino hidrogenado y derivados de los mismos, tensioactivos de polioxietileno (incluyendo aceites de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos, incluyendo estearatos) y ésteres de sorbitan. Se pueden usar hasta una concentración del 0,05% al 5% p/p, preferentemente del 0,1% al 3% p/p, más preferentemente del 0,2% al 2% p/p, de uno o ambos de la composición granular y la composición extra-granular.

Opcionalmente se puede incorporar un lubricante en la composición extra granular para mezclarse con la composición granular. Se pueden usar lubricantes convencionales para los comprimidos de ibuprofeno por ejemplo, lauril sulfato de sodio, polietilenglicol, aceite vegetal hidrogenado y/o estearil fumarato de sodio. Estos pueden estar presentes en una cantidad entre el 0,05% y el 5% en peso, preferentemente entre el 0,1% y el 2% en peso de la formulación. Se pueden incluir además antiadherentes tales como talco, en una cantidad hasta del 4% en peso de la forma farmacéutica, por ejemplo del 0,5% al 2% en peso de la forma farmacéutica, preferentemente como parte de la composición extra-granular.

Otros excipientes para compresión convencionales conocidos por expertos en la técnica se pueden incorporar en la composición de comprimidos de acuerdo con la presente invención según se desee, aunque se apreciará que una ventaja primordial de la presente invención es que el número de excipientes necesarios para lograr que un comprimido se desintegre rápidamente con buenas características de disolución es mínimo.

Una composición granular preferida comprende un fármaco AINE (preferentemente ibuprofeno), un desintegrante y opcionalmente un tensioactivo y/o un diluyente. Otra composición granular preferida está constituida esencialmente por un fármaco AINE (preferentemente ibuprofeno), un desintegrante y un tensioactivo. Otra composición granular preferida está constituida esencialmente por un fármaco AINE (preferentemente ibuprofeno), un desintegrante, un tensioactivo y un diluyente.

Los gránulos fundidos de la composición granular tienen preferentemente un tamaño medio de partícula en el intervalo de 10 μm a 2.000 μm , más preferentemente de 50 μm a 1.000 μm y lo más preferentemente de 100 μm a 400 μm . Se logran resultados valiosos cuando la densidad aparente de los gránulos fundidos está en el intervalo de 0,1 gml^{-1} a 1 gml^{-1} , más preferentemente de 0,3 gml^{-1} a 0,6 gml^{-1} . Otras propiedades preferidas se obtienen cuando la densidad compactada está en el intervalo de 0,3 gml^{-1} a 0,7 gml^{-1} (más preferentemente de 0,4 gml^{-1} a 0,6 gml^{-1}).

Una formulación en comprimidos preferida de la presente invención comprende:

a) del 30% al 99% (preferentemente del 60% a 99%) de la composición granular en peso de la formulación, incorporando dicha composición granular de 0,005 a 3 (preferentemente de 0,005 a 1) partes por peso del desintegrante por partes en peso del fármaco antiinflamatorio no esteroideo; y

b) del 0,05% al 70% (preferentemente del 0,05% al 40%) de la composición extra granular en peso de la formulación.

Una composición de comprimidos preferida comprende una mezcla íntima de:

a) una composición granular que comprende una masa fundida solidificada de un medicamento de ibuprofeno que incorpora un desintegrante homogéneamente dispersado allí dentro; y

b) del 0,05% al 30% (preferentemente del 0,1% al 5,0%) p/p del agente absorbente insoluble.

ES 2 335 976 T3

En otra composición de comprimidos preferida de acuerdo con la presente invención, se proporciona una mezcla comprimida de:

- 5 a) gránulos de masa fundida solidificada que comprenden del 70% al 97% de ibuprofeno en peso del gránulo (preferentemente del 70% al 95% en peso), del 3% al 25% de croscarmelosa sódica en peso del gránulo (preferentemente del 5% al 20% en peso) y del 0% al 20% de diluyente en peso del gránulo (preferentemente del 8% al 16% en peso) uniformemente dispersado allí dentro, estando presente el ibuprofeno en una fase continua;
- 10 b) del 0,05% a 5,0% p/p de agente absorbente insoluble.

En otra composición preferida de acuerdo con la presente invención se proporciona, preferentemente como una mezcla íntima,

- 15 a) del 90% al 99,95% de la composición granular en peso de la formulación, comprendiendo dicha composición granular gránulos de masa fundida solidificada de ibuprofeno que incorporan croscarmelosa sódica y opcionalmente un diluyente uniformemente dispersado allí dentro, estando presente dicho ibuprofeno en una sola fase continua y en una cantidad del 70% al 99% en peso de la composición, estando presente dicha croscarmelosa sódica en una cantidad del 1% al 25% en peso de la formulación y estando presente dicho diluyente en una cantidad del 0% al 20% en peso de la formulación; y
- 20 b) del 0,05% al 10% de la composición granular en peso.

25 Una formulación en comprimidos ventajosa de acuerdo con la presente invención comprende una mezcla uniforme de:

- a) una composición granular que comprende:
 - 30 i) del 70% al 90% p/p de ibuprofeno, estando presente dicho ibuprofeno como una fase continua;
 - ii) del 8% al 20% p/p de croscarmelosa sódica;
 - 35 iii) del 0% al 20% p/p de diluyente; y
- b) una composición extra granular que comprende:
 - iv) del 0,5% al 2% p/p de agente absorbente insoluble; y
 - 40 v) del 1% al 2,5% p/p de tensioactivo.

siendo la suma de los componentes (i) a (v) mayor que el 99% en peso de la formulación.

45 Más preferentemente, la composición granular está constituida esencialmente (es decir más del 98% por peso de la preparación) por ibuprofeno, croscarmelosa sódica y opcionalmente un diluyente (preferentemente una sal (por ejemplo una sal de metal alcalino) de un ácido orgánico o celulosa microcristalina). En otra formulación ventajosa, la composición granular está constituida esencialmente por ibuprofeno, croscarmelosa sódica y un tensioactivo. También se logran ventajas particulares si la composición granular está constituida esencialmente por ibuprofeno, croscarmelosa
50 sódica, un diluyente (preferentemente celulosa microcristalina o una sal de un metal alcalino de un ácido orgánico) y un tensioactivo (preferentemente lauril sulfato de sodio o un poloxámero). Por ejemplo, una formulación ventajosa puede estar constituida esencialmente (es decir más del 98% en peso de la composición) por una mezcla uniforme del 75% al 95% de ibuprofeno en peso de la composición granular, del 5% al 20% de desintegrante en peso de la composición granular y del 0% al 20% de diluyente en peso de la composición granular, comprendiendo la composición gránulos
55 de masa fundida solidificada de ibuprofeno y estando presente el ibuprofeno como una sola fase continua.

La formulación en comprimidos de la presente invención puede, si se desea, incluir otros ingredientes activos farmacológicamente compatibles y/o intensificadores. Por lo tanto, por ejemplo, la forma farmacéutica puede incluir cualquier otro ingrediente comúnmente utilizado en una preparación útil para tratar el dolor, la inflamación y/o la fiebre, por ejemplo cafeína u otro derivado de la xantina, otro analgésico, por ejemplo codeína, un relajante muscular: un antihistamínico (por ejemplo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, bromodifenhidramina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, ciproheptadina, dexbromofeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, ebastina, ketotifeno, lodoxamida, loratidina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, fenindamina, feniltoloxamina, pirilamina, setastina, tazifilina, temelastina, terfenidina, tripelenamina o triprolidina (preferentemente se emplean anti-
60 histamínicos no sedantes)); un descongestionante (por ejemplo pseudoefedrina, fenilpropanolamina y fenilefrina); un supresor de tos (por ejemplo caramifeno, codeína o dextrometorfano); y/o un expectorante (por ejemplo guaifenesina, citrato de potasio, guayacolsulfonato de potasio, sulfato de potasio e hidrato de terpina).

ES 2 335 976 T3

Tales ingredientes activos y/o intensificadores extra se pueden incorporar en los gránulos de masa fundida o en el componente extra granular que se combina con el gránulo de masa fundida antes de la formulación en un comprimido.

El ibuprofeno y sus derivados son principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos pero también se han propuesto para otros usos terapéuticos, incluyendo el tratamiento de la pérdida del hueso periodontal, el prurito y la enfermedad de Alzheimer. Las formas farmacéuticas de la presente invención se indican, por consiguiente, para usar en el tratamiento de todos los usos terapéuticos para los cuales el ibuprofeno es eficaz, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artropatías seronegativas, trastornos periarticulares y lesiones de tejidos blandos. También se pueden usar en el tratamiento del dolor posoperatorio, el dolor posparto, el dolor dental, la dismenorrea, la cefalea, la migraña, el dolor reumático, el dolor muscular, el dolor de espalda, la neuralgia y/o el dolor osteomuscular o el dolor o malestar asociados con los siguientes: infecciones respiratorias, resfriados o gripe, gota o rigidez articular matinal.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de una composición de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor y/o la inflamación y/o la fiebre. La formulación se puede usar para fabricar un medicamento para el tratamiento de la tos, resfriado, gripe, cefalea, dolor reumático, dolor muscular o neuralgia.

Las dosis unitarias de cada fármaco AINE para una terapia eficaz son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden comprender el fármaco AINE en una concentración hasta de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg y 800 mg. Cuando se emplean derivados, normalmente las dosis unitarias precisas se eligen para proporcionar las dosis de fármaco AINE equivalentes indicadas anteriormente. Para los tratamientos descritos en la presente memoria descriptiva la dosis diaria máxima de ibuprofeno es en general de 3.200 mg. Una sola dosis diaria puede ser de 100 mg. Las dosis unitarias preferidas se encuentran en el intervalo de 100 a 400 mg, más preferentemente de 100 a 300 mg y especialmente de 200 mg de ibuprofeno. La dosis diaria máxima de flurbiprofeno es generalmente de 300 mg. Una sola dosis unitaria puede ser de 12,5 mg. Las dosis unitarias preferidas se encuentran en el intervalo de 12,5 a 150 mg, más preferentemente de 25 a 100 mg y especialmente de 50 mg de flurbiprofeno. La dosis diaria máxima de naproxeno es en general de 1.500 mg. Una sola dosis diaria puede ser de 125 mg. Las dosis unitarias preferidas se encuentran en el intervalo de 220 a 750 mg, más preferentemente de 220 a 500 mg y especialmente de 220 a 250 mg de naproxeno. La dosis diaria máxima de ketoprofeno es en general de 200 mg. Una sola dosis unitaria puede ser de 25 mg. Las dosis unitarias preferidas se encuentran en el intervalo de 25 a 100 mg, más preferentemente de 25 a 75 mg y especialmente de 50 mg de ketoprofeno.

La formulación en comprimidos de la presente invención se puede tragar o dispersar en agua antes de la ingestión. Preferentemente la composición en comprimidos libera el fármaco de AINE en el estómago o el aparato digestivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un agente absorbente insoluble seleccionado de un material inorgánico, ácido esteárico o sales insolubles del mismo, un material de almidón, un material de celulosa, y una mezcla de los mismos en una composición extra granular combinada con una composición granular en una formulación comprimida, comprendiendo dicha composición granular una diversidad de gránulos de masa fundida solidificada que comprende una fase continua de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con punto de fusión bajo (por ejemplo, el punto de fusión se encuentra en el intervalo entre 30°C y 300°C), incorporando opcionalmente un desintegrante y/o un diluyente homogéneamente dispersado allí, comprendiendo la formulación del 0,1% al 30% (preferentemente del 0,1% al 10%) p/p del agente absorbente insoluble en peso de la formulación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación de acuerdo con la invención caracterizado por las siguientes etapas:

- a) calentar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo hasta que se funda;
- b) formar dicha masa fundida en gránulos de masa fundida solidificada;
- c) combinar dichos gránulos de masa fundida solidificada con una composición extra granular que comprende un agente absorbente insoluble; y opcionalmente
- d) formar una dosis unitaria.

En la etapa (a) de un procedimiento de acuerdo con la presente invención, el fármaco se funde. A temperatura ambiente, los fármacos AINE usados de acuerdo con la presente invención son sólidos. Por lo tanto, es necesario calentar el fármaco AINE hasta que esté en estado fundido. En condiciones presurizadas, el fármaco se puede fundir a una temperatura por debajo de su punto de fusión normal. La fusión se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos, incluyendo, por ejemplo, el calentamiento en un recipiente a una temperatura por encima del punto de fusión del fármaco AINE o por extrusión en una extrusora calentada. La temperatura máxima se determina por medio de la estabilidad del fármaco fundido y los ingredientes combinados con éste. El fármaco se puede calentar hasta cualquier temperatura conveniente. Por lo general, cuanto mas alta es la temperatura, más rápidamente se fundirá el fármaco, aunque se deba equilibrar por medio de la entrada de energía necesaria para calentar el fármaco. Para la mayor eficacia, por lo general se prevé que el fármaco AINE se caliente a no más de 50°C, preferiblemente entre 1°C

ES 2 335 976 T3

y 25°C y más preferiblemente entre 5°C y 20°C, por encima de su punto de fusión para mantener los costos de energía al mínimo. Un intervalo de calentamiento preferido se encuentra entre 30°C y 180°C, más preferiblemente entre 35°C y 140°C y aún más preferiblemente entre 40°C y 120°C.

- 5 Si se extruye el fármaco AINE, en general el trabajo sobre el fármaco AINE por la configuración del tornillo de la extrusora también contribuirá a fundir el fármaco AINE, reduciendo así sus requisitos de temperatura externa aplicada. Por consiguiente, el cilindro de la extrusora se puede calentar hasta una temperatura menor que el punto de fusión del fármaco AINE. Por ejemplo, el punto de fusión normal del ibuprofeno racémico es de 75°C a 77°C, sin embargo en condiciones de fuerza/presión (tal como las que se pueden encontrar en una extrusora o dispositivo de procesamiento similar), el calor aplicado externo necesario para fundir el ibuprofeno se puede reducir significativamente mediante el calor mecánico generado por la acción de mezcla intensa dentro de la extrusora. Se prevé en general que la extrusora se calentará a una temperatura no menor que 25°C por debajo del punto de fusión del fármaco AINE, preferentemente en el intervalo entre 20°C por debajo del punto de fusión del fármaco y 25°C por encima del punto de fusión del fármaco, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 10°C a cada lado del punto de fusión del fármaco. Algunas extrusoras permiten que zonas diferentes se calienten a temperaturas diferentes en la extrusora. Estas temperaturas se pueden elegir según se desee para asegurar que el fármaco AINE se funda, preferiblemente que se funda completamente, en la etapa (a). Preferentemente el fármaco se calienta a una temperatura que varía entre 80°C y 130°C, más preferentemente entre 100°C y 120°C. Cuando el fármaco AINE es ibuprofeno se puede calentar convenientemente en el intervalo de 50°C a 130°C, más preferentemente de 60°C a 100°C. Cuando se calienta con los medios de calentamiento convencionales tal como un baño de agua o vapor, se calienta preferentemente en el intervalo de 75°C a 90°C, más preferentemente de 75°C a 85°C. El ibuprofeno también se puede calentar y someter a condiciones de fuerza, tal como extruyendo el ibuprofeno en caliente, por ejemplo en una extrusora de doble tornillo. La temperatura del ibuprofeno en el cilindro de la extrusora se encuentra preferentemente en el intervalo de 66°C a 96°C, preferentemente de 70°C a 82°C. Cualquier excipiente opcional se puede dispersar por toda la masa fundida por medio de técnicas de mezclado y/o agitación convencionales para formar una mezcla fundida.

- En relaciones preferidas en las que la composición granular incluye un desintegrante, el desintegrante se combina con el fármaco AINE fundido, bien antes de fundir, o bien después del proceso de fusión. El desintegrante es más comúnmente insoluble en el ibuprofeno fundido y se produce una dispersión del desintegrante sólido dentro del líquido fundido. La dispersión se mezcla de modo que el desintegrante se combine uniforme u homogéneamente con el AINE fundido. Se produce así una mezcla uniforme.

- De forma conveniente, el calentamiento del fármaco AINE y la mezcla de excipientes opcionales (por ejemplo agitando, amasando o extruyendo el fármaco AINE) tiene lugar al mismo tiempo. El procedimiento anteriormente mencionado se puede llevar a cabo de una serie de formas. La manera en que los excipientes opcionales se combinan con el fármaco dependerá de condiciones, incluyendo el fármaco usado y la dosificación del mismo, la temperatura a la que se calienta el fármaco, la cantidad de cualquier otro excipiente usado, la cantidad de ingredientes que se procesan y estará dentro del conocimiento del experto en la técnica. En un procedimiento, el fármaco AINE se calienta en un recipiente adecuado hasta que se funda. El desintegrante y cualquier otro componente opcional se pueden añadir después a la masa fundida y combinar uniformemente con ésta para formar una mezcla homogénea. El desintegrante y estos excipientes extra opcionales también se pueden mezclar en el fármaco AINE fundido simultáneamente o en etapas secuenciales.

- En un procedimiento adicional, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se puede combinar en estado sólido con el desintegrante y excipientes adicionales opcionales y después calentar en conjunto hasta que dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo se funda. También puede ser conveniente combinar el fármaco AINE con al menos un excipiente adicional en el estado sólido (por ejemplo el desintegrante), después calentar hasta que dicho fármaco AINE se funda y después añadir cualquier excipiente adicional deseado.

- En otro procedimiento preferido, el fármaco AINE y el desintegrante, junto con cualquier ingrediente opcional adicional que se incorpore en el gránulo fundido, se introducen en un sistema tipo extrusora (preferentemente después de haber sido mezclados entre sí). Los materiales se calientan y se mezclan por amasamiento con el (los) tornillo(s) en la extrusora hasta que el fármaco AINE se funde y se produce una mezcla uniforme de los componentes. Preferentemente, el fármaco se funde por extrusión. Más preferentemente, el fármaco AINE se extruye en una extrusora de doble tornillo.

- En la etapa (b), la mezcla fundida forma gránulos fundidos solidificados. La fusión se deja solidificar de cualquier forma conveniente. En algunos casos, los gránulos fundidos se pueden formar mientras el fármaco está en estado fundido (es decir, completamente fundido o parcialmente fundido) y después se deja enfriar para formar los gránulos fundidos solidificados. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un procedimiento de fusión-extrusión, por ejemplo el extruido se puede picar en gránulos a medida que pasa por la extrusora y los gránulos se pueden enfriar de forma apropiada, tal como en una cinta enfriadora. En otro procedimiento, después de calentar o extruir por calentamiento, el fármaco AINE fundido se puede enfriar introduciéndolo o en una torre de secado por pulverización o en una granuladora por pulverización en la cual se pulveriza la masa fundida en la trayectoria de una corriente de aire enfriado para formar gotas y la masa sólida seca se recoge.

Por lo general, se espera que la mezcla fundida se enfríe a una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco antes de formar gránulos. Esto incluye tanto enfriamiento rápido como enfriamiento lento. Preferentemente

ES 2 335 976 T3

el fármaco fundido se enfría rápidamente. Por ejemplo, el fármaco AINE fundido se puede dejar enfriar a temperatura ambiente o en un recipiente enfriado (por ejemplo enfriado con agua). El fármaco AINE fundido también se puede verter sobre bandejas de enfriamiento que pueden estar estáticas o moverse continuamente. Las bandejas estáticas se pueden colocar en armarios de enfriamiento. Las bandejas o cintas en movimiento pueden tener medios de enfriamiento adicionales, como agua enfriada. La masa fundida enfriada forma un sólido y se puede raspar para retirarla de la cinta o recogerla cuando cae en el extremo de una cinta en movimiento continuo. Con el fin de mantener una mezcla uniforme del fármaco con el desintegrante y cualquier excipiente adicional, puede ser necesario agitar la mezcla durante el enfriamiento. El enfriamiento también puede ocurrir en una corriente de aire enfriado. El fármaco mezclado también se puede enfriar pasando la mezcla fundida por una cinta de enfriamiento en movimiento, preferentemente una cinta de enfriamiento con rotación continua. Preferentemente, la cinta se enfría con agua. El agua se puede aplicar a la parte inferior de la cinta a lo largo de su longitud o parcialmente a lo largo de su longitud, según convenga, y de acuerdo con la longitud de la cinta, la cantidad de la mezcla del fármaco fundido y la velocidad de la cinta. Se prefiere especialmente enfriar la mezcla del fármaco fundido al menos inicialmente por medios de enfriamiento, por ejemplo hasta que comience a solidificarse. De forma ventajosa, la cinta se enfría con agua a lo largo de sustancialmente toda su longitud y se requiere una longitud mínima (por ejemplo, 3-7 m) para dejar enfriarla hasta su estado sólido.

Los gránulos producidos en el enfriamiento del fármaco fundido son preferentemente de un tamaño adecuado para la compresión, preferentemente en una máquina compresora convencional de gran escala. Los gránulos fundidos en la composición granular preferentemente tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo entre $10\text{ }\mu\text{m}$ y $2.000\text{ }\mu\text{m}$, más preferentemente de $50\text{ }\mu\text{m}$ a $1.000\text{ }\mu\text{m}$ y lo más preferentemente de $100\text{ }\mu\text{m}$ a $400\text{ }\mu\text{m}$. Se consiguen resultados valiosos cuando la densidad aparente de los gránulos fundidos está en el intervalo de $0,1\text{ gml}^{-1}$ a 1 gml^{-1} , más preferentemente de $0,3\text{ gml}^{-1}$ a $0,6\text{ gml}^{-1}$. Otras propiedades preferidas se obtienen cuando la densidad compactada está en el intervalo de $0,3\text{ gml}^{-1}$ a $0,7\text{ gml}^{-1}$ (más preferentemente de $0,4\text{ gml}^{-1}$ a $0,6\text{ gml}^{-1}$). Además, preferentemente los gránulos fundidos tienen una porosidad de $0,5\text{ gml}^{-1}$ a $2,0\text{ gml}^{-1}$.

La masa fundida solidificada se puede formar en gránulos por medio de una diversidad de procedimientos. Por ejemplo, se puede pulverizar o fragmentar en gránulos. Se puede triturar y/o tamizar. Si se enfría en una cinta en movimiento, la masa fundida enfriada se puede liberar en un dispositivo de fragmentación tal como una barra rascadora y/o molino. También se puede pasar a través de un dispositivo de pulverización tal como una torre de pulverización o granuladora por pulverización en la cual se pulveriza el material fundido desde un orificio a una corriente de aire enfriado, se deja congelar/solidificar y después se recoge. Si el fármaco AINE fundido se extruye, el extruido se puede enfriar y después romper en pedazos del tamaño conveniente, seguido de molienda y/o tamizado. Alternativamente, el extruido se puede extruir a través de orificios y picar en gránulos del tamaño adecuado para la compresión.

Preferiblemente en la etapa (b) la mezcla de fármaco fundido se forma en una cinta o cintas y se enfría en una cinta enfriada con agua. Las cintas solidificadas se pueden moler en gránulos. La composición granular se puede tamizar para asegurar que los gránulos fundidos son de tamaño apropiado para una compresión eficaz.

En la etapa (c), los gránulos de masa fundida solidificada se combinan con un componente extra granular que comprende un agente absorbente insoluble. Esto se puede conseguir por medio de técnicas de mezclado convencionales. Los ejemplos de aparatos que se pueden usar para facilitar este proceso son Ribbon Blender, IBC Blender, V-Blender & Plough Blenders.

Los gránulos fundidos se combinan uniformemente de tal forma que se forma una mezcla uniforme de los ingredientes. El ácido se debería distribuir equitativamente por toda la formulación para maximizar las propiedades de sabor.

Los gránulos fundidos combinados y la composición extra granular se pueden formar en una dosis unitaria comprimiéndolos en un comprimido.

En un procedimiento preferido de acuerdo con la presente invención, dicho fármaco AINE comprende ibuprofeno.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes no limitantes. En los ejemplos, el ibuprofeno racémico y el flurbiprofeno racémico se obtienen de BASF Pharma, TX, USA.; el dióxido de silicio coloidal (también conocido como sílice coloidal) se obtiene de Degussa, Frankfurt, DE con el nombre comercial Aerosil 200; la croscarmelosa sódica se obtiene de FMC Corporation, Bruselas, BE con el nombre comercial Ac-Di-Sol; y el glicolato sódico de almidón se obtiene de Edward Mendell, Reigate, GB con el nombre comercial Explotab; el poloxámero se obtiene de BASF, DE con el nombre comercial Pluronic F68; el fosfato dicálcico se comercializa con el nombre comercial Emcompress; el aceite de ricino hidrogenado se obtiene de BASF, DE con el nombre comercial Cremophor RH40, la celulosa microcristalina se obtiene de la FMC Corporation, Bruselas, BE con el nombre comercial Avicel PH 101.

Medición de la disolución

La disolución se midió utilizando el procedimiento de disolución descrito en la Farmacopea de los EE.UU. Vol. 23, página 1791, con el aparato 2 usando paletas a 50 rpm y un tampón de fosfato (seleccionado a pH 7,2 y/o pH 6,0 y/o pH 5,8).

ES 2 335 976 T3

Medición de la friabilidad

Esta prueba de la robustez del comprimido es una prueba convencional de friabilidad, concretamente la rotación de 20 comprimidos durante un período dado a 25 rpm en un friabilómetro (TAR 20 fabricado por ERWEKA). Se hicieron las siguientes mediciones:

1. La cantidad de comprimidos laminados o rotos;
2. El % de pérdida de peso del comprimido.

Fuerza de fractura (N)

La fuerza de fractura es una medida de la dureza de un comprimido. Se puede medir registrando la fuerza de fractura diametral cuando el comprimido se quiebra entre las mordazas motorizadas de un durómetro Schleuniger.

Tiempo de desintegración (minutos)

El tiempo de desintegración se puede medir usando el procedimiento de desintegración descrito en la Farmacopea Europea 1986, Ref. V.5.1.1 (actualizado en 1995) usando agua corriente (pH aproximadamente 7) como líquido. El procedimiento proporciona el tiempo en el que se desintegran seis comprimidos preparados con la formulación de cada ejemplo.

Ejemplo 1

	(% p/p)
Composición granular:	
Ibuprofeno	87,4
Croscarmelosa sódica	7,7
Composición extra granular:	
Talco	4,0
Ácido esteárico	0,9

Ejemplo 1(a)

Preparación del componente granular

En el proceso ilustrativo, se fundió el ibuprofeno calentando aproximadamente a 75°C en un recipiente de acero inoxidable hasta que se fundió totalmente. Después se agregó el desintegrante (croscarmelosa sódica) al ibuprofeno fundido y se mezcló durante 5 a 10 minutos hasta que se dispersó uniformemente. La mezcla fundida se vertió sobre una bandeja de acero inoxidable y se enfrió durante un período de hasta 60 minutos, asegurando que se mantuviera la suspensión. La masa formada de este modo se molió haciéndola pasar a través de un molino de cono que tenía un tamiz con un tamaño de orificio de 1 mm. Se recogieron los gránulos resultantes.

Ejemplo 1(b)

Preparación de los comprimidos

Los ingredientes de la composición extra granular se mezclaron simultáneamente con la composición granular durante aproximadamente 15 minutos en una mezcladora. El material mezclado se introdujo en una máquina compresora y se comprimió en forma de comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

ES 2 335 976 T3

Ejemplos 2-4

	Ej. 2 (% p/p)	Ej. 3 (%) p/p)	Ej. 4 (%) p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	91,3	89,7	85,8
Croscarmelosa sódica	7,3	9,0	12,9
Composición extra granular:			
Estearato cálcico	0,5	0,4	0,4
Ácido esteárico	0,9	0,9	0,9

Los ejemplos 2 a 4 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para producir comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 5-8

	Ej. 5 (% p/p)	Ej. 6 (%) p/p)	Ej. 7 (%) p/p)	Ej. 8 (%) p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	93,9	91,3	89,7	85,8
Glicolato sódico de almidón	4,7	7,3	9,0	12,9
Composición extra granular:				
Estearato cálcico	0,5	0,5	0,4	0,4
Ácido esteárico	0,9	0,9	0,9	0,9

Los Ejemplos 5 a 8 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 excepto porque se usó glicolato sódico de almidón como desintegrante. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 9-12

	Ej. 9 (%) p/p)	Ej. 10 (%) p/p)	Ej. 11 (% p/p)	Ej. 12 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	66,2	73,9	63,3	86,6
Croscarmelosa sódica	5,3	5,9	5,1	6,9
Composición extra granular:				
Dihidrato de fosfato cálcico dibásico	1,0	1,1	0,6	1,3

ES 2 335 976 T3

	Ej. 9 (% p/p)	Ej. 10 (% p/p)	Ej. 11 (% p/p)	Ej. 12 (% p/p)
Ácido esteárico	0,7	0,7	0,9	0,9
Carbonato de sodio	-	18,4	-	-
Bicarbonato de sodio	26,8	-	-	-
Citrato de sodio	-	-	30,1	4,3

Los Ejemplos 9 a 12 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto porque el excipiente básico (citrato de sodio/carbonato de sodio/bicarbonato de sodio) se incluyó en el componente extra granular para combinar con el componente granular. Se prepararon comprimidos o componente que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 13-17

	Ej. 13 (% p/p)	Ej. 14 (% p/p)	Ej. 15 (% p/p)	Ej. 16 (% p/p)	Ej. 17 (% p/p)
Composición granular:					
Ibuprofeno	85,7	85,4	85,1	84,7	84,4
Croscarmelosa sódica	12,9	12,8	12,8	12,7	12,7
Composición extra granular:					
Carbonato de calcio	0,5	0,9	1,2	1,7	2,1
Ácido esteárico	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8

Los ejemplos 13 a 17 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para producir comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 18-21

	Ej. 18 (% p/p)	Ej. 19 (% p/p)	Ej. 20 (% p/p)	Ej. 21 (% p/p)
Composición granular:				
Ibuprofeno	79,0	84,1	84,0	85,7
Croscarmelosa sódica	10,3	11,0	11,0	11,3
Poloxámero	7,9	2,1	-	-
Lauril sulfato de sodio	-	-	2,2	0,2

ES 2 335 976 T3

	Ej. 18 (% p/p)	Ej. 19 (%) p/p)	Ej. 20 (% p/p)	Ej. 21 (% p/p)
Composición extra granular:				
Talco	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido esteárico	0,8	0,8	0,8	0,8

Los Ejemplos 18 a 21 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto porque se dispersó un tensioactivo (poloxámero/lauril sulfato de sodio) dentro del ibuprofeno fundido después que la croscarmelosa sódica había sido dispersada uniformemente dentro del ibuprofeno fundido. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 22-26

	Ej. 22 (% p/p)
Composición granular:	
Ibuprofeno	82,8
Croscarmelosa sódica	12,3
Composición extra granular:	
Celulosa microcristalina	-
Lactosa	
Fosfato dicálcico	4,1
Dióxido de sílice coloidal	-
Ácido esteárico	0,8

El Ejemplo 22 se preparó de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto porque el diluyente (celulosa microcristalina/lactosa/fosfato dicálcico) se incluyó en el componente extra granular. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 23-24

	Ej. 23 (% p/p)	Ej. 24 (%) p/p)
Composición granular:		
Ibuprofeno	79,0	70,6
Croscarmelosa sódica	11,9	10,6
Celulosa microcristalina	7,9	-
Fosfato dicálcico	-	17,6
Composición extra granular:		
Estearato de calcio	0,4	0,4
Ácido esteárico	0,8	0,8

ES 2 335 976 T3

Los Ejemplos 23 y 24 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto porque el diluyente (celulosa microcristalina/fosfato dicálcico) se dispersó dentro del ibuprofeno fundido después de que se dispersara la croscarmelosa sódica uniformemente dentro del ibuprofeno fundido. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplo 25

	Ejemplo 25 (% p/p)
Composición granular:	
Ibuprofeno	84
Glicolato sódico de almidón	8
Composición extra granular:	
Celulosa microcristalina	-
Croscarmelosa sódica	5
Lauril sulfato de sodio	1
Fosfato cálcico dibásico	1
Poloxámero	1

El Ejemplo 25 se preparó de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, usando glicolato sódico de almidón en forma del desintegrante.

Los datos de disolución, dureza del comprimido, friabilidad y los resultados de desintegración del comprimido se proporcionan a continuación.

Resultados de disolución a pH 7,2	
Tiempo (minutos)	Ejemplo 25
0	0,0
10	73,7
20	90,2
30	95,9
45	98,2
60	98,6

ES 2 335 976 T3

Dureza del comprimido, Friabilidad y tiempo de desintegración	
	Ejemplo 25
Dureza del comprimido (Kp)	2,9
Friabilidad (como una fracción del número de comprimido)	1/10
Tiempo de desintegración (segundos)	45

Ejemplos 26-27

	Ej. 26 (% p/p)	Ej. 27 (% p/p)
Composición granular:		
Ibuprofeno	85,8	81,2
Croscarmelosa sódica	12,9	12,9
Composición extra granular:		
Ácido esteárico	0,9	0,9
Talco	-	-
Estearato cálcico	0,4	5

Los Ejemplos 26 y 27 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que el estearato cálcico se usa en lugar de talco en la composición extra granular. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 28-30

	Ej. 28 (% p/p)	Ej. 29 (% p/p)	Ej. 30 (% p/p)
Composición granular:			
Ibuprofeno	86	74	79,9
Croscarmelosa sódica	-	5	-
Glicolato sódico de almidón	12,9	10	7,7
Celulosa microcristalina	-	-	7,7
Composición extra granular:			
Lauril sulfato de sodio	-	1	1
Silicato de magnesio	-	-	0,7
Ácido esteárico	0,9	-	1
Talco	0,2	10	-
Fosfato cálcico dibásico	-	-	1
Poloxámero	-	-	1

ES 2 335 976 T3

Los Ejemplos 28-30 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que los diferentes desintegrantes se usan en la composición granular y los diferentes componentes se usan en la composición extra granular. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplo 31-33

	Ej. 31 (% p/p)	Ej. 32 (%) p/p)	Ej. 33 (% p/p)
Composición granular:			
Flurbiprofeno	45,5	71	71
Croscarmelosa sódica	7,2	5	13
Glicolato sódico de almidón	-	13	5
Celulosa microcristalina	45,5	9	9
Composición extra granular:			
Silicato de magnesio	0,9	-	-
Ácido esteárico	0,9	1	1
Talco	-	1	1

Los Ejemplos 31-33 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usa flurbiprofeno en lugar de ibuprofeno y se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. El flurbiprofeno se calentó a 120°C hasta que se fundió completamente. Se prepararon comprimidos que contenían 50 mg de flurbiprofeno.

Ejemplos 33-35

	Ej. 34 (% p/p)	Ej. 35 (%) p/p)
Composiciones granulares:		
Ketoprofeno	31,3	50
Croscarmelosa sódica	5	10
Glicolato sódico de almidón	-	5
Celulosa microcristalina	62,5	-
Composiciones extra granulares:		
Silicato de magnesio	-	1
Ácido esteárico	0,6	-
Talco	0,6	-
Estearato de magnesio	-	1
Lactosa	-	33

ES 2 335 976 T3

Los Ejemplos 34-35 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usa ketoprofeno en lugar de ibuprofeno y se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. El ketoprofeno se calentó a 100°C hasta que se fundió completamente. Se prepararon comprimidos que contenían 50 mg de ketoprofeno.

Ejemplos 36-37

	Ej. 36 (% p/p)	Ej. 37 (% p/p) 10
Composiciones granulares:		
Naproxeno	66,2	66,2
Croscarmelosa sódica	5,3	5,3
Glicolato sódico de almidón	-	10
Celulosa microcristalina	-	11,8
Composiciones extra granulares:		
Almidón de maíz	26,8	-
Ácido esteárico	0,7	0,7
Fosfato de calcio dibásico	1	1
Bicarbonato de sodio	-	5

Los Ejemplos 36-37 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usa naproxeno en lugar de ibuprofeno y se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. El naproxeno se calentó a 170°C hasta que se fundió completamente. Se prepararon comprimidos que contenían 250 mg de naproxeno.

Ejemplos 38-40

	Ej. 38 (% p/p)	Ej. 39 (% p/p)	Ej. 40 (% p/p)
Composiciones granulares:			
Ibuprofeno	50	58	50
Croscarmelosa sódica	10	10	10
Glicolato sódico de almidón	5	5	5
Celulosa microcristalina	7	-	13

ES 2 335 976 T3

	Ej. 38 (% p/p)	Ej. 39 (%) p/p)	Ej. 40 (% p/p)
Composiciones extra granulares:			
Almidón de maíz	-	-	15
Almidón de hidroxipropilo	-	25	-
Estearato de magnesio	1	1	1
Fosfato de calcio dibásico	1	1	1
Lactosa	25	-	5
Poloxámero	1	-	-

Los Ejemplos 38-40 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplos 41-43

	Ej. 41 (% p/p)	Ej. 42 (%) p/p)	Ej. 43 (% p/p)
Composiciones granulares:			
Ibuprofeno	91,3	81,2	70,6
Croscarmelosa sódica	7,3	-	11,4
Glicolato sódico de almidón	-	12,9	-
Composiciones extra granulares:			
Almidón de hidroxipropilo	-	5	-
Ácido esteárico	0,9	0,9	-
Estearato de calcio	0,5	-	0,4

Los Ejemplos 41-43 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

ES 2 335 976 T3

Ejemplo 44-46

5		Ej. 44 (% p/p)	Ej. 45 (%) p/p)	Ej. 46 (% p/p)
10	Composiciones granulares:			
	Ibuprofeno	85,7	83,4	66,2
	Croscarmelosa sódica	11,3	12,7	5,3
15	Composiciones extra granulares:			
	Lauril sulfato de sodio	0,2	-	-
	Almidón pregelatinizado	-	1	-
20	Ácido esteárico	-	0,8	0,7
	Talco	2	-	-
	Estearato de magnesio	0,8	-	-
25	Fosfato de calcio dibásico	-	-	1
	Carbonato cálcico	-	2,1	-
30	Bicarbonato sódico	-	-	26,8

Los Ejemplos 44-46 se prepararon de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, excepto que se usan diferentes excipientes en las composiciones granulares y extra granulares. Se prepararon comprimidos que contenían 200 mg de ibuprofeno.

Ejemplo 47

Las formulaciones de los ejemplos 1 a 46 se pueden preparar de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que los componentes granulares (es decir, fármacos AINE y excipientes) se mezclan juntos en primer lugar en estado sólido y después se calientan hasta que el fármaco AINE se funde completamente.

Ejemplo 48

Las formulaciones de los ejemplos 1 a 47 se pueden preparar de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el componente desintegrante se añade como parte de la composición extra granular en lugar de la composición granular.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

(a) una composición granular que comprende una pluralidad de gránulos de masa fundida solidificada que comprende una fase continua de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en la que el fármaco AINE se selecciona de naproxeno racémico, flurbiprofeno racémico, ibuprofeno racémico y ketoprofeno racémico, y la pluralidad de gránulos de masa fundida solidificada se pueden obtener fundiendo completamente el AINE, y

(b) una composición extra granular que comprende un agente absorbente que es insoluble en agua y comprende al menos uno de un material inorgánico, ácido esteárico o una sal insoluble del mismo, un material de almidón, un material de celulosa o su mezcla, a condición de que la formulación no contenga dióxido de silicio.

2. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 en forma de un comprimido.

3. Una formulación de acuerdo con las Reivindicaciones 1 ó 2, en la que el fármaco AINE tiene un punto de fusión de 30°C a 300°C.

4. Una formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que además comprende un desintegrante.

5. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 4, en la que el desintegrante se dispersa uniformemente en la composición granular.

6. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 4, en la que el desintegrante se dispersa uniformemente en la composición extra granular.

7. Una formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende:

(a) del 30% al 99,9% en peso de la composición granular; y

(b) del 0,1% al 70% en peso de la composición extra granular.

8. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 4 que comprende:

(a) del 50% al 99,9% en peso de la composición granular; y

(b) del 0,1% al 50% en peso de la composición extra granular.

9. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente absorbente está presente en una cantidad del 0,1% al 30% en peso.

10. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición extra granular comprende del 2% al 100% del agente absorbente.

11. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende dicho AINE en una relación ponderal respecto a dicho agente absorbente de 2,1 a 200:1.

12. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el AINE comprende ibuprofeno racémico.

13. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho material inorgánico comprende al menos uno de los siguientes: talco, polvo PTFE, silicatos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos.

14. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el material inorgánico comprende al menos uno de los siguientes: carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, talco, polvo PTFE, silicato de magnesio y silicato cálcico.

15. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho ácido esteárico o sal insoluble del mismo comprende al menos uno de los siguientes: ácido esteárico, estearato de magnesio y estearato de calcio.

16. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el almidón de maíz comprende al menos uno de los siguientes: almidón de patata, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de arroz y almidón de tapioca.

ES 2 335 976 T3

17. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición granular comprende un desintegrante del 1% al 25%.

18. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el desintegrante comprende al menos uno de croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico.

19. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende un tensioactivo.

20. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 19, en la que el agente absorbente comprende al menos uno de los siguientes: ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, almidón de maíz y almidón pregelatinizado.

21. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición extra granular comprende:

(a) del 2% al 100% p/p de dicho agente absorbente; y

(b) del 0% al 20% p/p de tensioactivo.

22. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición extra granular está constituida esencialmente por el agente absorbente.

23. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

(a) del 50% al 90% p/p de ibuprofeno;

(b) del 5% al 20% p/p de croscarmelosa sódica;

(c) del 0,1% al 30% p/p de dicho agente absorbente; y

(d) del 0% al 20% p/p de tensioactivo.

24. Una formulación de acuerdo con las Reivindicaciones 21 ó 23 en la que el tensioactivo comprende lauril sulfato de sodio o poloxámero o una mezcla de los mismos.

25. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende un diluyente en una cantidad del 0,1% al 65% p/p.

26. Un procedimiento para la preparación de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

a) calentar un AINE seleccionado de naproxeno racémico, flurbiprofeno racémico, ibuprofeno racémico y ketoprofeno racémico hasta que el AINE se funda completamente;

b) formar la masa fundida en gránulos de masa fundida solidificada; y

c) combinar los gránulos de masa fundida solidificada con una composición extra granular que comprende el agente absorbente.

27. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 26 en la que la composición granular incluye un desintegrante uniformemente dispersado en ésta, y la etapa (a) comprende:

(i) combinar el desintegrante con el AINE en estado sólido y calentar la mezcla hasta que el AINE se funda completamente; o

(ii) calentar el AINE hasta que se funda completamente y añadir el desintegrante a éste con mezclado para formar una mezcla de los mismos.

28. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 27, en la que el AINE y el desintegrante se mezclan uniformemente en estado sólido antes de calentar.

29. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 27, que comprende:

(a) calentar el AINE hasta que se funde completamente y después combinar el AINE fundido con el desintegrante para formar una mezcla del mismo;

b) formar dicha mezcla en gránulos de masa fundida solidificada con enfriamiento; y

ES 2 335 976 T3

c) combinar dichos gránulos de masa fundida solidificada con una composición extra granular que comprende el agente absorbente.

5 30. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 29, en el que la mezcla se enfría hasta el estado sólido antes de formar gránulos.

31. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 30, en el que los ingredientes de la composición extra granular se añaden secuencialmente a la composición granular con agitación.

10 32. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 31, en el que el AINE comprende ibuprofeno racémico.

33. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25 en forma de una dosis unitaria.

15 34. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor y/o inflamación y/o fiebre.

20 35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tos, resfriado, gripe, cefalea, dolor reumático, dolor muscular o neuralgia.

25

30

35

40

45

50

55

60

65