

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 888**

21 Número de solicitud: 201100684

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**15.06.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.02.2013**

71 Solicitantes:

**FARMALIDER, S.A. (100.0%)  
ARAGONESES, 15  
28100 ALCOBENDAS (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ MENÉNDEZ , Nuria;  
MUÑOZ RUIZ , Ángel;  
MARTÍNEZ-ALZAMORA , Fernando;  
GÓMEZ CALVO, Antonia y  
JIMÉNEZ REDONDO , Ana**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ PEREZ, Jesús**

54 Título: **FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE DEXKETOPROFENO E INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES Y USO DE LA MISMA.**

57 Resumen:

Forma farmacéutica de liberación modificada de dexketoprofeno e inhibidor de la bomba de protones y uso de la misma.

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende una combinación de dexketoprofeno y un inhibidor de la bomba de protones. La composición de dexketoprofeno presenta una liberación modificada formada por múltiples partículas, que se caracteriza por contener una fracción de dexketoprofeno de liberación rápida, que consigue un efecto analgésico rápido, y una fracción de liberación prolongada, que permite mantener niveles terapéuticos del fármaco durante 24 horas. Este perfil de liberación resulta idóneo para conseguir un efecto analgésico rápido y, al mismo tiempo un efecto prolongado que permite una pauta de administración de una sola toma diaria. La presencia del inhibidor de la bomba de protones permite reducir los efectos secundarios gastrointestinales inducidos por el dexketoprofeno.

ES 2 394 888 A1

**DESCRIPCIÓN**

**FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE  
DEXKETOPROFENO E INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES Y USO  
DE LA MISMA**

5

**Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica sólida de liberación modificada de dexketoprofeno e inhibidor de la bomba de protones, para la prevención y/o tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada y con efecto gastroprotector.

10

**Estado de la técnica anterior**

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs en español, NSAIDs en inglés) constituyen un valioso grupo de fármacos utilizados ampliamente por su acción analgésica, antitérmica y antiinflamatoria. El principal mecanismo de acción para todos los fármacos AINEs es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la actividad de la enzima precursora, la ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H sintasa.

15

El dexketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que ha demostrado en numerosos estudios clínicos una gran eficacia en el tratamiento del dolor. En España se comercializan diversas especialidades farmacéuticas que contienen dexketoprofeno como principio activo en forma de su sal con trometamina, bajo los nombres comerciales de Adolquir<sup>®</sup>, Enantyum<sup>®</sup>, Ketesse<sup>®</sup> y Quiralam<sup>®</sup>, y que están indicadas para el tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada. Las formas comercializadas para la administración oral son comprimidos, soluciones orales y granulados para solución oral. En todos los casos, se trata de formulaciones dirigidas a conseguir un efecto analgésico rápido, alrededor de los 30 minutos después de la administración, mientras que la duración de dicho efecto se sitúa entre 4 y 6 horas. Según estas características, la pauta terapéutica recomendada es de una dosis de 12,5 mg cada 4 o 6 horas, o bien una dosis de 25 mg cada 8

20

25

30

horas, siempre hasta una dosis máxima de 75 mg, es decir que el fármaco debe tomarse de 3 a 6 veces al día.

Es bien sabido que en cualquier tratamiento farmacológico es importante que los pacientes utilicen correctamente los fármacos prescritos y se atengan exactamente a la posología de administración recomendada, para conseguir un aprovechamiento óptimo de las cualidades terapéuticas del fármaco y asegurar el mayor margen de seguridad posible. Sin embargo, es un problema reconocido el frecuente no-cumplimiento de los pacientes, con el consiguiente fracaso terapéutico. Se han identificado diferentes factores que favorecen este no-cumplimiento, entre ellos cabe destacar la frecuencia de la administración, de modo que la administración de un medicamento a intervalos frecuentes hace más difícil el seguimiento terapéutico. Así pues, son deseables las formas farmacéuticas que permiten la administración del medicamento preferentemente una sola vez al día, posología óptima para asegurar el mayor cumplimiento terapéutico.

Las formulaciones denominadas de liberación prolongada consiguen una liberación sostenida del fármaco durante un periodo de tiempo extendido, aumentando así la eficiencia del tratamiento, ya que se consiguen mantener niveles terapéuticos del fármaco en sangre durante períodos más largos de tiempo, y son una herramienta muy eficaz para conseguir un mayor cumplimiento terapéutico, al disminuir la frecuencia de la administración del fármaco.

En el estado de la técnica se han descrito formulaciones de ketoprofeno y dexketoprofeno de liberación modificada.

En la solicitud de patente WO-A-00/64432 se describen microgránulos de ketoprofeno de liberación prolongada que consisten en núcleos que contienen el principio activo, recubiertos por una capa de polímeros del tipo acrílico y metacrílico que permiten la liberación controlada del fármaco. En concreto se utiliza una mezcla de los polímeros conocidos comercialmente como Eudragit<sup>®</sup> RL-30D y Eudragit<sup>®</sup> RS-30D, en unas proporciones de 90:10.

En la solicitud de patente WO-A-00/64433 también se describen microgránulos de ketoprofeno de liberación prolongada en los que los

polímeros mencionados, Eudragit® RL-30D y Eudragit® RS-30D, se emplean en cantidades sustancialmente iguales.

En la solicitud de patente china CN-A-101756939 se describen formulaciones de dexketoprofeno de liberación prolongada en forma de  
5 gránulos recubiertos con los polímeros acrílicos Eudragit® RS-30D y Eudragit® RL30D.

Dichas composiciones tienen el inconveniente de no incluir una fracción de principio activo de liberación inmediata para conseguir un efecto analgésico rápido.

10 También se han descrito soluciones técnicas de formulaciones de AINEs de liberación modificada, en las cuales se combinan dos fracciones del producto: una de liberación inmediata, y otra de liberación prolongada.

Por ejemplo, en la solicitud de patente china CN-A-1260172 se describen diversos tipos de formulaciones con dexketoprofeno, entre ellas  
15 formulaciones orales en forma de cápsulas o comprimidos que comprenden una mezcla de gránulos de dexketoprofeno de liberación inmediata y otros gránulos de liberación prolongada obtenidos ambos mediante un procedimiento de granulación. Los gránulos de liberación prolongada contienen goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, y ácido esteárico como excipientes controladores de  
20 la liberación del principio activo.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2004/024128 se describen composiciones farmacéuticas destinadas a una liberación modificada del ketoprofeno, que consisten en una mezcla de pellets matriciales no recubiertos para la liberación inmediata del ketoprofeno y pellets matriciales  
25 recubiertos con copolímeros acrílicos y metacrílicos (Eudragit® RL-30D y Eudragit® RS-30D) para regular la liberación prolongada del principio activo. Este tipo de composiciones consiguen mantener niveles terapéuticamente efectivos de ketoprofeno en los pacientes durante 12 horas y son indicadas para ser administradas dos veces al día.

30 En el marco del desarrollo de composiciones multiparticuladas de liberación modificada de AINEs, la solicitud de patente internacional WO-A-99/12524 describe formulaciones de liberación modificada de lornoxicam, apropiadas para la administración de una única dosis diaria, que también

comprende dos fracciones: una primera fracción formada por pellets matriciales de liberación rápida del principio activo y una segunda fracción formada por pellets recubiertos con el copolímero acrílico y metacrílico Eudragit® NE-30D y con hidroxipropilmetilcelulosa, que liberan el principio activo de forma  
5 prolongada.

En las solicitudes de patente internacionales WO-A-95/01781 y WO-A-2009/023030 se describen formulaciones de liberación modificada de ibuprofeno en forma de comprimidos de doble capa: una de liberación inmediata y otra de liberación prolongada.

10 En el marco del desarrollo de comprimidos multicapa de AINEs, en la solicitud de patente internacional WO-A-2010/138441 se describen comprimidos bi-capa de naproxeno, donde una de las capas es de liberación inmediata, y la otra está formulada con ceras para lograr una liberación prolongada.

15 En la solicitud de patente internacional WO-A-94/06416 se describen comprimidos de ketoprofeno consistentes en tres capas: una de liberación inmediata, una segunda capa superpuesta a la primera que comprende hidroxipropilmetilcelulosa para conseguir una liberación lenta, y una  
20 tercera capa en forma de barrera de baja permeabilidad que incluye polímeros, adyuvantes y plastificantes. Entre los polímeros se describen derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxipropilcelulosa.

Otra solución técnica para combinar fracciones de AINE de liberación rápida y prolongada es la que se detalla en la solicitud de patente WO-A-92/00730, donde se describen cápsulas de ketoprofeno que  
25 comprenden 3 o 4 subunidades en forma de pequeños comprimidos que tienen diferentes características de liberación.

En la solicitud de patente Europea EP-A-0212747 se describen partículas de ibuprofeno, que se componen de un núcleo central con una parte del principio activo en forma de gránulos obtenidos por compactación y molido  
30 del ibuprofeno, un primer recubrimiento entérico, un segundo recubrimiento de liberación sostenida que contiene el polímero Eudragit® E-30D, y un tercer recubrimiento con el resto del principio activo de liberación rápida. Esta composición combina una fracción de liberación rápida del producto activo con

una fracción de liberación lenta en una sola partícula. La capa entérica no se disuelve en el estómago, de manera que la fracción de liberación prolongada no se libera hasta que el producto llega al intestino.

5 Son especialmente deseables las formulaciones de liberación modificada en las cuales una parte del principio activo se libera de forma inmediata para conseguir un efecto analgésico rápido, mientras que el resto del principio activo se libera de forma retardada, prolongando el efecto terapéutico durante más tiempo. Son también preferidas las formulaciones que incluyen múltiples unidades, o multiparticuladas, ya que tras su administración se  
10 distribuyen libremente en el tracto gastrointestinal, evitándose de este modo concentraciones locales altas que podrían dar lugar a irritación de la mucosa gastrointestinal.

Sin embargo, la administración de AINEs va asociada a efectos secundarios gastrointestinales, como dolor abdominal o dispepsia, así como  
15 úlceras peptídicas y sus complicaciones, tales como hemorragias y perforaciones. Se conocen algunos fármacos útiles para prevenir dichos efectos secundarios en pacientes que toman AINEs, principalmente los denominados fármacos inhibidores de la bomba de protones. Estos fármacos provocan una reducción de la secreción de ácido gástrico, mediante la  
20 inhibición del sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, más conocido como bomba de protones, por ello resultan efectivos para prevenir las úlceras peptídicas originadas por los AINEs.

En el estado de la técnica se han descrito composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un AINE y un inhibidor de  
25 la bomba de protones, por ejemplo, los medicamentos Axorid<sup>®</sup> o Keithon<sup>®</sup> que comprenden una combinación de ketoprofeno y omeprazol.

Subiste pues la necesidad de disponer de una composición alternativa de dexketoprofeno de liberación modificada combinada con una  
30 composición de un inhibidor de la bomba de protones, que por un lado tenga un efecto analgésico rápido para el alivio del dolor, proporcione un efecto prolongado que permita la administración de una sola toma al día, simplificando los procesos de dosificación, y reduzca los efectos secundarios gastrointestinales.

### **Objeto de la invención**

El objeto de la invención es una forma farmacéutica de liberación modificada que comprende una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno y una composición multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones.

Forma parte también del objeto de la invención, el uso de dicha forma farmacéutica para la manufactura de un medicamento para el tratamiento por vía oral de dolor, inflamación, fiebre y/o otras dolencias aliviadas por dexketoprofeno y la prevención de efectos gastrointestinales adversos.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra el perfil de liberación *in vitro* de dexketoprofeno a partir de la composición preparada en el Ejemplo 1 y determinado según las condiciones descritas en el mismo. En abscisas se representa el tiempo en minutos y en ordenadas el porcentaje de dexketoprofeno disuelto.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación *in vitro* del dexketoprofeno a partir de la composición preparada en el Ejemplo 2 y determinado según las condiciones descritas en el mismo. En abscisas se representa el tiempo en minutos y en ordenadas el porcentaje de dexketoprofeno disuelto.

La Figura 3 muestra el perfil de liberación *in vitro* del dexketoprofeno a partir de la composición preparada en el Ejemplo 3 y determinado según las condiciones descritas en el mismo. En abscisas se representa el tiempo en minutos y en ordenadas el porcentaje de dexketoprofeno disuelto.

La Figura 4 muestra el perfil de liberación *in vitro* del dexketoprofeno a partir de la composición preparada en el Ejemplo 4 y determinado según las condiciones descritas en el mismo. En abscisas se representa el tiempo en minutos y en ordenadas el porcentaje de dexketoprofeno disuelto.

### **30 Descripción detallada de la invención**

El objeto de la invención es una forma farmacéutica de liberación modificada que comprende:

A) una composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y

5 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

a) un núcleo activo que comprende dexketoprofeno o una sal del mismo,

10

b) una capa reguladora de la liberación que comprende un polímero insoluble en agua, y

en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, o alternativamente comprende dexketoprofeno sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets que se mezclan con los pellets de liberación prolongada, y

15

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones.

20

Los autores de la presente invención han desarrollado una forma farmacéutica que combina una composición farmacéutica multiparticulada de dexketoprofeno de liberación modificada y una composición multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones. La composición de dexketoprofeno se caracteriza porque una parte sustancial del dexketoprofeno total se libera entre 30 y 60 minutos, con lo que se consigue un efecto analgésico rápido, mientras que el resto de dexketoprofeno se libera de forma prolongada para mantener niveles terapéuticos durante 24 horas, lo que permite la administración de una sola toma al día. Con la combinación del inhibidor de la bomba de protones y el dexketoprofeno de liberación modificada en una sola forma farmacéutica, se consigue así mismo una mayor eficacia en el tratamiento, ya que facilita el cumplimiento terapéutico en pacientes con antecedentes de úlceras de estómago o duodeno o en aquellos con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

25

30

A) Composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno

En el contexto de la invención, la composición farmacéutica multiparticulada de dexketoprofeno está formada por múltiples unidades, como por ejemplo, pellets, minicomprimidos, gránulos, polvos, o mezclas de las anteriores.

Se entienden por pellets partículas esféricas o esferoidales con un tamaño de partícula que habitualmente está comprendido entre 0,1 mm y 2 mm, que contienen el principio activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los minicomprimidos son comprimidos de pequeñas dimensiones, cuyo tamaño generalmente está comprendido entre 0,1 mm y 5 mm.

Los gránulos consisten en partículas de polvo que se han agregado, opcionalmente con uno o más excipientes adecuados, para formar una partícula de mayor tamaño que habitualmente tiene un diámetro comprendido entre 0,5 mm y 4 mm.

El término "polvos" se refiere a un producto en forma pulverulenta.

Preferiblemente las múltiples unidades se seleccionan entre el grupo formado por pellets, gránulos, polvos, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida las múltiples unidades consisten en pellets.

En otra realización preferida las múltiples unidades son una combinación de pellets, una combinación de pellets y polvos, o una combinación de polvos y gránulos, más preferiblemente una combinación de pellets y gránulos.

Las composiciones farmacéuticas de liberación modificada, como la de la presente invención, se caracterizan porque liberan el fármaco en el momento o lugar escogidos con el fin de lograr objetivos terapéuticos difíciles de conseguir con las formas convencionales o para hacer más cómodo el tratamiento.

La composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno de la presente invención comprende una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación prolongada.

La fracción de liberación inmediata se caracteriza porque sustancialmente todo el dexketoprofeno de dicha fracción se libera inmediatamente al llegar al estómago, lo que permite conseguir rápidamente niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos del fármaco y producir un efecto analgésico rápido.

La fracción de liberación prolongada se caracteriza porque el dexketoprofeno se libera gradualmente en función del tiempo transcurrido desde la administración, lo que le permite ser absorbido durante un tiempo más prolongado que cuando se administra con una forma farmacéutica convencional.

La fracción de liberación prolongada de la presente invención está constituida por una multitud de pellets provistos de un recubrimiento polimérico que regula la liberación del fármaco. En una realización de la invención, esta fracción está formada por un solo tipo de pellets de composición sustancialmente idéntica, de manera que el principio activo se libera de forma sostenida según un determinado perfil de liberación.

Alternativamente, en otra realización de la invención, la fracción de liberación prolongada comprende al menos dos tipos de pellets, preferiblemente dos. Cada uno de estos pellets presenta una diferente composición de su capa polimérica reguladora, de manera que el principio activo se libera de forma secuencial o pulsátil, en al menos dos pulsos, preferiblemente dos, que se presentan varias horas después de la administración, según al menos dos, preferiblemente dos perfiles de liberación distintos.

En el contexto de la invención el término "liberación prolongada" se considera intercambiable con los términos "liberación extendida" y "liberación sostenida", según la definición de la United States Pharmacopeia (USP).

Con la composición de la invención se consigue una liberación de forma prolongada para mantener niveles terapéuticos durante 24 horas, lo que permite la administración de una sola toma al día.

### El principio activo

El dexketoprofeno, o ácido (S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, es un fármaco que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y que presenta una potente acción antiinflamatoria y analgésica. El dexketoprofeno es el enantiómero (S) del ketoprofeno.

5 El ketoprofeno, o ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico, es un compuesto que contiene un carbono asimétrico o centro quiral, de manera que el ketoprofeno consiste en realidad en una mezcla racémica, es decir, una mezcla al 50% de sus dos enantiómeros (S) y (R).

La preparación del ketoprofeno se describe en la solicitud de  
10 patente francesa FR-A-1546478, y la separación de los dos enantiómeros se describe en el artículo de Rendic *et al.*, *Chimia* 1975; 29: 170-72.

El dexketoprofeno también puede prepararse mediante síntesis enantioselectiva, según se describe en el artículo de Comisso *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.*, 1980, 110: 123.

15 En esta invención el término dexketoprofeno se entiende en forma amplia e incluye al principio activo y a sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales con aminas como trometamina, arginina o lisina. Preferiblemente, el dexketoprofeno empleado en esta invención es la sal con trometamina, también denominado trometamol, que habitualmente se  
20 denomina dexketoprofeno trometamol.

En la composición de la invención el dexketoprofeno se encuentra repartido en dos fracciones: una de liberación inmediata y una de liberación prolongada.

25 El dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación inmediata constituye entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 40% en peso del dexketoprofeno total.

El dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación prolongada constituye entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 60% y el 85% en peso del dexketoprofeno total.

30 En una realización preferida, el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación inmediata constituye entre el 30% y el 35% en peso del dexketoprofeno total y el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación prolongada constituye entre el 65% y el 70% en peso del dexketoprofeno total.

En otra realización preferida, el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación inmediata constituye entre el 22% y el 28% en peso del dexketoprofeno total y el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación prolongada constituye entre el 72% y el 78% en peso del dexketoprofeno total.

5 En otra realización preferida, el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación inmediata constituye entre el 15% y el 18% en peso del dexketoprofeno total y el dexketoprofeno contenido en la fracción de liberación prolongada constituye entre el 80% y el 85% en peso del dexketoprofeno total.

#### 10 Fracción de liberación prolongada

La fracción de liberación prolongada del principio activo está en forma de una pluralidad de pellets que comprenden:

a) un núcleo activo que comprende dexketoprofeno o una sal del mismo, y

15 b) una capa reguladora de la liberación que comprende un polímero insoluble en agua.

El núcleo activo que contiene el dexketoprofeno de liberación prolongada puede consistir en un núcleo inerte esférico o esferoidal, recubierto con dexketoprofeno y al menos una sustancia aglutinante, o bien puede  
20 consistir en pellets de tipo matricial, de manera que en este caso el dexketoprofeno está distribuido sustancialmente de forma uniforme en el pellet.

#### *Pellets con núcleo inerte*

En una realización preferida, el núcleo activo de los pellets de  
25 liberación prolongada comprende un núcleo inerte recubierto por una capa de principio activo; más preferiblemente el núcleo activo consiste esencialmente de un núcleo inerte recubierto por una capa de principio activo.

El núcleo inerte está constituido por cualquiera de los materiales conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo, la sacarosa, el  
30 almidón, la celulosa microcristalina, o mezclas de los anteriores. Preferiblemente, en la presente invención los núcleos inertes se seleccionan entre el grupo formado por sacarosa y celulosa microcristalina. Habitualmente los núcleos de sacarosa incluyen también almidón como componente auxiliar.

El principio activo se deposita sobre los núcleos inertes, mediante técnicas bien conocidas en la tecnología farmacéutica, como los descritos por ejemplo en el manual M. E. Aulton, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, Elsevier, Madrid, 2004 [ISBN: 84-8174-728-9]. Por ejemplo, la deposición del principio activo se puede efectuar mediante la pulverización de los núcleos inertes en un lecho fluido o rotatorio con una solución o suspensión acuosa y/o alcohólica del principio activo combinado con un agente auxiliar o excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sustancia aglutinante. Entre las sustancias aglutinantes se pueden mencionar, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Preferiblemente se emplea polivinilpirrolidona o HPMC.

Las características técnicas y físico-químicas de los excipientes farmacéuticamente aceptables, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

En el contexto de la invención, se entiende por excipiente farmacéuticamente aceptable una sustancia que es inerte en el sentido de que no tiene efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser añadido a un principio activo con el propósito de hacer posible la preparación de una forma farmacéutica con unas propiedades técnicas aceptables.

Generalmente el peso de dexketoprofeno contenido en el núcleo activo está comprendido entre el 10% y el 80% en peso sobre el peso del pellet de liberación modificada, preferiblemente entre el 20% y el 50%, y el peso del núcleo inerte representa entre el 20% y el 85% en peso sobre el peso de dicho pellet, preferiblemente entre el 35% y el 75%.

### 30 *Pellets matriciales*

En otra realización preferida, el núcleo activo de los pellets es matricial. En este tipo de pellets el principio activo no está confinado en una

capa exterior depositada sobre un núcleo inerte, sino que está distribuido sustancialmente de forma homogénea en toda la sección del pellet.

Así pues, dicho pellet está formado por una mezcla de principio activo y uno o más excipientes apropiados que es sustancialmente homogénea. Dichos pellets se preparan, por ejemplo, a partir de una mezcla acuosa y/o alcohólica que comprende dexketoprofeno y al menos un excipiente adecuado, por extrusión y esferonización, ambos procedimientos también bien conocidos en el ámbito de la tecnología farmacéutica, descritos por ejemplo en Aulton *op.cit.*

Los pellets así obtenidos se pueden secar en un lecho fluido. Preferiblemente, los pellets de tipo matricial presentes en las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención, comprenden dexketoprofeno, un agente diluyente y un agente aglutinante. Entre los agentes diluyentes se pueden mencionar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, carbonato potásico, dextrosa. El agente diluyente es preferiblemente celulosa microcristalina y el agente aglutinante es preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.

Generalmente el peso de dexketoprofeno contenido en el pellet matricial está comprendido entre el 10% y el 80% en peso sobre el peso del pellet de liberación modificada, preferentemente entre el 20% el y 60% del pellet de liberación modificada.

#### *Capa reguladora de la liberación del principio activo*

La capa reguladora de la liberación del principio activo se aplica sobre el núcleo que contiene el dexketoprofeno, bien esté constituido por un núcleo inerte o por una estructura matricial. Dicha capa comprende un polímero insoluble en agua.

En el contexto de la invención se entiende por polímero insoluble un polímero que es sustancialmente insoluble en agua, es decir, un polímero prácticamente insoluble en agua, y como tal se encuentran definidos en los manuales de excipientes farmacéuticos.

Entre los polímeros insolubles en agua adecuados para proporcionar una liberación prolongada del fármaco se encuentran polímeros

de celulosa como, por ejemplo, la etilcelulosa, el acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, valerato de celulosa, acetato propionato de celulosa; copolímeros de esteres acrílicos y metacrílicos como, por ejemplo, Eudragit<sup>®</sup> RL, Eudragit<sup>®</sup> RS, y Eudragit<sup>®</sup> NE; polímeros vinílicos como, por ejemplo, acetato de polivinilo, copolímero de acetato de vinilo y cloruro de vinilo, copolímero de etileno y acetato de vinilo; polímeros de silicona; policarbonatos; poliestireno; poliésteres; polibutadieno, entre otros. Preferiblemente, en la presente invención se usa la etilcelulosa como polímero insoluble en agua.

10 Los pellets recubiertos tienen un contenido de polímero insoluble en agua habitualmente comprendido entre el 2% y el 30% en peso sobre el peso del pellet recubierto con la capa reguladora de la liberación del principio activo, preferiblemente entre el 5% y el 25%, y más preferiblemente entre el 10% y el 20%.

15 En una realización de la invención, la fracción de liberación prolongada está formada por un solo tipo de pellets, todos ellos sustancialmente con el mismo contenido de polímero insoluble en la capa reguladora.

20 En otra realización de la invención, la fracción de liberación prolongada comprende al menos dos tipos de pellets, cada uno de ellos con distinto contenido de polímero insoluble en la capa reguladora con el fin de conseguir una liberación secuencial o pulsátil del principio activo, en al menos dos pulsos. En una realización más preferida la fracción de liberación prolongada consiste en dos tipos de pellets. En este caso, un tipo de pellet tiene un contenido de polímero insoluble comprendido entre el 2% y el 9% en peso sobre el peso del pellet recubierto con la capa reguladora de la liberación del principio activo, preferiblemente entre el 4% y el 8%, y el segundo tipo de pellet tiene un contenido de polímero insoluble comprendido entre el 10% y el 20% en peso sobre el peso del pellet recubierto con la capa reguladora de la liberación del principio activo, preferiblemente entre el 12% y el 15%.

30 Opcionalmente, la capa reguladora de la liberación comprende también otros componentes para modular la velocidad de liberación del principio activo. Dichos componentes adicionales se pueden seleccionar entre

polímeros hidrosolubles como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, o hydroxietilcelulosa; y componentes hidrofóbicos como, por ejemplo, ceras y ácidos grasos. Preferiblemente, el polímero hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa y el  
5 componente hidrofóbico es un ácido graso.

En el contexto de la invención se entiende por ceras los compuestos que son propiamente ceras, esto es, típicamente esteres de ácidos de cadena larga y alcoholes de cadena larga, y también compuestos asimilados a ceras como, por ejemplo, alcoholes grasos, mono-, di- y  
10 triglicéridos, y ceras derivadas del petróleo. Así entre las ceras apropiadas se pueden mencionar, por ejemplo, cera de carnauba, cera de abeja, cera microcristalina, cera de parafina, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerina, y polietilenglicol de peso molecular superior a  
15 3000.

En el contexto de la invención se entiende por ácido graso un ácido carboxílico que tiene una cadena de átomos de carbono lineal o ramificada, saturada o insaturada. La longitud de la cadena es igual o superior a 4 átomos de carbono, preferiblemente entre 12 y 22 átomos de carbono.

Opcionalmente, la capa reguladora puede contener también otros excipientes apropiados, seleccionados, por ejemplo, entre agentes aglutinantes; plastificantes, como por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, sebacato de tributilo, butirato de glicerina, o esteres del ácido cítrico como, por ejemplo, citrato de trietilo o  
25 citrato de tributilo; tensioactivos como, por ejemplo, lauril sulfato sódico, esteres de sorbitán y ácidos grasos, o esteres polioxietilenados de sorbitan y ácidos grasos; antiadherentes como, por ejemplo, estearatos metálicos, calcita, fosfato cálcico insoluble en agua, sílice coloidal, dióxido de titanio, sulfato de bario, o talco; y lubricantes como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de  
30 calcio, palmitoestearato de glicerina, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, talco o behenato de glicerina.

En una realización preferida, la capa reguladora de la liberación comprende una combinación de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

En otra realización preferida, la capa reguladora de la liberación comprende una combinación de etilcelulosa y un ácido graso. Preferiblemente el ácido graso se selecciona del grupo formado por ácido láurico, mirístico, palmítico, esteárico y behénico, más preferiblemente el ácido graso es ácido esteárico.

#### *Capa entérica*

Los pellets de liberación prolongada comprenden opcionalmente una capa entérica adicional.

10 La capa entérica comprende un polímero entérico y opcionalmente un agente plastificante.

El polímero entérico se puede seleccionar del grupo formado por goma laca, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, polímeros metacrílicos como, por ejemplo, Eudragit<sup>®</sup> S100, Eudragit<sup>®</sup> L30D o Eudragit<sup>®</sup> L100, o una mezcla de los anteriores. Preferiblemente, el polímero entérico es Eudragit<sup>®</sup> L30D.

Esta capa entérica evita que el núcleo se disgregue en el medio ácido del estómago, de manera que el principio activo no se libera hasta llegar al intestino. Como agente plastificante puede utilizarse cualquiera de los mencionados anteriormente, preferiblemente se emplea citrato de trietilo.

Opcionalmente, la capa entérica puede contener también otros excipientes apropiados, elegidos por ejemplo, entre sustancias aglutinantes, tensioactivos, o lubricantes.

La capa entérica puede estar situada entre la capa de principio activo y la capa reguladora de la liberación del mismo, o bien puede estar superpuesta a la capa reguladora, o bien puede aplicarse como una única capa en combinación con la capa reguladora sobre la capa de principio activo.

En una realización preferida la capa entérica está situada entre la capa de principio activo y la capa reguladora de la liberación del mismo.

30 En otra realización preferida la capa entérica se encuentra superpuesta a la capa reguladora.

En otra realización preferida la capa entérica se aplica sobre la capa de principio activo conjuntamente con la capa reguladora aplicando una

combinación de polímero insoluble en agua, polímero entérico y uno o más excipientes. De esta forma se obtiene una capa entérico-reguladora.

#### Fracción de liberación inmediata

5 En una realización de la invención, la fracción de dexketoprofeno que se libera de forma inmediata está sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets separados físicamente de los pellets de liberación prolongada, que se mezclan con el pellet de liberación prolongada descrito anteriormente.

Los gránulos que comprenden dexketoprofeno pueden prepararse  
10 de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia como los descritos en el manual de tecnología farmacéutica Remington The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472]. Así, se pueden preparar, por ejemplo, por granulación en seco, o granulación en húmedo, empleando para ello los  
15 excipientes habituales. Preferiblemente se emplean celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado como excipientes para la granulación.

Los polvos o gránulos que constituyen la fracción de liberación inmediata del principio activo tienen típicamente un tamaño medio de partícula no superior a 500 micras, preferiblemente no superior a 250 micras, y aún más  
20 preferiblemente no superior a 100 micras.

En otra realización de la invención, la fracción de dexketoprofeno que se libera de forma inmediata está en forma de pellets. Los pellets de liberación inmediata tienen las mismas características que ya se han descrito para el núcleo activo de los pellets de la fracción de liberación prolongada pero, a diferencia de aquéllos, carecen de la capa reguladora de la liberación del  
25 principio activo. De forma análoga a lo descrito anteriormente, los pellets de liberación inmediata pueden ser de tipo matricial, donde el principio activo está distribuido en toda la sección del pellet, o bien pueden estar constituidos por un núcleo inerte sobre el que se aplica el principio activo.

30 En otra realización de la invención, la fracción de dexketoprofeno que se libera de forma inmediata comprende una capa de dexketoprofeno depositada sobre un pellet de liberación prolongada.

La capa de liberación inmediata se puede aplicar directamente sobre la capa de polímero insoluble en agua, o sobre la capa de recubrimiento entérico, en el caso de que el pellet la incluya.

5 Preferiblemente, dicha capa de liberación inmediata comprende además un agente aglutinante, como los mencionados anteriormente. Preferiblemente el agente aglutinante es la polivinilpirrolidona. Dicha capa se aplica sobre los pellets de liberación prolongada, mediante pulverización empleando métodos bien conocidos por el experto en la materia.

#### 10 Capa protectora

El pellet multicapa que constituye la composición objeto de la invención eventualmente puede estar provisto de una cubierta externa que lo proteja de las erosiones durante los procesos de producción y dosificación. Dicha cubierta externa comprende una sustancia filmógena como, por ejemplo, 15 hidroxipropilmetilcelulosa; un plastificante como, por ejemplo, polietilenglicol, y, eventualmente, pigmentos.

Para obtener dicha capa protectora se pueden emplear productos comerciales como Opadry<sup>®</sup>, Advantia<sup>®</sup>, Kollicoat<sup>®</sup>, Sepifilm<sup>®</sup> o Aquarius<sup>®</sup> 20 comercializados por las compañías Colorcon, ISP, Basf, Sepic, o Aqualon, respectivamente.

En una realización de esta invención, la fracción de liberación prolongada está constituida por un solo tipo de pellets, todos ellos sustancialmente con la misma composición.

En otra realización de la invención, la fracción de liberación 25 prolongada comprende al menos dos tipos de pellets, cada uno de ellos con una composición diferente de la capa reguladora de la liberación del principio activo.

#### 30 B) Composición multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones contenidos en la forma farmacéutica de esta invención se refieren, como es conocido por el experto en la materia, a cualquier fármaco con actividad inhibidora del sistema enzimático

hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa, también denominada H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa o bomba de protones. En particular, los inhibidores de la bomba de protones adecuados para ser utilizados en esta invención se seleccionan entre el grupo formado por: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, y lansoprazol.

- 5 En el contexto de esta invención, todos ellos, se entienden en forma amplia e incluyen también sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como sus posibles formas enantioméricas, también opcionalmente en forma de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

El omeprazol es la denominación común por la que se conoce el  
10 producto 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol y puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud patente europea EP-A-0005129.

El esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol y puede prepararse, por ejemplo, por resolución de los enantiómeros del omeprazol,  
15 como se describe en el artículo Erlandsson *et al*, J. Chromatogr., 1990, 533: 305. En la solicitud de patente internacional WO-A-94/27988 se describe la preparación de las sales de sodio, magnesio, litio, potasio y calcio de esomeprazol.

El pantoprazol, o 5-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-  
20 piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente europea EP-A-0166287.

El rabeprazol, o 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-  
piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente europea EP-A-  
25 0268956.

El lansoprazol, o 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-  
piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente europea EP-A-0174726.

Preferiblemente se emplea omeprazol o esomeprazol, más  
30 preferiblemente se emplea esomeprazol, y aun más preferiblemente esomeprazol magnésico dihidrato.

Es bien conocido que los inhibidores de la bomba de protones son susceptibles de degradarse rápidamente en las condiciones de elevada acidez

del estómago. Es por ello que la composición multiparticulada del inhibidor de la bomba de protones contenida en la forma farmacéutica de la invención tiene una protección entérica, gastrorresistente, que la protege del contacto del pH ácido del estómago y permite que el inhibidor de la bomba de protones no se libere hasta que llega al intestino, donde el pH es menos ácido y donde se produce una rápida absorción del producto.

En el contexto de la presente invención, la composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente del inhibidor de la bomba de protones está formada por pellets gastrorresistentes.

Dichos pellets pueden prepararse según métodos ya conocidos por el experto en la materia, que habitualmente comprenden preparar núcleos matriciales del inhibidor de la bomba de protones y al menos un agente diluyente, o alternativamente recubrir núcleos inertes con el inhibidor de la bomba de protones. Opcionalmente dichos núcleos pueden incluir un agente alcalino para preservar de la degradación el inhibidor de la bomba de protones. Además dichos núcleos pueden estar recubiertos opcionalmente por una primera película protectora, sobre la cual se aplica la capa gastrorresistente, según se ha descrito extensamente en el estado de la técnica.

Así por ejemplo, la solicitud de patente europea EP-A-0247983 describe la preparación de pellets matriciales de omeprazol, tales como los del Ejemplo 5 por ejemplo, donde se prepara un pellet matricial de omeprazol, mediante un proceso de extrusión-esferonización empleando lactosa, hidroxipropilcelulosa y sílice coloidal como agentes diluyentes, que se mezclan con una solución de omeprazol, lauril sulfato sódico, fosfato monosódico y fosfato disódico en agua, sobre los pellets resultantes se aplica una primera capa polimérica protectora constituida por HPMC, y sobre ésta se aplica la capa entérica constituida por Eudragit® L100 y alcohol estearílico.

También en la solicitud de patente WO-A-94/27988 se describe la preparación de un pellet de esomeprazol magnésico, mediante extrusión-esferonización del principio activo juntamente con lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y fosfato disódico; a dichos pellets se les aplica un primer recubrimiento con HPMC, y a

continuación se les aplica el recubrimiento entérico con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol cetílico.

Así mismo, en el Ejemplo 14 de la solicitud de patente europea EP-A-0723436, se describen unos pellets de omeprazol magnésico con recubrimiento entérico, preparados mediante el recubrimiento de núcleos inertes de sacarosa con una solución acuosa de omeprazol magnésico con HPMC; a continuación, se recubren los pellets aplicando una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa, talco y estearato magnésico, y finalmente se les aplica la capa entérica que contiene un copolímero del ácido metacrílico, citrato de trietilo, mono- y diglicéridos y polisorbato 80.

En una realización preferida, los pellets gastrorresistentes del inhibidor de la bomba de protones son matriciales.

Dichos pellets matriciales preferiblemente comprenden: el principio activo, que preferiblemente es esomeprazol magnésico; uno o más diluyentes de grado farmacéutico como, por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, sacarosa, o fosfato dicálcico dihidrato; eventualmente un disgregante como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio o croscarmelosa; y una sustancia alcalina inorgánica como, por ejemplo, un bicarbonato, carbonato, o fosfato de un metal alcalino o alcalinotérreo, o una sal alcalina orgánica como, por ejemplo, metilglucamina. Eventualmente dicho pellet matricial está recubierto con una película protectora de, por ejemplo, HPMC, para proteger el núcleo del recubrimiento orgánico gastrorresistente que cubre el pellet.

Una forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%,  
y
- 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente

entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 78% o entre el 80% y el 85%,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

- 5
- a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,
  - b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa, y

10 en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

15 En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

20 En una realización preferida la composición multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo matricial.

Otra forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 25
- 1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%, y
  - 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 30
- 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 80% o entre el 80% y el 85%,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

- c) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,
- 5 d) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido graso, y

en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, y

10 B) una composición farmacéutica multiparticulada gastroresistente de esomeprazol.

En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

15 En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

En una realización preferida la composición multiparticulada gastroresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo matricial.

20 Otra forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%, y
- 25 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 80% o entre el 80% y el 85%,

30 en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

- a) un núcleo activo matricial que comprende dexketoprofeno trometamol,

- b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa, y

5 en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

10 En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

En una realización preferida la composición multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo matricial.

15 Otra forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%, y
- 20 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 80% o entre el 80% y el 85%,

25 en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

a) un núcleo activo matricial que comprende dexketoprofeno trometamol,

b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido

30 graso, y

en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

5 En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

En una realización preferida la composición multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo matricial.

10 Otra forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el

15 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%, y

2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 80% o entre el 80% y el 85%,

!0 en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,

!5 b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa, y

en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos,

!0 en donde la fracción de liberación prolongada comprende dos tipos de pellets con un contenido diferente de polímero insoluble en la capa reguladora de la liberación del principio activo, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

5 En una realización preferida la composición multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo matricial.

Otra forma farmacéutica particularmente preferida comprende:

10 A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

1) una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 15% y el 18% o entre el 22% y el 28% o entre el 30% y el 35%, y

15 2) una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total, preferiblemente entre el 65% y el 70% o entre el 72% y el 80% o entre el 80% y el 85%,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

20 a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,

b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido graso, y

25 en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos,

en donde la fracción de liberación prolongada comprende dos tipos de pellets con un contenido diferente de polímero insoluble en la capa reguladora de la liberación del principio activo, y

30 B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

En otra realización preferida dicha composición comprende una capa entérica en los pellets de liberación prolongada de dexketoprofeno.

En otra realización preferida, el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato.

En una realización preferida la composición multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol comprende pellets con un núcleo activo  
5 matricial.

### Formas farmacéuticas

La forma farmacéutica objeto de la invención es una forma sólida, que se presenta preferiblemente en forma de cápsulas de gelatina dura o de  
10 comprimidos.

En una realización preferida, la forma farmacéutica es una cápsula de gelatina.

En este caso, los pellets multicapa que comprenden la capa de liberación inmediata y la fracción de liberación prolongada de dexketoprofeno,  
15 juntamente con los pellets multicapa que comprende el inhibidor de la bomba de protones, se encapsulan en cápsulas de gelatina, obteniéndose así cápsulas de liberación modificada de dexketoprofeno e inhibidor de la bomba de protones.

Alternativamente se pueden encapsular en cápsulas de gelatina  
20 los pellets con la fracción de liberación prolongada de dexketoprofeno y los gránulos, polvos o pellets de dexketoprofeno que constituyen la fracción de liberación inmediata, juntamente con los pellets del inhibidor de la bomba de protones.

En otra realización preferida, la forma farmacéutica es un  
25 comprimido.

En este caso los pellets de liberación modificada (inmediata + prolongada) o bien los pellets de liberación prolongada en combinación con gránulos, polvos o pellets de dexketoprofeno de liberación inmediata, y los pellets del inhibidor de la bomba de protones, se comprimen conjuntamente  
30 con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, hidrógenofosfato cálcico, estearato magnésico, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, ácido esteárico, y combinaciones de los mismos. Este

tipo de comprimidos, formados por múltiples pellets, reciben el nombre de MUPS (*Multiple Pellets Unit System*), y para su preparación puede emplearse la metodología descrita, por ejemplo, en las solicitudes de patente internaciones WO-A-2007/138606 o WO-A-2008/047320.

5                   La composición multiparticulada se dosifica de modo que cada cápsula o cada comprimido contienen la dosis establecida de dexketoprofeno y de inhibidor de la bomba de protones para poder mantener los niveles terapéuticos de ambos principios activos en plasma.

10                   Preferiblemente, las cápsulas o comprimidos que forman parte del objeto de la invención contienen entre 10 mg y 50 mg de inhibidor de la bomba de protones y entre 20 mg y 250 mg de dexketoprofeno, preferiblemente entre 30 mg y 150 mg de dexketoprofeno, más preferiblemente entre 40 mg y 100 mg, aún más preferiblemente, entre 45 mg y 80 mg de dexketoprofeno.

15                   En una realización preferida, el inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol, preferiblemente como esomeprazol magnésico dihidrato.

                    En una realización especialmente preferida, las cápsulas o comprimidos contienen 75 mg de dexketoprofeno y 20 mg de esomeprazol.

                    En otra realización especialmente preferida, las cápsulas o comprimidos contienen 75 mg de dexketoprofeno y 40 mg de esomeprazol.

20                   En otra realización especialmente preferida, las cápsulas o comprimidos contienen 50 mg de dexketoprofeno y 20 mg de esomeprazol.

                    En otra realización especialmente preferida, las cápsulas o comprimidos contienen 50 mg de dexketoprofeno y 40 mg de esomeprazol.

25                   Los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que la forma farmacéutica de la invención produce un efecto analgésico rápido para el alivio del dolor, proporciona un efecto prolongado que permite la administración de una sola toma al día, simplificando así los procesos de dosificación, y previene los efectos gastrointestinales adversos inducidos por el AINE.

30                   Forma parte también del objeto de la invención, el uso de dicha forma farmacéutica para el tratamiento por vía oral de dolor, inflamación, fiebre y/o otras dolencias aliviadas por dexketoprofeno, en pacientes con riesgo de padecer efectos gastrointestinales adversos asociados al uso de AINEs, como

son pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o duodenales, o, pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

5 Por ello, la forma farmacéutica objeto de la invención es adecuada para la prevención y/o tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea o dolor odontológico, así como para el tratamiento de los síntomas de la artritis reumatoide, síntomas de la osteoartritis y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o duodenales, o, pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

10 Forma parte también del objeto de la invención el uso de dicha forma farmacéutica para la manufactura de un medicamento para el tratamiento por vía oral de dolor, inflamación, fiebre, síntomas de la artritis reumatoide, síntomas de la osteoartritis y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o duodenales, o, pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

15 Forma parte también del objeto de la invención una forma farmacéutica según se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento por vía oral de dolor, inflamación, fiebre, síntomas de la artritis reumatoide, síntomas de la osteoartritis y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o duodenales, o, pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de ilustrar la invención, no para limitarla.

25

Ejemplo 1: Cápsulas con una combinación de una composición multiparticulada de liberación modificada dexketoprofeno y pellets matriciales gastrorresistentes de esomeprazol

*Preparación de la composición multiparticulada de dexketoprofeno*

30

Se preparó una composición multiparticulada de dexketoprofeno de liberación modificada, constituida por pellets multicapa de liberación prolongada de dexketoprofeno que incluían una capa con la fracción de liberación inmediata. Dichos pellets tenían la siguiente estructura:

<b>Capa</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad (g)</b>
<b>Núcleo</b>		
	Núcleos inertes de sacarosa	207,05
	Dexketoprofeno trometamol	123,00
	Povidona K-30	12,30
<b>Capa reguladora</b>		
	Etilcelulosa	63,09
	HPMC	11,90
<b>Capa de liberación inmediata</b>		
	Dexketoprofeno trometamol	61,50
	Povidona K-30	6,15
<b>Capa externa</b>		
	Opadry®	10,00
<b>Lubricación externa</b>		
	Talco	5,00

Sobre 720 ml de agua desionizada se añadieron 160 ml de etanol. En continua agitación y lentamente se añadieron sobre la mezcla anterior 123 g de dexketoprofeno trometamol hasta total disolución. A continuación y en continua agitación se añadieron 720 ml adicionales de agua desionizada y, una vez obtenida homogeneidad se añadieron y disolvieron lentamente 12,3 g de povidona K30. La suspensión de povidona/dexketoprofeno se aplicó sobre 207.05 g de núcleos inertes de sacarosa en un secador de lecho fluido. La suspensión de povidona/dexketoprofeno se dosificó a razón de 1 ml/min, la temperatura de entrada del aire era de 65° C y el producto se mantuvo a la

temperatura de 35° C. La presión de pulverización fue de 1-2 bares. Estas condiciones se mantuvieron en cada una de las aplicaciones posteriores.

Una vez se secó la primera capa de dexketoprofeno/povidona, se procedió a la aplicación de la capa reguladora, mediante la aplicación de una  
5 solución 60% en peso preparada con los 63,09 g de etilcelulosa y los 11,90 g de HMPC en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano.

Después de secarse la capa reguladora, se procedió a la aplicación de la segunda de dexketoprofeno/povidona, mediante la aplicación de una suspensión preparada a partir de 6,15 g de Povidona K-30, 720 ml de  
10 agua desionizada, 80 ml de etanol y 61,5 g de dexketoprofeno trometamol.

Una vez se secó la segunda capa de dexketoprofeno/povidona, se procedió a la aplicación de una capa protectora de Opadry® mediante la dosificación de una suspensión de 10,0 g de Opadry® en 57 g de agua desionizada.

15 Después de aplicar todas las capas, los pellets se sometieron a un secado a una temperatura de 60° C durante 1 hora. Finalmente, los pellets secos se lubricaron con talco en cantidad equivalente al 1% en peso con respecto al resto de la formulación.

Los pellets obtenidos en este ejemplo contenían 369 mg de  
20 dexketoprofeno trometamol por gramo.

Dichos pellets se sometieron a un ensayo *in vitro* para medir el perfil de liberación del dexketoprofeno a lo largo de un período de 24 horas. Para ello se utilizó un equipo provisto de un agitador con palas como el descrito en la European Pharmacopoeia 6.8, con una velocidad de rotación de 100 rpm  
25 y empleando 900 ml de medio de disolución. Durante las 2 primeras horas se utilizó una solución de HCl 0,1 N, y a partir de la segunda hora, una solución tamponada de pH 6,8, para simular más efectivamente las condiciones del tránsito a través del sistema digestivo. La cantidad de principio activo liberada en cada caso después de un tiempo determinado se determinó por  
30 espectrofotometría UV a 260 nm.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla, y se representan gráficamente en la Figura 1.

<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>% de dexketoprofeno liberado</b>
15	14
30	24
60	30
120	39
240	50
360	59
480	66
720	76
1080	88
1440	97

*Preparación de pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol.*

Se prepararon pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol por extrusión-esferonización con la siguiente estructura:

5

<b>Capa</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad (g)</b>
<b>Núcleo</b>		
	Celulosa microcristalina	41,5
	Almidón	62,6
	Fosfato dicálcico dihidratado	6,3
	Esomeprazol magnésico dihidrato	339,6
	Povidona K-30	15,6
<b>Capa entérica</b>		
	Eudragit® L30D	31,3
	Citrato de trietilo	3,1

Se mezclaron 41,5 g de celulosa microcristalina, 62,6 g de almidón, 339,6 mg de esomeprazol magnésico dihidrato y 6,3 g de fosfato dicálcico dihidrato y a la mezcla se le añadió una solución acuosa de 15,6 g de povidona K-30, en un recipiente con agitación. La mezcla resultante se sometió a un proceso de extrusión para producir partículas cilíndricas de 1 mm de diámetro y 1 mm o más de longitud, las cuales se sometieron a continuación a un proceso de esferonización por tratamiento durante 3 min a 500 rpm. Los gránulos resultantes se secaron a 40-50°C durante 10 horas.

Sobre los pellets obtenidos, se aplicó la capa entérica, para lo cual se preparó una suspensión con 31,3 g de Eudragit® L30D y 3,1 g de citrato de trietilo en 50 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta obtener una suspensión homogénea. Esta suspensión se pulverizó sobre los pellets obtenidos previamente.

Los pellets obtenidos en este ejemplo contenían 679,2 mg de esomeprazol magnésico dihidrato por gramo.

#### *Preparación de las cápsulas*

Se incluyeron en una cápsula de gelatina dura 300 mg de pellets multicapa de dexketoprofeno de liberación prolongada, correspondientes a 110,7 mg de dexketoprofeno trometamol, equivalentes a 75 mg de dexketoprofeno, con un 33,3% en forma de liberación inmediata y un 66,7% de liberación prolongada, juntamente con 63,9 mg de pellets gastrorresistentes de esomeprazol, correspondientes a 43,4 mg de esomeprazol magnésico dihidrato y equivalentes a 20 mg de esomeprazol.

Ejemplo 2: Cápsulas con una combinación de una composición multiparticulada de liberación modificada dexketoprofeno que comprende pellets con una capa entérica, y pellets matriciales gastrorresistentes de esomeprazol

#### *Preparación de la composición multiparticulada de dexketoprofeno*

Se prepararon pellets multicapa de liberación modificada de dexketoprofeno que incluían una fracción de liberación prolongada, una capa

entérica depositada sobre dicha capa, y una fracción de liberación inmediata. Dichos pellets tenían la siguiente estructura:

<b>Capa</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad (g)</b>
<b>Núcleo</b>		
	Núcleos inertes de celulosa microcristalina	207,05
	Dexketoprofeno trometamol	123,00
	Povidona K-30	12,30
<b>Capa reguladora</b>		
	Etilcelulosa	63,09
	Ácido esteárico	11,90
<b>Capa entérica</b>		
	Eudragit® L30D	26,08
	Citrato de trietilo	1,30
<b>Capa de liberación inmediata</b>		
	Dexketoprofeno trometamol	61,50
	Povidona K-30	6,15
<b>Capa externa</b>		
	Opadry®	10,00
<b>Lubricación externa</b>		
	Talco	5,00

5 En primer lugar, se procedió según un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 para preparar el pellet multicapa de dexketoprofeno con la

capa reguladora, pero utilizando núcleos inertes de celulosa microcristalina, en lugar de núcleos inertes de sacarosa y ácido esteárico en lugar de HPMC en la capa reguladora.

5 A continuación se aplicó una capa entérica, para lo cual se preparó una suspensión con 26,08 g de Eudragit® L30D y 1,30 g de citrato de trietilo en 50 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta obtener una suspensión homogénea. Esta suspensión se pulverizó sobre los pellets, obtenidos tras el secado de la capa reguladora obtenida en el Ejemplo 1.

10 Después de secarse la capa entérica, se procedió a la aplicación de la segunda capa de dexketoprofeno/povidona, mediante la pulverización de una suspensión preparada con 6,15 g de Povidona K-30 y 61,5 g de dexketoprofeno trometamol en una mezcla de agua desionizada/etanol 90/10.

15 Una vez se secó la segunda capa de dexketoprofeno/povidona, se procedió a la aplicación de una capa protectora de Opadry® mediante la dosificación de una suspensión de 10 g de Opadry® en 57 g de agua desionizada.

20 Después de aplicar todas las capas, los pellets se sometieron a un secado a una temperatura de 60° C durante 1 hora. Finalmente, los pellets secos se lubricaron con talco en cantidad equivalente al 0,9% en peso con respecto al resto de la formulación.

Los pellets obtenidos en este ejemplo contenían 349,8 mg de dexketoprofeno trometamol por gramo.

25 Dichos pellets se sometieron a un ensayo *in vitro* para medir el perfil de liberación del dexketoprofeno a lo largo de un período de 24 horas, utilizando las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1, y se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente tabla, y que se representan gráficamente en la Figura 2.

<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>% de dexketoprofeno liberado</b>
15	18
30	25
60	32

90	32
120	33
240	41
360	47
480	51
600	58
720	67
960	78
1200	86
1440	98

*Preparación de pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol.*

Se prepararon pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol por extrusión-esferonización según el mismo procedimiento descrito en el  
5 Ejemplo 1.

*Preparación de las cápsulas*

Se incluyeron en una cápsula de gelatina dura 316,57 mg de pellets multicapa de dexketoprofeno de liberación modificada, correspondientes  
10 a 110,7 mg de dexketoprofeno trometamol y equivalentes a 75 mg de dexketoprofeno, con un 33,3% en forma de liberación inmediata y un 66,7% de liberación prolongada, juntamente con 63,9 mg de pellets gastroresistentes de esomeprazol, correspondientes a 43,4 mg de esomeprazol magnésico dihidrato y equivalentes a 20 mg de esomeprazol.

15

Ejemplo 3: Cápsulas con una combinación de una composición multiparticulada de liberación modificada dexketoprofeno que comprende pellets de liberación prolongada combinados con dexketoprofeno en gránulos, y pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol con película protectora

20

*Preparación de la composición multiparticulada de dexketoprofeno*

Se prepararon pellets matriciales de liberación prolongada de dexketoprofeno y se combinaron con principio activo en forma granulada como fracción de liberación inmediata. Dichos pellets tenían la siguiente estructura:

Capa	Componente	Cantidad (g)
<b>Núcleo</b>		
	Celulosa microcristalina	153,24
	Dexketoprofeno trometamol	282,73
	HPMC	38,31
<b>Capa reguladora</b>		
	Etilcelulosa	12,18
	HPMC	0,61
<b>Capa externa</b>		
	Opadry®	8,16
<b>Lubricación externa</b>		
	Talco	4,77

5

Se mezclaron 153,24 g de celulosa microcristalina y 282,73 g de dexketoprofeno trometamol y a la mezcla se le añadió una solución acuosa de HPMC preparada con 38,31 g de HPMC en 80 ml de agua desionizada, en un recipiente con agitación. La mezcla resultante se sometió a un proceso de extrusión para producir partículas cilíndricas de 1 mm de diámetro y 1 mm o más de longitud, las cuales se sometieron a continuación a un proceso de esferonización por tratamiento durante 3 minutos a 500 rpm. Los gránulos resultantes se secaron a 40-50 °C durante 10 horas.

Sobre los pellets obtenidos, se aplicó la capa reguladora, mediante la aplicación de una solución al 5% en peso preparada con los 12,18 g de etilcelulosa y los 0,61 g de HPMC en una mezcla 1:1 de metanol y

diclorometano en un secador de lecho fluido. La solución de HPMC/etilcelulosa se dosificó a razón de 1 ml/min, la temperatura de entrada del aire fue de 65° C y el producto se mantuvo a la temperatura de 35° C. La presión de pulverización fue de 15,9 Pa.

5 Después de secarse la capa reguladora, se procedió a la aplicación de una capa protectora de Opadry® mediante la dosificación de una disolución de 8,16 g de Opadry® en 20 g de agua desionizada.

Finalmente, después de aplicar todas las capas, los pellets se sometieron a un secado a una temperatura de 60° C durante 1 hora, y se  
10 lubricaron con talco en cantidad equivalente al 0,95% en peso respecto al peso del pellet matricial.

Por su parte, el granulado de dexketoprofeno correspondiente a la liberación inmediata tenía la siguiente composición:

<b>Componente</b>	<b>Cantidad (g)</b>
Dexketoprofeno trometamol	129,9
Celulosa microcristalina	158,5
Almidón de maíz pregelatinizado	211,6

15

Se mezclaron y amasaron los 129,9 g de dexketoprofeno trometamol, los 158,5 g de celulosa microcristalina y los 211,6 g del almidón de maíz pregelatinizado con agua purificada, para proceder a su posterior secado en lecho fluido y tamizado del granulado seco resultante.

20

Los pellets matriciales de liberación sostenida y los gránulos de liberación inmediata se mezclan en una relación 48:52 en peso. Esta mezcla contenía 406,5 mg de dexketoprofeno trometamol por gramo.

25

Se evaluó el perfil de liberación del dexketoprofeno de la mezcla obtenida de pellets de liberación sostenida y gránulos de liberación inmediata durante un período de 24 horas, en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1, y se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente tabla, y que se representan gráficamente en la Figura 3.

<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>% de dexketoprofeno liberado</b>
15	32
60	37
120	42
240	45
360	50
480	58
600	67
720	79
960	88
1200	96
1440	100

*Preparación de pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol con película protectora.*

- 5 Se prepararon pellets matriciales gastroresistentes de esomeprazol con una película protectora entre el núcleo y la capa entérica, con la siguiente estructura:

<b>Capa</b>	<b>Componente</b>	<b>Cantidad (g)</b>
<b>Núcleo</b>		
	Celulosa microcristalina	36,9
	Lactosa	55,6
	Dihidrogenofosfato potásico	5,6
	Esomeprazol magnésico dihidrato	301,8
	hidroxipropilcelulosa	41,7

Capa protectora		
	HPMC	27,8
Capa entérica		
	Eudragit® L30D	27,8
	Citrato de trietilo	2,8

Se procedió según un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 para preparar el pellet matricial gastroresistente de esomeprazol, pero utilizando en el núcleo lactosa, dihidrogenofosfato potásico y hidroxipropilcelulosa en vez de almidón, fosfato dicálcico dihidrato y povidona K-30.

Además, entre el núcleo y la capa entérica se incluyó una capa protectora intermedia mediante la dosificación de una solución de 27,8 g de HPMC en agua desionizada.

Los pellets así obtenidos contenían 603,6 mg de esomeprazol magnésico dihidrato por gramo.

#### *Preparación de las cápsulas*

Se incluyeron en una cápsula de gelatina dura 272,54 mg de la mezcla de pellets matriciales de liberación sostenida y gránulos de liberación inmediata de dexketoprofeno, correspondientes a 110,7 mg de dexketoprofeno trometamol y equivalentes a 75 mg de dexketoprofeno, con un 33,3% en forma de liberación inmediata y un 66,7% de liberación prolongada, juntamente con 71,9 mg de pellets de gastroresistentes esomeprazol correspondientes a 43,4 mg de esomeprazol magnésico dihidrato y equivalentes a 20 mg de esomeprazol.

Ejemplo 4: Cápsulas con una combinación de una composición multiparticulada de liberación modificada dexketoprofeno que comprende dos tipos de pellets de liberación prolongada combinados con dexketoprofeno en gránulos, y pellets

matriciales gastrorresistentes de esomeprazol con película protectora

*Preparación de la composición multiparticulada de dexketoprofeno*

Se prepararon dos tipos de pellets multicapa para liberar el dexketoprofeno en dos pulsos, aproximadamente a las 8 y a las 16 horas de su administración. Estos pellets se combinaron con una fracción de liberación inmediata constituida por dexketoprofeno en forma granulada.

Los pellets multicapa de liberación a las 8 horas tenían la siguiente estructura:

10

Capa	Componente	Cantidad (g)
<b>Núcleo</b>		
	Núcleos inertes de celulosa microcristalina	148,00
	Dexketoprofeno trometamol	65,00
	HPMC	9,20
<b>Capa reguladora</b>		
	Etilcelulosa	10,00
	Ácido esteárico	3,00
<b>Capa entérica</b>		
	Eudragit® L30D	13,50
	Citrato de trietilo	1,30

Para su elaboración, se utilizó un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 para preparar el pellet multicapa de dexketoprofeno con la capa reguladora y la capa entérica, pero aplicando una suspensión de HPMC/dexketoprofeno, en lugar de povidona/dexketoprofeno sobre los núcleos inertes de celulosa microcristalina, y adaptando convenientemente las

cantidades de disolventes utilizados. Los pellets obtenidos contenían 260 mg de dexketoprofeno trometamol por gramo.

Por su parte, los pellets multicapa de dexketoprofeno de liberación a las 16 horas tenían la siguiente estructura:

5

Capa	Componente	Cantidad (g)
<b>Núcleo</b>		
	Núcleos inertes de celulosa microcristalina	124,00
	Dexketoprofeno trometamol	65,00
	HPMC	8,20
<b>Capa reguladora</b>		
	Etilcelulosa	30,00
	Ácido esteárico	8,00
<b>Capa entérica</b>		
	Eudragit® L30D	13,50
	Citrato de trietilo	1,30

Para su elaboración, se procedió según un método análogo al descrito para los pellets anteriores. Los pellets así obtenidos, contenían igualmente 260 mg de dexketoprofeno trometamol por gramo.

10

Por su parte, el granulado de dexketoprofeno correspondiente a la liberación inmediata tenía la siguiente composición:

Componente	Cantidad (g)
Dexketoprofeno trometamol	129,9
Celulosa microcristalina	158,5

Almidón de maíz pregelatinizado	211,6
---------------------------------	-------

Se mezclaron y amasaron los 129,9 g de dexketoprofeno trometamol, los 158,5 g de celulosa microcristalina y los 211,6 g del almidón de maíz pregelatinizado con agua purificada, para proceder a su posterior secado en lecho fluido y tamizado del granulado seco resultante.

Este granulado contenía igualmente 260 mg de dexketoprofeno trometamol por gramo.

Los dos tipos de pellets multicapa de liberación pulsátil y los gránulos de liberación inmediata se mezclaron a partes iguales en una relación 1:1:1 en peso.

Se evaluó el perfil de liberación del dexketoprofeno de la mezcla obtenida los dos tipos de pellets de liberación pulsátil y gránulos de liberación inmediata durante un período de 24 horas, en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1, y se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente tabla, y que se representan gráficamente en la Figura 4.

<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>% de dexketoprofeno liberado</b>
15	20
30	31
60	33
90	34
120	33
240	33
360	34
480	55
600	65
720	66
960	97
1200	96
1440	98

*Preparación de pellets matriciales gastrorresistentes de esomeprazol con película protectora.*

5 Se prepararon pellets matriciales gastrorresistentes de esomeprazol con una película protectora entre el núcleo y la capa entérica, según el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

*Preparación de las cápsulas*

10 Se incluyeron en una cápsula de gelatina dura 426,0 mg de la mezcla de los dos tipos de pellets multicapa de liberación pulsátil y los gránulos de liberación inmediata de dexketoprofeno, correspondientes a 110,7 mg de dexketoprofeno trometamol, equivalentes a 75 mg de dexketoprofeno, con un 33,3% en forma de liberación inmediata y un 66,7% de liberación prolongada, juntamente con 71,9 mg de pellets de gastrorresistentes esomeprazol  
15 correspondientes a 43,4 mg de esomeprazol magnésico dihidrato y equivalentes a 20 mg de esomeprazol.

## REIVINDICACIONES

1.- Forma farmacéutica de liberación modificada de dexketoprofeno e inhibidor de la bomba de protones, caracterizada porque comprende:

5 A) una composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno caracterizada porque comprende:

I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y

10 II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

a) un núcleo activo que comprende dexketoprofeno o una sal del mismo,

15 b) una capa reguladora de la liberación que comprende un polímero insoluble en agua, y

en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, o alternativamente comprende dexketoprofeno

20 sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets que se mezclan con los pellets de liberación prolongada, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones

25 2.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque en la composición multiparticulada de dexketoprofeno el núcleo activo de los pellets de liberación prolongada comprende un núcleo inerte recubierto por una capa de principio activo.

30 3.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 2, caracterizada porque el núcleo inerte comprende celulosa microcristalina.

4.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 2, caracterizada porque el núcleo inerte comprende sacarosa.

5 5.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque en la composición multiparticulada de dexketoprofeno el núcleo activo de los pellets de liberación prolongada es matricial.

10 6.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque en la composición multiparticulada de dexketoprofeno la capa reguladora de la liberación comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua.

15 7.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 6, caracterizada porque la capa reguladora comprende además hidroxipropilmetilcelulosa.

8.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 6, caracterizada porque la capa reguladora comprende además un ácido graso.

20 9.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la composición multiparticulada de dexketoprofeno comprende una capa entérica adicional.

25 10. Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la fracción de dexketoprofeno de liberación prolongada comprende al menos dos tipos de pellets con distinta composición de la capa reguladora.

30 11.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la fracción de dexketoprofeno de liberación inmediata comprende una capa depositada sobre un pellet de liberación prolongada.

12.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la fracción de dexketoprofeno de liberación inmediata

comprende dexketoprofeno sustancialmente en forma de polvo, gránulos o pellets separados físicamente de los pellets de liberación prolongada.

5 13.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 12, caracterizada porque la fracción de liberación inmediata está en forma de pellets.

14.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el dexketoprofeno está en forma de sal con trometamina.

10 15.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque la composición B) comprende pellets del inhibidor de la bomba de protones, con un núcleo activo matricial.

15 16.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque el inhibidor de la bomba de protones se elige entre el grupo formado por omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.

20 17.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 16, caracterizada porque el inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol.

18. Forma farmacéutica, según la reivindicación 17, caracterizada porque el esomeprazol está en forma de esomeprazol magnésico dihidrato

25 19.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

30 I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y

II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets,

en donde cada uno de los pellets comprende:

- a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,
- b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa, y

en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, y

- B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

20.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:
  - I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y
  - II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets,

en donde cada uno de los pellets comprende:

- a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,
- b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido graso, y

en donde la fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada que comprende dexketoprofeno, y

- B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

21.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 5
- I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y
  - II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets,

10 en donde cada uno de los pellets comprende:

- a) un núcleo activo matricial que comprende dexketoprofeno trometamol,
  - b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con
- 15 hidroxipropilmetilcelulosa, y

en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastroresistente de esomeprazol.

20

22.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 25
- I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y
  - II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets,

30 en donde cada uno de los pellets comprende:

- a) un núcleo activo matricial que comprende dexketoprofeno trometamol,

- b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido graso, y

5 en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos, y

- B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

10 23.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

- 15 I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y  
II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende:

- 20 a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,  
b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa,

25 en donde dicha fracción de liberación prolongada comprende dos tipos de pellets con un contenido diferente de polímero insoluble en la capa reguladora de la liberación del principio activo, y

en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos, y

- 30 B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de esomeprazol.

24.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende:

I. una fracción de liberación inmediata que comprende entre el 15% y el 45% en peso del dexketoprofeno total, y

5 II. una fracción de liberación prolongada que comprende entre el 55% y el 85% en peso del dexketoprofeno total,

en donde la fracción de liberación prolongada es una multitud de pellets,

en donde cada uno de los pellets comprende:

a) un núcleo activo que comprende un núcleo inerte y dexketoprofeno trometamol,

10

b) una capa reguladora de la liberación que comprende etilcelulosa como polímero insoluble en agua en combinación con un ácido graso,

en donde dicha fracción de liberación prolongada comprende dos tipos de

15

pellets con un contenido diferente de polímero insoluble en la capa reguladora de la liberación del principio activo, y

en donde la fracción de liberación inmediata de dexketoprofeno está sustancialmente en forma de polvo o gránulos, y

B) una composición farmacéutica multiparticulada gastrorresistente de

20

25.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizada porque la composición farmacéutica multiparticulada de dexketoprofeno comprende una capa entérica adicional.

25

26.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque es una cápsula.

27.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque es un comprimido.

30

28.- Forma farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque contiene una dosis de dexketoprofeno comprendida entre

45 mg y 80 mg y una dosis de inhibidor de la bomba de protones comprendida entre 10 mg y 50 mg.

5 29.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 28, caracterizada porque el inhibidor de la bomba de protones es esomeprazol.

30.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada porque contiene una dosis de dexketoprofeno de 50 mg y una dosis de esomeprazol de 20 mg.

10

31.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada porque contiene una dosis de dexketoprofeno de 50 mg y una dosis de esomeprazol de 40 mg.

15 32.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada porque contiene una dosis de dexketoprofeno de 75 mg y una dosis de esomeprazol de 20 mg.

20 33.- Forma farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada porque contiene una dosis de dexketoprofeno de 75 mg y una dosis de esomeprazol de 40 mg.

25 34.- Uso de la forma farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento por vía oral de dolor, inflamación, fiebre, síntomas de la artritis reumatoide, síntomas de la osteoartritis y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o duodenales, o, pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.

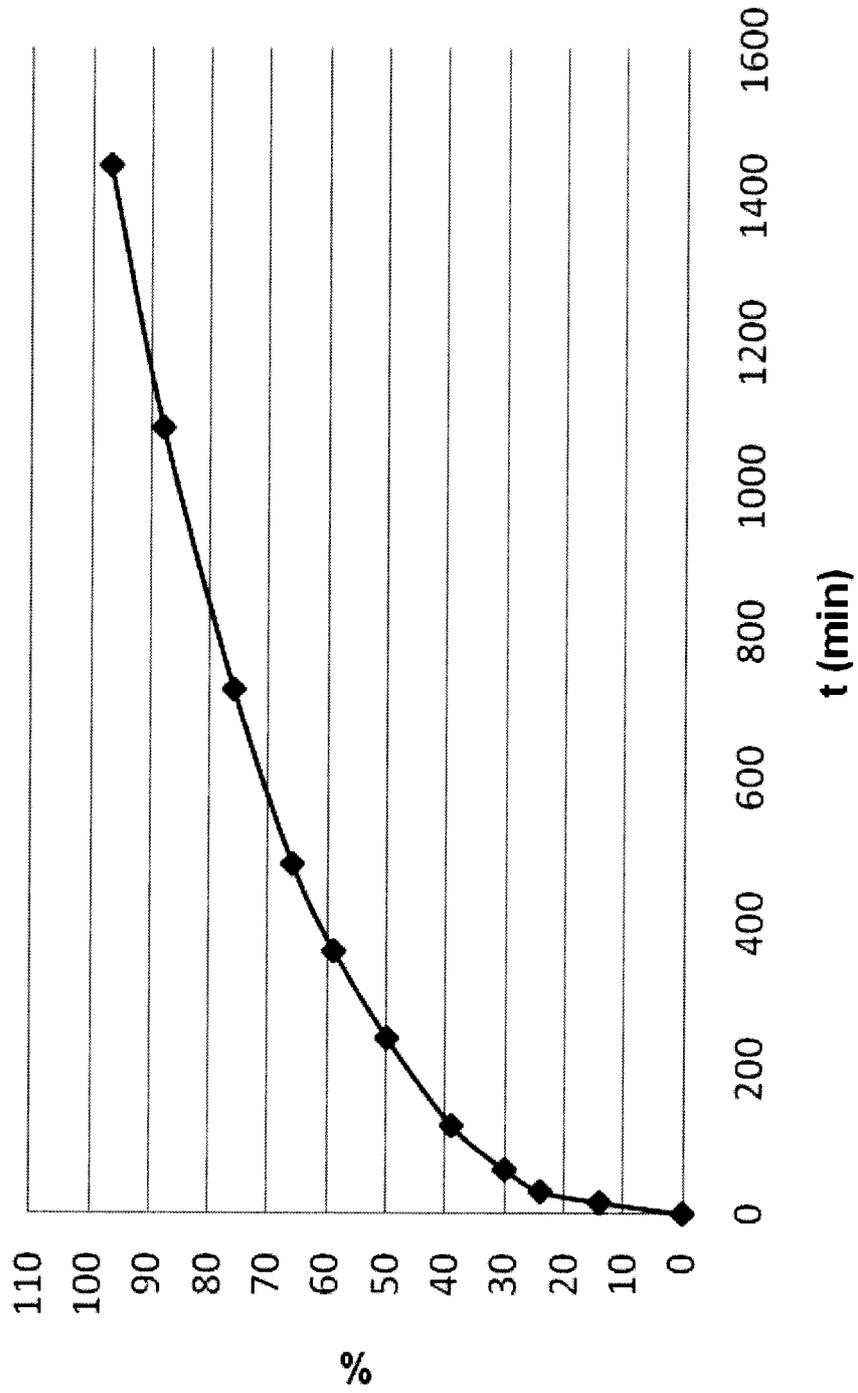


FIGURA 1

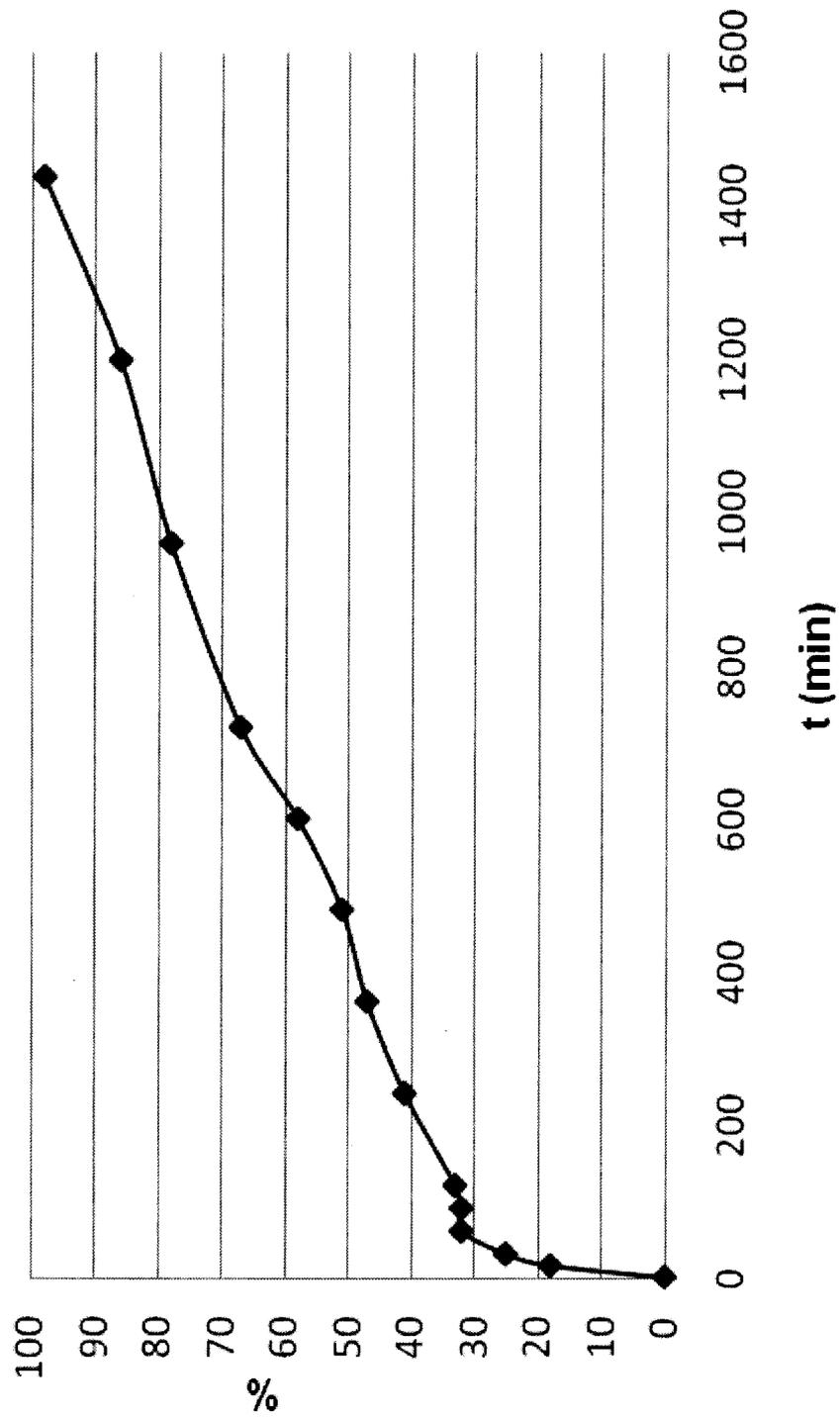


FIGURA 2

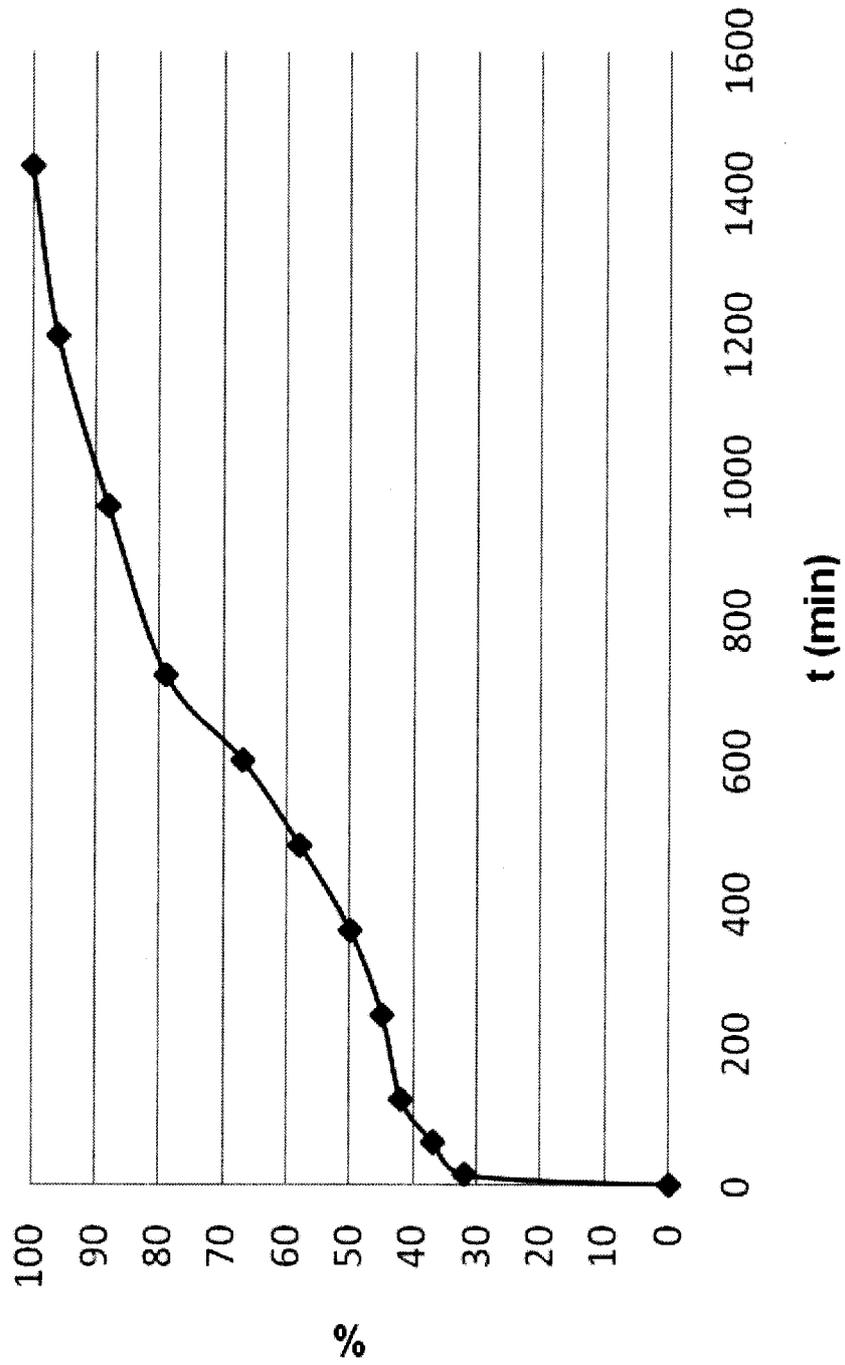


FIGURA 3

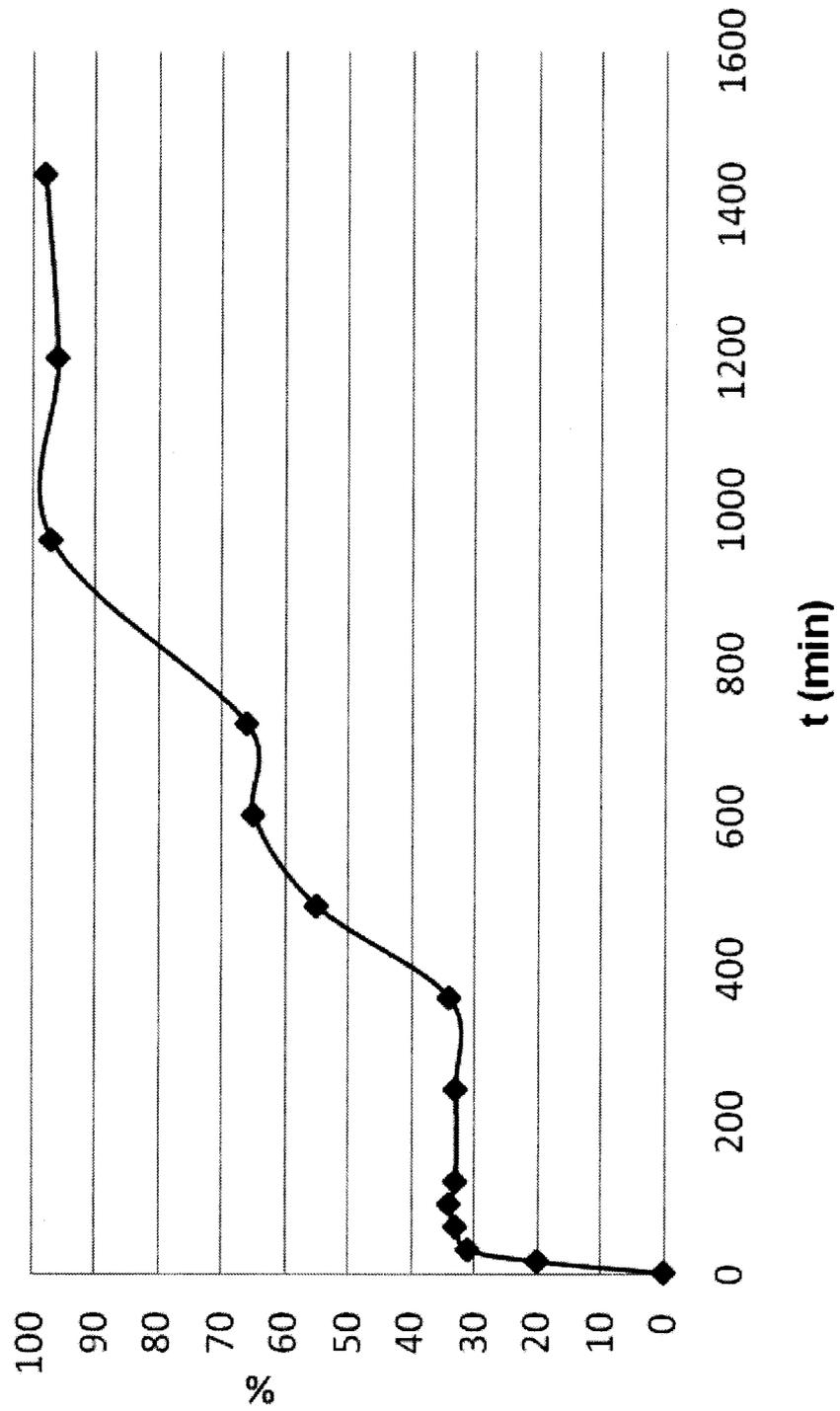


FIGURA 4



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100684

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.06.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 6197347 B1 (JAN STEVE et al.) 06.03.2001, columna 1, líneas 6-14; columna 1, línea 61 – columna 4, línea 38.	1-34
A	WO 2004024128 A2 (LEK PHARMACEUTICALS et al.) 25.03.2004, todo el documento.	1-34
A	CN 101919850 A (BEIJING RUNDEKANG MEDICAL TECHNOLOGY CO.) 22.12.2010, (resumen) [en línea] [recuperado el 11.10.2012]. Recuperado de EPOQUE WPI Database; DW201129, nº acceso 2011-A82027[29].	1-34
A	JP 2005145894 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 09.06.2005, (resumen) [en línea] [recuperado el 11.10.2012]. Recuperado de EPOQUE WPI Database; DW200542, nº acceso 2005-410645[42].	1-34
A	US 2005249811 A1 (PLACHETKA JOHN R) 10.11.2005, ejemplo 7.	1-34
A	US 6599529 B1 (SKINHOEJ ANNETTE et al.) 29.07.2003, reivindicaciones 1,9,16.	1-34

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  
18.10.2012

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/192** (2006.01)

**A61K31/4439** (2006.01)

**A61K9/16** (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, CAS, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.10.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-34	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-34	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 6197347 B1 (JAN STEVE et al.)	06.03.2001
D02	WO 2004024128 A2 (LEK PHARMACEUTICALS et al.)	25.03.2004
D03	CN 101919850 A (BEIJING RUNDEKANG MEDICAL TECHNOLOGY CO.) 22.12.2010 (resumen) [en línea] [recuperado el 04.10.2012]. Recuperado de EPOQUE WPI Database; DW201129, nº acceso 2011-A82027[29].	22.12.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a una forma farmacéutica de liberación modificada de dexketoprofeno e inhibidor de la bomba de protones, caracterizada por que comprende:

A) una composición multiparticulada de liberación modificada de dexketoprofeno que comprende: I) una fracción de liberación inmediata (15-45% en peso del dexketoprofeno total) y II) una fracción de liberación prolongada (55-85% en peso del dexketoprofeno total) que consiste en una multitud de pellets, en donde cada uno de los pellets comprende: a) un núcleo activo con dexketoprofeno y b) una capa reguladora de la liberación que comprende un polímero insoluble en agua; y  
B) una composición multiparticulada gastrorresistente de un inhibidor de la bomba de protones. La fracción de liberación inmediata está formada por una capa depositada sobre el pellet de liberación prolongada o alternativamente comprende dexketoprofeno en forma de polvo, gránulos o pellets mezclados con los pellets de liberación prolongada.

Los documentos D01 y D02 divulgan composiciones farmacéuticas orales para la liberación modificada de ketoprofeno que presentan dos tipos de gránulos, unos recubiertos, que proporcionan una liberación controlada del principio activo, y otros no recubiertos, para la liberación inmediata del mismo (documento D01: columna 4, líneas 22-38; documento D02: ejemplos).

El documento D03 divulga una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende dos tipos de gránulos: unos contienen S-ketoprofeno y otros omeprazol.

No se han encontrado en el estado de la técnica composiciones farmacéuticas para la liberación modificada de dexketoprofeno y un inhibidor de la bomba de protones que presenten las características recogidas en la reivindicación 1 de la solicitud.

A la vista de los documentos citados, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-34 es nuevo e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).