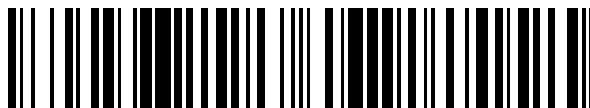


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 648**

21 Número de solicitud: 201800085

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/58 (2007.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

06.04.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.07.2020

71 Solicitantes:

MMC INTERNATIONAL HEALTH HOLDING, S.L.
(100.0%)
Cuestablanca 21
28108 Alcobendas (Madrid) ES

72 Inventor/es:

VICARIO DE LA TORRE, Marta;
SANCHEZ GARCIA, Jose Angel y
SANTE SERNA, Luis

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ OCA, Jesús

54 Título: **Composición farmacéutica en forma de solución oral de la sal de ibuprofeno con lisina**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de solución oral de la sal de ibuprofeno con lisina, que comprende un sistema viscosizante que comprende la combinación de goma xantana y un segundo agente elegido entre povidona, hipromelosa y carbómeros, juntamente con un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, como cosolventes. La combinación de dichos excipientes permite obtener una composición líquida de la sal de ibuprofeno con lisina de gran estabilidad y buenas características organolépticas. La invención también se refiere al uso de dicha composición para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre, particularmente en el paciente pediátrico.

ES 2 775 648 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LA SAL DE IBUPROFENO CON LISINA EN FORMA DE SOLUCIÓN ORAL

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de la sal de ibuprofeno con lisina en forma de solución acuosa para administración oral, que es notablemente estable y particularmente adecuada para la administración pediátrica.

Estado de la técnica anterior

- 10 El ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos, comúnmente denominados AINEs, concretamente a la familia de los derivados del ácido propiónico. Se trata de un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que posee actividad analgésica, anti-pirética y anti-inflamatoria.

- 15 El ibuprofeno es el AINE más comúnmente utilizado y el más frecuentemente prescrito a nivel mundial. Químicamente, la molécula de ibuprofeno es un ácido relativamente débil, con un valor de pK_a de 5,3, y es prácticamente insoluble en agua.

- 20 Existe una directa correlación entre los niveles plasmáticos de ibuprofeno y su actividad analgésica, así como entre la velocidad de la absorción tras su administración oral y el desencadenamiento de sus efectos terapéuticos.

- 25 Aunque la biodisponibilidad del ibuprofeno es alta, su escasa solubilidad condiciona que el fármaco llegue al torrente sanguíneo de forma relativamente lenta, lo que conlleva que también sus efectos terapéuticos no se manifiesten de forma inmediata, sino que no se comienzan a observar hasta transcurridos entre 45 minutos y una hora después de la administración oral de la dosis.

- 30 Una alternativa para conseguir un efecto terapéutico más rápido consiste en utilizar sales de ibuprofeno, en particular la sal con lisina (o ibuprofeno lisina) que proporciona una absorción más rápida que el ibuprofeno en forma de ácido libre, tal como se describe, por ejemplo, en los artículos Geisslinger *et al.*, *Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid.*, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1989, 27 (7), 324-8, y Portolés *et al.*, *Comparative single-dose bioavailability study of two oral formulations of ibuprofen in healthy volunteers*, Clin. Drug Invest., 2001, 21 (5), 383-389.

Por lo tanto, las formulaciones de ibuprofeno en forma de su sal con lisina son especialmente ventajosas para proporcionar un alivio rápido del dolor.

El ibuprofeno se utiliza ampliamente también en pediatría para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre en niños, generalmente ya a partir de los 3 meses de edad. En el contexto de la administración pediátrica son particularmente preferidas las formulaciones líquidas, ya que permiten ajustar de forma más precisa la dosis en función del peso de cada niño y, además, resultan más convenientes desde el punto de vista organoléptico. En este marco, por lo tanto, es deseable disponer de composiciones líquidas de ibuprofeno lisina para poder así proporcionar un alivio rápido del dolor, fiebre e inflamación en el paciente pediátrico.

Sin embargo, la preparación de composiciones líquidas con sales de ibuprofeno, particularmente con la sal de ibuprofeno con lisina, no resulta trivial.

Un primer reto consiste en enmascarar el sabor amargo característico del ibuprofeno lisina, cuyas características organolépticas resultan más desagradables que las del ibuprofeno ácido. En el estado de la técnica, esta problemática ha podido solventarse para composiciones líquidas de ibuprofeno ácido mediante la preparación de formulaciones en forma de suspensión, aprovechando la poca solubilidad en agua del fármaco en forma ácida y su prácticamente total insolubilidad a valores de pH inferiores a 4; de esta manera su efecto amargo queda disminuido al estar en forma no disociada.

Esta estrategia, sin embargo, no es aplicable para la formulación de composiciones acuosas de la sal de ibuprofeno con lisina, ya que se trata de una sal soluble en agua, que se administra de forma totalmente disociada y, por tanto, manifiesta ineludiblemente su sabor amargo.

Por otra parte, aunque la sal de ibuprofeno con lisina es soluble en agua, tampoco es trivial obtener composiciones líquidas con dicho producto que permanezcan perfectamente estables física y químicamente a lo largo del tiempo, por ejemplo, sin la aparición de agregados o precipitados del principio activo, particularmente para concentraciones relativamente elevadas del fármaco.

También resulta complejo obtener una formulación líquida con la sal de ibuprofeno con lisina cuyas propiedades físicas, en cuanto a uniformidad, transparencia y viscosidad, por ejemplo, sean óptimas y que permitan disponer un rango de concentraciones del principio activo suficientemente amplio, que facilite una adecuada dosificación del mismo.

En la solicitud de patente europea EP-A-2253329 se describen composiciones líquidas de ibuprofeno lisina en forma suspensión oral que se preparan según un procedimiento que comprende la previa encapsulación de dicha sal en ciclodextrinas, mediante tamización y mezcla ultrarrápida de ibuprofeno lisina y las ciclodextrinas, y la incorporación posterior de este complejo a una suspensión preparada con un agente coloidal, generalmente una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, en agua o en propilenglicol. Las composiciones descritas contienen una proporción de ibuprofeno lisina comprendida entre 3 y 5%.

Persiste pues la necesidad de disponer de formulaciones líquidas alternativas de la sal de ibuprofeno con lisina, que sean fáciles de preparar, que sean estables y presenten unas características físico-químicas adecuadas, que permitan enmascarar de forma eficiente el sabor amargo de este fármaco y que permitan disponer de concentraciones relativamente elevadas del principio activo.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición de la sal de ibuprofeno con lisina en forma de solución acuosa.

Otro aspecto de la invención es el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre, o alternativamente, la composición para su uso en el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre, o alternativamente, un método para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre que comprende la administración de dicha composición.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica acuosa para administración oral caracterizada porque comprende:

- sal de ibuprofeno con lisina en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 30% (p/v), expresada como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida;
- un sistema viscosizante que comprende goma xantana y un segundo agente elegido de entre el grupo formado por povidona, hipromelosa y carbómeros;
- un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v); y

- un agente regulador del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 5,5 y 8.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica de la sal de ibuprofeno con lisina para uso oral, en forma de solución acuosa que presenta unas características físico-químicas óptimas y una excelente estabilidad, así como unas buenas características organolépticas. Los autores de la presente invención observaron que, sorprendentemente, la combinación de goma xantana y un segundo agente viscosizante elegido entre povidona, hipromelosa y carbómeros confería a la composición unas propiedades mejoradas, proporcionando simultáneamente una buena viscosidad e inhibiéndose por completo la formación de cristales en la solución, obteniéndose de este modo una composición estable y con buenas propiedades organolépticas.

Esta composición permite disponer, mediante una formulación simple, de composiciones líquidas de la sal de ibuprofeno con lisina de concentraciones muy diversas, de hasta el 30% (expresado como concentración equivalente de ibuprofeno ácido, que representa una concentración real de hasta el 51% de la sal de ibuprofeno con lisina), sin menoscabo alguno de su estabilidad.

Dichas composiciones, por lo tanto, son particularmente adecuadas para su uso en pediatría, ya que contienen el ingrediente activo en las proporciones idóneas para facilitar la correcta administración en niños y con unas cualidades organolépticas excelentes para su aceptación por el paciente pediátrico.

Esta invención proporciona una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre, especialmente en el paciente pediátrico, capaz de proporcionar un rápido efecto terapéutico.

Definiciones

A lo largo de la presente descripción, a no ser que se indique expresamente lo contrario, las proporciones de los componentes de la composición de la invención se expresan como porcentajes en peso/volumen (p/v), es decir, expresado como gramos de cada componente por cada 100 mL de composición.

A lo largo de la presente descripción, cualquier cifra numérica precedida por el término "aproximadamente" indica que dicha cifra también incluye una variación de $\pm 5\%$ del valor indicado.

A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las expresiones en singular, habitualmente precedidas de los artículos “un”, “una”, “el” o “la” incluyen implícitamente también la referencia al plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario.

5

Sal de ibuprofeno con lisina

La sal de ibuprofeno con lisina (número CAS 57469-77-9) también se denomina habitualmente ibuprofeno lisina, lisinato de ibuprofeno o ibuprofeno lisinato, y corresponde a la sal de ibuprofeno con lisina con una relación molar 1:1 entre
10 ambos, y su fórmula empírica es $C_{19}H_{32}N_2O_4$.

Por su parte, ibuprofeno es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente al ácido (*R,S*)-2-(4-isobutilfenil)propiónico. En el contexto de la presente invención, la sal lisina de ibuprofeno incluye el ibuprofeno en su forma racémica ((*R,S*)-ibuprofeno), el enantiómero (*S*) del ibuprofeno ((*S*)-
15 ibuprofeno) y una mezcla de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del ibuprofeno, preferiblemente enriquecida en la forma (*S*). Preferiblemente, la sal lisina de ibuprofeno comprende ibuprofeno que se selecciona de entre (*R,S*)-ibuprofeno y (*S*)-ibuprofeno. Más preferiblemente se utiliza la sal de (*R,S*)-ibuprofeno.

Por su parte, la lisina es un α -aminoácido que se encuentra en la naturaleza en su forma enantiomérica *L*. En el contexto de esta invención, la sal lisina de ibuprofeno incluye lisina en cualquiera de sus formas enantioméricas: *L*-lisina, *D*-
20 lisina y sus mezclas. Preferiblemente, la lisina está en forma de *L*-lisina.

Así pues, en el ámbito de la presente invención, la sal de ibuprofeno con lisina incluye la combinación de las posibles formas enantioméricas y sus mezclas
25 para cada uno de sus dos componentes. En una realización particularmente preferida de la invención, la sal de ibuprofeno con lisina se refiere a la sal de (*R,S*)-ibuprofeno con *L*-lisina. En otra realización también preferida, la sal de ibuprofeno con lisina se refiere a la sal de (*S*)-ibuprofeno con *L*-lisina.

Por otra parte, con la denominación sal de ibuprofeno con lisina se
30 incluyen también las posibles formas solvatadas de esta sal, incluyendo formas hidratadas, y particularmente el monohidrato.

El ibuprofeno constituye el ingrediente activo de la composición, es decir, el responsable de su efecto farmacológico, y es por ello que a lo largo de la presente descripción se expresa habitualmente el contenido de la sal de ibuprofeno
35 con lisina de las composiciones como el contenido equivalente de ibuprofeno en forma

de ácido libre. El experto en la materia no tendrá dificultad en convertir los valores adecuadamente, en base a los pesos moleculares de dichas sustancias. Así, por ejemplo, una solución de la sal de ibuprofeno con lisina del 2% (p/v) expresado como proporción equivalente de ibuprofeno en forma de ácido libre, correspondería a una
5 concentración real del 3,4% (p/v) de ibuprofeno lisina.

La sal de ibuprofeno con lisina está disponible de forma comercial, o bien puede prepararse por métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente GB1497044.

Alternativamente, podría formarse la sal de ibuprofeno y lisina *in situ*,
10 añadiendo separadamente a la composición el ibuprofeno en su forma ácida y el aminoácido lisina, en una proporción molar aproximadamente 1:1.

La sal de ibuprofeno con lisina en la composición de la invención se encuentra en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 30% (p/v), donde los porcentajes están expresados como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma
15 ácida.

En una realización de la invención, la sal de ibuprofeno con lisina está en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de
ibuprofeno en forma ácida.

20 En otra realización de la invención, la sal de ibuprofeno con lisina está en una proporción comprendida entre 10% (p/v) y 30% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 10% (p/v) y 20% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida.

En una realización preferida de la invención, la sal de ibuprofeno con
25 lisina está en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 3% (p/v), preferiblemente comprendida entre 1,5% (p/v) y 2,5% (p/v), y más preferiblemente de aproximadamente 2% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida.

En otra realización preferida de la invención, la sal de ibuprofeno con
30 lisina está en una proporción comprendida entre 3% (p/v) y 6% (p/v), preferiblemente comprendida entre 3,5% (p/v) y 5% (p/v), y más preferiblemente de aproximadamente 4% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida.

Sistema viscosizante

La composición según la presente invención comprende un sistema viscosizante que comprende goma xantana y un segundo agente viscosizante que se elige de entre el grupo formado por povidona, hipromelosa y carbómeros.

5 Los autores de la presente invención han comprobado que, sorprendentemente, la combinación de ambos agentes viscosizantes confiere unas propiedades óptimas a la composición, especialmente, una buena uniformidad, viscosidad y estabilidad, sin observarse la formación de aglomerados, cristales ni precipitados.

10 En una realización particularmente preferida de la invención el sistema viscosizante comprende goma xantana y povidona. Con esta particular combinación de viscosizantes, la composición obtenida es una solución totalmente límpida y transparente, y se mantiene estable en esta misma forma a lo largo del tiempo.

15 Así, tal como se muestra en la Tabla 4 del Ejemplo 4, si no se adiciona ningún agente viscosizante, las soluciones obtenidas no solamente carecen de la viscosidad deseable para una formulación líquida oral, sino que son inestables y dan lugar a agregados del principio activo, que son visibles macroscópicamente. Por otra parte, si se añade únicamente goma xantana, la composición adquiere una viscosidad adecuada, pero continúa siendo inestable, ya que se observa la formación de cristales alargados en forma de agujas en la solución, que son visibles a simple vista. Si se
20 utiliza solamente povidona, no aparecen precipitados ni aglomerados, pero la solución tiene una viscosidad insuficiente. Solamente cuando se usan a la vez ambos viscosizantes se obtiene una solución transparente y con buena viscosidad, estable en el tiempo.

25 En otra realización de la invención, el sistema viscosizante comprende goma xantana e hipromelosa.

En otra realización de la invención, el sistema viscosizante comprende goma xantana y carbómero.

30 Cuando el segundo viscosizante es hipromelosa o carbómero, la composición obtenida es una solución coloidal, de color blanquecino opaco, con un tamaño de partícula inferior a una micra. Como se describe en el Ejemplo 4, dichas formulaciones en forma de solución coloidal también constituyen una composición estable, ya que se evita la formación de cristales, aglomerados y/o precipitados del principio activo.

35 La goma xantana (número CAS 11138-66-2), como es bien conocido en el ámbito de la formulación farmacéutica, es un polisacárido de alto peso molecular,

cuya unidad repetitiva es un pentasacárido que comprende D-glucosa, D-manosa y ácido D-glucurónico en una proporción (2:2:1), y que puede obtenerse en forma de la sal sódica, potásica o cálcica. La goma xantana se obtiene habitualmente por fermentación de carbohidratos utilizando la bacteria *Xanthomonas campestris*.

5 Las principales características de la goma xantana se describen, por ejemplo, en el manual Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth edition, 2009, Pharmaceutical Press [ISBN 978 0 85369 792 3].

La goma xantana está disponible de forma comercial a través de diversos suministradores, por ejemplo, las compañías CP Kelco (Keltrol[®], Xantural[®]),
10 DuPont (Grindsted[®]), or Vanderbilt Minerals (Vanzan[®]), entre otras muchas. La goma xantana está disponible comercialmente en diferentes grados, que corresponden a diferentes tamaños de partícula, y todos ellos son adecuados para ser usados en las composiciones de la presente invención.

La composición de la presente invención comprende goma xantana
15 generalmente en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 2% (p/v), preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 1% (p/v) y más preferiblemente está en una proporción de aproximadamente 0,2% (p/v).

La povidona (número CAS 9003-39-8), también conocida como polivinilpirrolidona, polividona o PVP, corresponde al homopolímero de 1-vinil-2-
20 pirrolidona.

La povidona está disponible de forma comercial a partir de diversos suministradores, por ejemplo, a partir de las compañías Ashland (Plasdone[®]) o BASF (Kollidon[®]), entre otras.

La povidona puede presentar diferentes grados de polimerización y, por
25 lo tanto, diferentes pesos moleculares. Habitualmente los diferentes grados de la povidona se cuantifican con el valor "K", que generalmente oscila entre 10 y 120 y que está relacionado con la viscosidad proporcionada en una solución acuosa. A menor valor de K, menor peso molecular, y viceversa.

Puede utilizarse povidona de cualquier grado de viscosidad.
30 Preferiblemente la povidona se elige de entre las povidonas con un valor de K comprendido entre 12 y 90, más preferiblemente se elige de entre povidona K-17, povidona K-25 y povidona K-30, y aún más preferiblemente, la povidona es povidona K-25.

Las principales características y distintos grados de la povidona se
35 describen, por ejemplo, en el manual Rowe *et al.* antes citado.

Cuando la composición de la presente invención contiene povidona, ésta está generalmente en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 8% (p/v), preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), más preferiblemente entre 1,5% (p/v) y 5% (p/v) y más preferiblemente está en una proporción de aproximadamente 2% (p/v).

La hipromelosa (número CAS 9004-65-3), también se denomina hidroxipropil metilcelulosa, celulosa hidroxipropil metil éter o HPMC y, como es bien conocido, es un derivado de la celulosa, donde ésta está parcialmente O-metilada y parcialmente O-(2-hidroxipropilada).

La hipromelosa también está ampliamente disponible en forma comercial a partir de diversos suministradores como, por ejemplo, la compañía Dow Chemical (Methocel®).

La hipromelosa puede presentarse en diversos grados que pueden variar según el grado de viscosidad y el grado de sustitución. En general, todos ellos son adecuados para la presente composición.

En el manual Rowe *et al.* antes citado se describen las principales características de este producto.

Cuando la composición de la presente invención contiene hipromelosa, ésta está generalmente en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 5% (p/v), preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 3% (p/v), más preferiblemente entre 0,2% (p/v) y 1% (p/v) y más preferiblemente está en una proporción de aproximadamente 0,3% (p/v).

Los carbómeros (número CAS 9003-01-04) son polímeros del ácido acrílico reticulados con alilsacarosa o aliléteres de pentaeritritol. Existen carbómeros de diversos grados, por ejemplo, en función de su estructura química, o su grado de reticulación, lo que les confiere diversas características reológicas, por ejemplo, tal como se describe en el manual Rowe *et al.* ya citado. En general, todos ellos son adecuados para la presente invención.

Los carbómeros están disponibles comercialmente, por ejemplo con la denominación Carbopol® (Lubrizol).

Cuando la composición de la presente invención contiene carbómeros, éstos están generalmente en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 4% (p/v), preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 0,5% (p/v), y más preferiblemente están en una proporción de aproximadamente 0,3% (p/v).

Cosolvente

La composición acuosa de la invención contiene un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v). Dicha proporción se refiere a la cantidad total de poliol, que puede ser solamente propilenglicol (también denominado PG), o bien solamente polietilenglicol (también denominado PEG), o bien solamente glicerina, o bien una mezcla de propilenglicol y polietilenglicol, o bien una mezcla de propilenglicol y glicerina, o bien una mezcla de polietilenglicol y glicerina, o bien una mezcla de propilenglicol, polietilenglicol y glicerina.

A pesar de que la sal de ibuprofeno con lisina es soluble en agua, la incorporación de un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, como cosolvente puede contribuir a mejorar la estabilidad de las composiciones acuosas a largo plazo y también puede mejorar la palatabilidad de la composición final.

Preferiblemente, la cantidad total de poliol, está comprendida entre 2% (p/v) y 9% (p/v), más preferiblemente entre 4% (p/v) y 8% (p/v), aún más preferiblemente comprendida entre 6% (p/v) y 7,5% (p/v).

En una realización de la invención el poliol es propilenglicol.

En otra realización de la invención el poliol es polietilenglicol.

En otra realización de la invención el poliol es glicerina.

En otra realización particularmente preferida de la invención, se añade una mezcla de propilenglicol y polietilenglicol, en cualquier proporción entre ambos. Preferiblemente, cuando se emplea una mezcla de PG y PEG, la relación ponderal PG:PEG está comprendida entre 0,5:1 y 1:5, más preferiblemente comprendida entre 1:1 y 1:3, y más preferiblemente es de aproximadamente 1:2,5.

Como es bien conocido, el polietilenglicol (PEG) puede tener diferentes pesos moleculares, en función del número promedio de unidades de óxido de etileno que contiene.

En una realización de la invención, el polietilenglicol empleado en las composiciones se elige de entre PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-600 y sus mezclas. En una realización preferida de la invención, el polietilenglicol es PEG-400.

Regulador del pH

La composición contiene un agente regulador del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 5,5 y 8, preferiblemente entre 6,0 y 7,5.

Para regular el pH pueden emplearse sustancias ácidas como ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido nítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, o dihidrógeno fosfato sódico o potásico, entre otros, y/o sustancias alcalinas, como acetato sódico o potásico, bicarbonato sódico o potásico, borato sódico, carbonato amónico o sódico, citrato sódico o potásico, fosfato amónico, sódico o potásico, hidrógeno fosfato sódico o potásico, hidróxido amónico o sódico o propionato sódico, entre otros; dichas sustancias ácidas y alcalinas se emplean generalmente de forma combinada, en forma de sistemas tamponantes que están formados, como es bien conocido, por un ácido y su base conjugada, por ejemplo, los tampones citrato, acetato, borato, fosfato o carbonato.

El experto en la materia no tendrá dificultad en seleccionar un regulador de pH adecuado, y elegir la cantidad adecuada del mismo, para proporcionar el pH deseado a la composición.

Un ejemplo preferido de regulador del pH comprende ácido cítrico y citrato sódico. Puede emplearse, por ejemplo, ácido cítrico en una proporción generalmente comprendida entre 0,005-0,1% (p/v), y citrato sódico en una proporción generalmente comprendida entre 0,1 y 1% (p/v).

Otros componentes

La composición de la invención es una composición acuosa, es decir, que el disolvente principal es agua en la que se disuelve la sal lisina de ibuprofeno y donde se añaden el cosolvente, el viscosizante y, eventualmente, otros componentes adicionales opcionales.

Habitualmente se emplea agua purificada, según las especificaciones, por ejemplo, de la Farmacopea Europea (Ph Eur) o de la farmacopea de Estados Unidos (USP).

Además de agua, el ingrediente activo, el cosolvente, el viscosizante y el regulador del pH, la composición de la invención puede contener, opcionalmente, otros componentes adicionales, tales como conservantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, enmascarantes del sabor o agentes quelantes, entre otros.

Las características de algunos de dichos excipientes están descritas, por ejemplo, en el manual Rowe *et al.* ya citado.

La composición de la invención generalmente comprende un agente conservante para asegurar la estabilidad microbiológica de la preparación ya que ésta,
5 al contener una alta proporción de agua, podría ser susceptible de contaminación microbiológica.

Puede utilizarse cualquier conservante adecuado para conseguir la estabilidad microbiológica de soluciones farmacéuticas para administración oral, como son bien conocidos por el experto en tecnología farmacéutica, y empleados en unas
10 proporciones que también son las habituales en la materia, por ejemplo, como se indica en el capítulo 39 (Crowley MM, *Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts*) del reconocido manual de tecnología farmacéutica *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005 [ISBN: 0-683-306472]; o bien en el manual *Handbook of Preservatives*, Michael
15 and Irene Ash, Synapse Information Resources, 2004, [ISBN 1-890595-66-7].

Así, entre los agentes conservantes adecuados para ser incorporados en las composiciones de la presente invención están, por ejemplo, los parabenos, o ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico, en particular metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno o butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, acetato de clorhexidina,
20 cloramina T, o mezclas de los anteriores. Preferiblemente se utiliza un parabeno o una mezcla de parabenos. Más preferiblemente se utiliza una mezcla de metilparabeno y propilparabeno.

La proporción en que se añaden dichos conservantes se ajustará en función del conservante o mezcla de conservantes particular empleada, según es bien
25 conocido por el experto en tecnología farmacéutica.

A modo indicativo, el butilparabeno puede añadirse en una proporción habitualmente comprendida entre 0,1% y 0,4%, el metilparabeno y el etilparabeno pueden añadirse en una proporción comprendida entre 0,1% y 0,25%, el propilparabeno puede estar en una proporción generalmente comprendida entre
30 0,01% y 0,1%, el cloruro de cetilpiridinio se añade en concentraciones que varían generalmente entre 0,1% y 1,5%, el acetato de clorhexidina en concentraciones que varían generalmente entre 0,01% y 0,5%, y la cloramina T en concentraciones que varían generalmente entre 0,001% a 0,1, donde los porcentajes están expresados en peso/volumen.

Habitualmente, la composición de la invención comprende también un alcohol de azúcar que proporciona un sabor dulce a la composición, lo que resulta adecuado para el propósito de su administración oral, especialmente en pediatría.

Así, la composición generalmente contiene un alcohol de azúcar que
5 puede elegirse entre maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y sus mezclas. Cuando la composición contiene un alcohol de azúcar, éste se añade en una proporción generalmente comprendida entre el 5% (p/v) y el 60% (p/v).

En una realización de la invención, la composición comprende una mezcla de maltitol y sorbitol, preferiblemente en una relación ponderal maltitol:sorbitol
10 comprendida aproximadamente entre 30:1 y 45:1.

Opcionalmente, la composición puede incluir un agente edulcorante para potenciar su sabor dulce.

Entre los edulcorantes adecuados para ser utilizados en las composiciones de la presente invención están, por ejemplo, sacarina sódica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, neohesperidina, taumatina y
15 mezclas de los anteriores, entre otros.

El experto en tecnología farmacéutica no tendrá dificultad en elegir una cantidad adecuada de la sustancia o sustancias edulcorantes para ser incorporada a la composición.

A modo indicativo, la sacarina, la sucralosa, el aspartamo, el acesulfamo potásico, la neohesperidina y el ciclamato generalmente se emplean en proporciones comprendidas entre 0,05% y 1,0%, o la taumatina se emplea generalmente en una proporción comprendida entre 0,001% y 0,25%, donde los porcentajes están expresados en peso/volumen.

Adicionalmente, la composición de la invención puede contener otras sustancias para contribuir a enmascarar el sabor amargo del principio activo. Con esta finalidad, la composición puede opcionalmente contener, por ejemplo, cloruro sódico, generalmente en una proporción comprendida entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v).

Adicionalmente, la composición puede contener agentes saborizantes para mejorar la sensación en el paladar. Dichas sustancias saborizantes pueden ser, por ejemplo, aceites esenciales de origen natural como menta piperita, menta arvensis, menta crespo, eucalipto, lima o limón, entre otros, o sus mezclas. El saborizante también puede ser de origen sintético, de diferentes sabores, por ejemplo, fresa, plátano, piña, caramelo, vainilla, canela, albaricoque o naranja, entre otros. Se
35 emplean preferiblemente sustancias saborizantes solubles en agua.

El saborizante, o mezcla de saborizantes, se emplean en concentraciones adecuadas, adaptadas a la sustancia concreta elegida, habitualmente comprendidas entre 0,05% (p/v) y 3,0% (p/v).

Opcionalmente, la composición de la invención puede contener un agente secuestrante o agente quelante, que tiene una función estabilizante de la solución por su capacidad de unirse a los iones metálicos presentes y, de este modo, evitar la posible oxidación del ingrediente activo catalizada por dichos iones.

Entre los agentes secuestrantes adecuados para ser incorporados en la composición de la invención están, por ejemplo, el ácido etilendiamintetraacético (EDTA) o ácido edético, edetato disódico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, o sus mezclas. Preferiblemente se emplea edetato disódico.

El agente secuestrante se añade en una proporción adecuada, según es bien conocido para el experto en la materia. Por ejemplo, el edetato disódico puede ser empleado en concentraciones que varían generalmente entre 0,05% y 0,2%, el ácido cítrico en concentraciones generalmente comprendidas entre 0,1% y 3,0%, el ácido edético en concentraciones habitualmente entre 0,05% y 0,2%, el ácido fumárico en concentraciones que varían generalmente entre 0,1% y 3,0% y el ácido málico en concentraciones generalmente comprendidas entre 0,1% y 3,0%, donde los porcentajes están expresados en peso/volumen.

En una realización particularmente preferida, la composición de la invención consiste esencialmente en:

- sal de ibuprofeno con lisina en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 30% (p/v), preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), y más preferiblemente de aproximadamente 2% (p/v) o de aproximadamente 4% (p/v), expresada como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida;
- un sistema viscosizante que consiste en goma xantana y un segundo agente elegido de entre el grupo formado por povidona, hipromelosa y carbómeros; preferiblemente consiste en goma xantana y povidona; y más preferiblemente en donde la goma xantana está en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 2% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 1% (p/v); y en donde la povidona está en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 8% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), más preferiblemente entre 1,5% (p/v) y 5% (p/v) y más preferiblemente está en una proporción de aproximadamente 2% (p/v);

- un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v), preferiblemente entre 2% (p/v) y 9% (p/v), más preferiblemente entre 4% (p/v) y 8% (p/v), y aún más preferiblemente comprendida entre 6% (p/v) y 7,5% (p/v); en donde preferiblemente se emplea una mezcla de propilenglicol y polietilenglicol con una relación ponderal PG:PEG comprendida entre 0,5:1 y 1:5, más preferiblemente comprendida entre 1:1 y 1:3, y más preferiblemente de aproximadamente 1:2,5;
- un agente regulador del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 5,5 y 8, preferiblemente comprendido entre 6,0 y 7,5; preferiblemente se usa un agente tamponante elegido entre tampón citrato, acetato, borato, fosfato o carbonato;
- opcionalmente un agente conservante, preferiblemente un parabeno o una mezcla de parabenos, más preferiblemente una mezcla de metilparabeno y propilparabeno;
- opcionalmente entre el 5% (p/v) y el 60% (p/v) de un alcohol de azúcar elegido de entre el grupo formado por maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y sus mezclas; preferiblemente una mezcla de maltitol y sorbitol con una relación ponderal maltitol:sorbitol comprendida aproximadamente entre 30:1 y 45:1.
- opcionalmente un agente edulcorante que se elige de entre el grupo formado por sacarina sódica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, neohesperidina, taumatina y mezclas de los anteriores;
- opcionalmente entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v) de cloruro sódico;
- opcionalmente un saborizante; y
- agua.

En otra realización particularmente preferida, la composición de la invención consiste esencialmente en:

- sal de ibuprofeno con lisina en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 30% (p/v), preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), y más preferiblemente de aproximadamente 2% (p/v) o de aproximadamente 4% (p/v), expresada como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida;
- un sistema viscosizante que consiste en goma xantana y un segundo agente elegido de entre el grupo formado por povidona, hipromelosa y carbómeros;

- preferiblemente consiste en goma xantana y povidona; y más preferiblemente en donde la goma xantana está en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 2% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 0,1% (p/v) y 1% (p/v); y en donde la povidona está en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 8% (p/v), más preferiblemente comprendida entre 1% (p/v) y 6% (p/v), más preferiblemente entre 1,5% (p/v) y 5% (p/v) y más preferiblemente está en una proporción de aproximadamente 2% (p/v);
- 5
- un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v), preferiblemente entre 2% (p/v) y 9% (p/v), más preferiblemente entre 4% (p/v) y 8% (p/v), y aún más preferiblemente comprendida entre 4% (p/v) y 7% (p/v); en donde preferiblemente se emplea glicerina;
 - 10
 - un agente regulador del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 5,5 y 8, preferiblemente comprendido entre 6,0 y 7,5; preferiblemente se usa un agente tamponante elegido entre tampón citrato, acetato, borato, fosfato o carbonato;
 - 15
 - opcionalmente un agente conservante, preferiblemente un parabeno o una mezcla de parabenos, más preferiblemente una mezcla de metilparabeno y propilparabeno;
 - 20
 - opcionalmente entre el 5% (p/v) y el 60% (p/v) de un alcohol de azúcar elegido de entre el grupo formado por maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y sus mezclas; preferiblemente una mezcla de maltitol y sorbitol con una relación ponderal maltitol:sorbitol comprendida aproximadamente entre 30:1 y 45:1.
 - 25
 - opcionalmente un agente edulcorante que se elige de entre el grupo formado por sacarina sódica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, neohesperidina, taumatina y mezclas de los anteriores;
 - opcionalmente entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v) de cloruro sódico;
 - opcionalmente un saborizante; y
 - 30
 - agua.

Uso de la composición

La composición líquida de la sal de ibuprofeno con lisina según la presente invención permanece estable a lo largo del tiempo, sin observarse precipitación alguna del principio activo, incluso a concentraciones elevadas del

35

mismo, de hasta el 51% (p/v) (o 30% expresado como ibuprofeno ácido equivalente), de manera que éste permanece en solución y distribuido de forma uniforme. Por ello, esta composición es particularmente útil como un preparado listo para su uso, que permite una dosificación variable, adecuada para adaptarla al peso corporal de cada

5 paciente.

Así, por ejemplo, para una concentración determinada del principio activo en la composición, resulta trivial administrar un volumen adecuado para proporcionar el peso requerido del fármaco. Con este fin, la composición puede dispensarse en frascos provistos de un dispositivo adecuado para medir un volumen

10 determinado, por ejemplo, una jeringa, un recipiente dosificador o un gotero.

Además, la combinación de los dos viscosizantes, juntamente con los cosolventes y, eventualmente, otros componentes de la composición, por ejemplo, alcoholes de azúcar y edulcorantes, resulta particularmente efectiva para enmascarar el sabor desagradablemente amargo del ibuprofeno lisinato, por lo que la presente

15 composición resulta también atractiva desde el punto de vista organoléptico para el paciente, incluido el paciente pediátrico.

La composición desarrollada, que contiene ibuprofeno en forma de su sal con lisina, permite una absorción muy rápida del principio activo y, por lo tanto, un rápido abordaje terapéutico de las enfermedades o estados patológicos susceptibles

20 de ser tratados con ibuprofeno, particularmente, aquéllos que cursan con dolor, fiebre y/o inflamación. Los pacientes susceptibles de ser tratados con la composición de la invención son todos aquéllos aquejados de dichas enfermedades o estados patológicos y, muy en particular, los pacientes pediátricos.

En el contexto de la presente invención, el paciente pediátrico abarca

25 los niños desde los 3 meses hasta los 12 años de edad, aproximadamente.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la composición de la invención para su uso para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre.

O formulado de otro modo, otro aspecto de la invención es el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el

30 tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre.

O formulado aún de otro modo, otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre en un paciente necesitado de ello, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención.

Una realización preferida de la invención se refiere a dicho uso o método de tratamiento en el paciente pediátrico.

La dosis de principio activo administrada podrá variar según la indicación concreta y la gravedad de la afectación así como, particularmente en el
5 paciente pediátrico, en función del peso corporal.

Así, para pacientes pediátricos la dosis diaria recomendada de ibuprofeno es generalmente de entre 20 y 30 mg por kg de peso corporal, repartida en tres o cuatro dosis individuales.

Orientativamente, la dosificación recomendada de ibuprofeno en adultos
10 suele variar entre 800 mg y 1800 mg al día, repartidos en tres dosis, y se recomienda no exceder los 2400 mg diarios.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos para ilustrar la presente invención, pero que no deben entenderse como limitantes de la misma.
15

Ejemplos

Ejemplo 1.- Composición acuosa de ibuprofeno lisina al 4%

Se prepararon 100 mL de composición utilizando los componentes y las cantidades que se detallan en la siguiente tabla:

20

TABLA 1

COMPONENTE	% (p/v)
Ibuprofeno lisina	6,8
Propilenglicol (PG)	1
Polietilenglicol (PEG-400)	6
Goma xantana	0,2
Povidona	1,5
Maltitol	50
Sorbitol	2
Sucralosa	0,4
Sacarina	0,1

COMPONENTE	% (p/v)
Cloruro sódico	0,5
Metilparabeno	0,20
Propilparabeno	0,02
Dihidrógeno fosfato de sodio	1,4%
Hidrógeno fosfato de sodio	2,6%
Aroma de piña	1,00
Agua Purificada	c.s.p. 100,00 mL

c.s.p. = cantidad suficiente para

Para la preparación de la composición, en primer lugar se solubilizaron la goma xantana y la povidona en 20 mL de agua. Una vez disueltos, sobre la solución anterior, se mezclaron consecutivamente el maltitol, el sorbitol, el regulador del pH (dihidrógeno fosfato de sodio e hidrógeno fosfato de sodio) y el cloruro sódico bajo 5 agitación constante hasta disolución. Se añadió a continuación el ibuprofeno lisinato, previamente disuelto en una mezcla conteniendo PG y PEG-400 en 20 mL de agua purificada.

Posteriormente se incorporaron el resto de componentes, esto es, la 10 sucralosa y la sacarina, que habían sido previamente disueltas en 4 mL de agua purificada, el metilparabeno, el propilparabeno, y el saborizante, y finalmente se añadió agua hasta el volumen final de 100 mL.

La composición obtenida era una solución transparente, de color amarillo pálido debido principalmente a la presencia de la PVP en la fórmula.

15

Ejemplo 2.- Composición acuosa de ibuprofeno lisina al 10%

Se prepararon 100 mL de composición utilizando los componentes y las cantidades que se detallan en la siguiente tabla:

TABLA 2

COMPONENTE	% (p/v)
Ibuprofeno lisina	17,1
Propilenglicol (PG)	3

COMPONENTE	% (p/v)
Polietilenglicol (PEG-400)	6
Goma xantana	0,2
Povidona	2
Maltitol	50
Sorbitol	2
Sucralosa	0,4
Sacarina	0,1
Taumatina	0,001
Cloruro sódico	0,5
Metilparabeno	0,20
Propilparabeno	0,02
Tetraborato de sodio (bórax)	0,06%
Ácido bórico	0,84%
Aroma de piña	1,00
Agua Purificada	c.s.p. 100,00 mL

La composición se preparó de forma sustancialmente análoga a la descrita en el Ejemplo 1, y también se obtuvo una solución transparente de color amarillo pálido.

5

Ejemplo 3.- Composición acuosa de ibuprofeno lisina al 2%

Se prepararon 100 ml de composición (Ejemplo 3A) utilizando los componentes y las cantidades que se detallan en la siguiente tabla:

TABLA 3

COMPONENTE	% (p/v)
Ibuprofeno lisina	3,41
Propilenglicol (PG)	2

COMPONENTE	% (p/v)
Polietilenglicol (PEG-400)	5
Goma xantana	0,2
Povidona	2
Maltitol	40
Sorbitol	1,5
Sucralosa	0,3
Sacarina	0,05
Taumatina	0,001
Cloruro sódico	0,7
Metilparabeno	0,15
Ácido cítrico	0,01
Citrato sódico	0,3
Propilparabeno	0,08
Aroma de naranja	0,1
Agua Purificada	c.s.p. 100,00 mL

La composición se preparó de forma sustancialmente análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se obtuvo una solución transparente, de color amarillo pálido.

- Se prepararon otras soluciones con la misma composición, pero substituyendo la povidona por HPMC (0,3% p/v, Ejemplo 3B) o por carbopol 974 (0,2% p/v, Ejemplo 3C). En ambos casos, se obtuvo una solución coloidal, opaca, de color blanquecino.

Ejemplo 4.- Estabilidad de las composiciones

- Se preparó una composición que contenía los mismos componentes que se detallan en la Tabla 3, pero sin añadir ningún viscosizante (Ejemplo comparativo 1), o bien añadiendo solamente goma xantana (Ejemplo comparativo 2), o solamente povidona, pero no goma xantana (Ejemplo comparativo 3).

En todos los casos, las composiciones obtenidas eran soluciones transparentes y límpidas. Se estudió comparativamente la estabilidad de la composición del Ejemplo 3A y las de los Ejemplos comparativos 1, 2 y 3. Para ello, se almacenaron las composiciones durante 15 días a temperatura ambiente y se observó la apariencia de las composiciones transcurrido dicho período. El resultado de dichas observaciones se resume en la tabla 4.

TABLA 4

Composiciones	Viscosizante		Observaciones
	<u>Goma xantana</u>	<u>PVP</u>	
Comparativo 1	No	No	Inestabilidad del principio activo que da lugar a agregados
Comparativo 2	Sí	No	Aparición de cristales en forma de agujas, buena viscosidad
Comparativo 3	No	Sí	Solución transparente, insuficiente viscosidad
3A	Sí	Sí	Solución transparente y de buena viscosidad

Se observa que con la combinación de goma xantana y povidona se obtiene una composición óptima, de viscosidad adecuada, totalmente transparente y límpida y que permanece estable, manteniendo dichas propiedades a lo largo del tiempo.

Se hicieron también ensayos de estabilidad de las composiciones de los Ejemplos 3B y 3C y se comprobó que también permanecían estables, sin detectarse la formación de agregados, precipitados ni cristales del principio activo.

Ejemplo 5.- Composición acuosa de ibuprofeno lisina al 2%

Se prepararon 100 ml de composición los componentes y las cantidades que se detallan en la siguiente tabla:

TABLA 5

COMPONENTE	% (p/v)
Ibuprofeno lisina	3,41
Glicerina	5,0
Goma xantana	0,2

COMPONENTE	% (p/v)
Povidona	2
Maltitol	20
Sorbitol	1,5
Sucralosa	0,3
Sacarina	0,025
Taumatina	0,001
Cloruro sódico	0,5
Metilparabeno	0,15
Ácido cítrico	0,01
Citrato sódico	0,3
Propilparabeno	0,08
Aroma de naranja	0,05
Agente enmascarante	0,01
Agua Purificada	c.s.p. 100,00 mL

La composición se preparó de forma sustancialmente análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se obtuvo una solución transparente, de color amarillo pálido.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica acuosa para administración oral caracterizada porque comprende:
- 5 – sal de ibuprofeno con lisina en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 30% (p/v), expresada como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida;
 - un sistema viscosizante que comprende goma xantana y un segundo agente elegido de entre el grupo formado por povidona, hipromelosa y carbómeros;
 - 10 – un poliol seleccionado de entre el grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, en una proporción comprendida entre 1% (p/v) y 10% (p/v); y
 - un agente regulador del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 5,5 y 8.
- 15
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de ibuprofeno con lisina está en una proporción del 2% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida.
- 20
- 3.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de ibuprofeno con lisina está en una proporción del 4% (p/v), expresado como porcentaje equivalente de ibuprofeno en forma ácida.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque
- 25 la goma xantana está en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 2% (p/v).
- 5.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el segundo agente viscosizante es povidona.
- 30
- 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la povidona está en una proporción comprendida entre 0,5% (p/v) y 8% (p/v).
- 7.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el segundo agente viscosizante es hipromelosa.

35

- 8.- Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque la hipromelosa está en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 5% (p/v).
- 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el segundo agente viscosizante es un carbómero.
- 10.- Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el carbómero está en una proporción comprendida entre 0,05% (p/v) y 4% (p/v).
- 11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque se utiliza una mezcla de propilenglicol y polietilenglicol, en donde la relación ponderal propilenglicol:polietilenglicol está comprendida entre 0,5:1 y 1:5.
- 12.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el poliol es glicerina.
- 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el pH se ajusta a un valor comprendido entre 6,0 y 7,5.
- 14.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque comprende además un alcohol de azúcar que se elige de entre el grupo formado por maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y sus mezclas.
- 15.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque comprende además un edulcorante que se elige de entre el grupo formado por sacarina sódica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, neohesperidina, taumatina y sus mezclas.
- 16.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque comprende además cloruro sódico en una proporción comprendida entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v).
- 17.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso para el tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre.

18.- Composición según la reivindicación 17, para uso para el tratamiento de un paciente pediátrico.



- ②① N.º solicitud: 201800085
②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.04.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	WO 2007135262 A2 (NORBROOK LABORATORIES LIMITED) 29/11/2007, Página 3, líneas 13-16, reivindicaciones.	1-6, 12, 13, 16-18 14-15
Y	ES 2347754 A1 (LABORATORIOS DE APLICACIONES FARMACODINÁMICAS, S.A.) 03/11/2009, página 3, líneas 18-29, Tablas 2-5.	14-15
X Y	US 20080260837 A1 (NAMBURI, R.R. et al.) 23/10/2008, párrafos [0020]-[0024]; ejemplos 1, 4.	1-10, 12, 13, 16-18 11, 14, 15
Y	WO 2018053423 A1 (INNOVAZONE LABS LLC) 22/03/2018, Página 7, líneas 1-6; ejemplo 1.	11, 14, 15
A	WO 03047502 A1 (SANTOS, M.J. et al.) 12/06/2003, página 3, líneas 8-18.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.08.2018

Examinador
M. Novoa Sanjurjo

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/58 (2017.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, INTERNET