

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 165**

21 Número de solicitud: 201430049

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**20.01.2014**

30 Prioridad:

**25.01.2013 EP 13152687**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**26.09.2014**

71 Solicitantes:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)  
Avda. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**DÍEZ MARTÍN, Ignacio;  
ÚBEDA PÉREZ, Carmen y  
COSTA SUBIRÀ, Josep**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de sal de trometamina del ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico**

57 Resumen:

Composiciones farmacéuticas de sal de trometamina del ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico.

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas de sal de trometamina del ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico; a un procedimiento de fabricación de las mismas y a su uso en el tratamiento de dolor e inflamación.

**ES 2 499 165 A2**

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de sal de trometamina del ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico

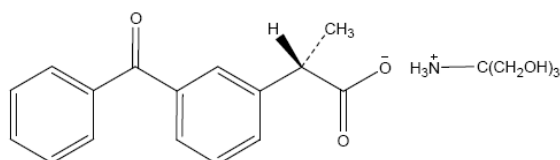
**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas de sal de trometamina del ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico.

**Antecedentes de la invención**

10 El ácido (+)-(S)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, también conocido como dexketoprofeno, es el enantiómero S del ketoprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El dexketoprofeno es también un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene una potente acción analgésica y antipirética, y que provoca una respuesta analgésica más rápida y más potente que el ketoprofeno en su forma racémica.

La sal de trometamina de dexketoprofeno, que también se conoce como dexketoprofeno trometamol, se dio a conocer por primera vez en el documento WO0941332 A1 y tiene la siguiente estructura:



15 Según el documento WO09411332 A1, el dexketoprofeno trometamol presenta alta y rápida solubilidad en agua (>100% p/v), que además es más alta y más rápida que la de cualquier otra sal de dexketoprofeno. Dichas características permiten que se administre el compuesto por vía intramuscular o por vía intravenosa, o como comprimidos altamente solubles que tienen una tasa de disolución muy rápida. Además de la facilidad de administración, el dexketoprofeno trometamol muestra un comienzo de acción analgésica más rápido, una respuesta analgésica potenciada y una duración más larga que el ketoprofeno racémico u otras sales de dexketoprofeno.

20 El documento EP 1739072 A1 da a conocer dos polimorfos de dexketoprofeno trometamol, llamados forma A y forma B. Según el documento EP 1739072 A1, la forma B polimórfica es menos estable que la forma A y se convierte gradual y espontáneamente en la forma A a lo largo de un periodo de varias semanas o meses. Las formulaciones de formas orales sólidas que comprenden dexketoprofeno trometamol forma A, particularmente los comprimidos, se dan a conocer y se obtienen mediante métodos de compresión directa, evitando una etapa de granulación en húmedo que puede afectar a la estabilidad de la forma polimórfica. Además, Blanco *et al.*, *Analytica Chimica Acta*, 567 (2006) 262-268 describen comprimidos obtenidos mediante granulación en un medio acuoso, en donde ambos polimorfos de dexketoprofeno trometamol forma A o forma B, evolucionaron a la forma amorfa, independientemente de la forma cristalina inicial presente.

30 Los presentes inventores han intentado reproducir la preparación de los comprimidos de dexketoprofeno trometamol forma A que contienen excipientes convencionales tales como celulosa microcristalina y lactosa mediante compresión directa, tal como se describe en el documento EP 1739072 A1 y han encontrado sorprendentemente que las composiciones descritas en el documento EP 1739072 A1 son inadecuadas para preparar comprimidos mediante compresión directa, ya que la fluidez de dichas composiciones está gravemente afectada.

35 Según requisitos normativos de Estados Unidos y otros países, por ejemplo los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación ("BPF") de la FDA, cuando se preparan composiciones farmacéuticas que contienen principios activos farmacéuticos para su administración a mamíferos, es necesario producir formas cristalinas, o polimorfos, que sean tan puros y tan estables como sea posible. Las diferencias en las propiedades físicas y químicas de las formas polimórficas de los principios activos farmacéuticos pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para fabricar de manera sistemática sus composiciones farmacéuticas, así como sobre su estabilidad, tasa de disolución y la biodisponibilidad de dichas composiciones farmacéuticas. Como resultado, no es deseable un proceso de fabricación que proporcione composiciones farmacéuticas que contengan formas polimórficas inestables.

40 Por tanto, es altamente deseable desarrollar composiciones farmacéuticas de dexketoprofeno trometamol caracterizadas por tener alta estabilidad química y polimórfica a lo largo del tiempo, buena fluidez y tasa de disolución mejorada, independientemente de la distribución de tamaño de partícula del dexketoprofeno trometamol usado.

**Definiciones**

El término "forma farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una mezcla del principio activo farmacéutico y los componentes no activos o excipientes. Hay varios tipos de formas farmacéuticas, que incluyen formas farmacéuticas líquidas, formas farmacéuticas sólidas y formas farmacéuticas semisólidas, que

también pueden diferenciarse por el método de administración. Las formas farmacéuticas de la composición farmacéutica de la presente invención corresponden a formas farmacéuticas sólidas orales. Preferiblemente, dichas formas farmacéuticas orales son comprimidos.

5 El término “producto granulado” tal como se usa en el presente documento se refiere a un principio activo farmacéutico y/o excipientes presentes en la formulación formando gránulos; definiendo gránulos como pequeñas partículas reunidas en agregados más grandes, permanentes, en los que las partículas originales pueden todavía identificarse.

El término “fase extragranular” tal como se usa en el presente documento se refiere a los excipientes presentes en la formulación que están fuera del producto granulado.

10 El término “granulación en seco” tal como se usa en el presente documento se refiere a un procedimiento para formar gránulos sin usar una disolución líquida. La granulación en seco puede llevarse a cabo mediante precompresión o mediante procedimientos de compactación con rodillos. La precompresión es un procedimiento, en el que el material que va a granularse se comprime hasta dar lugar una gran masa comprimida, compacta, o “masa precomprimida”. La compactación con rodillos es un procedimiento en el que el material que va a granularse pasa  
15 entre rodillos a alta presión que lo comprimen, formando una masa compacta o lámina. El material resultante de los procedimientos de precompresión o compactación con rodillos se reduce para obtener un producto granulado de tamaño uniforme mediante medios de técnicas industriales convencionales tales como molienda u otros procedimientos equivalentes. El producto granulado obtenido puede combinarse con la fase extragranular y comprimirse dando lugar a comprimidos mediante un segundo procedimiento de compresión. El procedimiento de  
20 granulación en seco da como resultado un producto que contiene mínimas cantidades de agua. La cantidad de agua en las formulaciones finales, a diferencia de los productos granulados, es una función del agua del producto granulado así como de cantidades menores de agua usadas durante etapas posteriores del procedimiento tales como el recubrimiento. Estas cantidades de agua añadidas en etapas posteriores a la granulación generalmente no afectarán a la estabilidad de los principios activos farmacéuticos, y por tanto se someten a una considerable  
25 variación permitida. La granulación en seco puede denominarse también precompresión o doble compresión.

El término “recubrimiento” tal como se usa en el presente documento se refiere a adherencia, adsorción, carga y/o incorporación, en cierto grado, preferiblemente de manera uniforme, de al menos una disolución, dispersión o suspensión de material de recubrimiento sobre y/o en un sustrato. Preferiblemente, el material de recubrimiento es una dispersión o suspensión acuosa. El material de recubrimiento sobre el sustrato puede ser de cualquier grosor.  
30 Preferiblemente, el material de recubrimiento es una película fina y uniforme aplicada sobre el sustrato.

El término “recubrimiento de película” tal como se usa en el presente documento se refiere a una película fina y uniforme aplicada sobre un sustrato. El recubrimiento de película según la presente invención comprende al menos un agente de formación de película, que puede ser cualquier polímero apropiado para recubrimiento de película. Ejemplos de polímeros/agentes de formación de película apropiados incluyen, pero no se limitan a derivados de  
35 celulosa tales como metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipromelosa); productos acrílicos tales como metacrilato; o copolímeros de metacrilato de metilo; vinilos tales como poli(alcohol vinílico); y mezclas de los mismos. El recubrimiento de película según la presente invención puede comprender además una carga y un plastificante. La carga se selecciona preferiblemente de lactosa, fructosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa y mezclas de las mismas. El plastificante se selecciona preferiblemente de ésteres de citrato (por ejemplo citrato de trietilo, triacetina); óxidos de polialquileno de bajo peso molecular (por ejemplo polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen/propilenglicoles); glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol, propilenglicol y dietilsulfosuccinato de sodio. Los procedimientos que pueden usarse para el  
40 recubrimiento de película son pulverización o secado por pulverización por medio de paila de recubrimiento, equipo de recubrimiento por lecho fluidizado o por pulverización. Preferiblemente, el recubrimiento de película se lleva a cabo mediante pulverización usando una paila de recubrimiento.  
45

El término “distribución de tamaño de partícula” tal como se usa en el presente documento se refiere a los porcentajes relativos en volumen de cada una de las diferentes fracciones de tamaño de un material particulado. Las distribuciones de tamaño de partícula de la presente solicitud pueden medirse usando equipo de difracción de luz láser, tal como Malvern Mastersizer® 2000. El tamaño de partícula se determina midiendo la distribución angular de la luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución de tamaño se determina a partir de los datos de dispersión de luz usando la teoría de dispersión de la luz desarrollada por Gustav Mie. Otros tipos de equipo son también adecuados para determinar la distribución de tamaño de partícula. Los resultados de la difracción de luz láser pueden expresarse mediante valores d50 y/o d90, que se basan en una distribución de  
50 volumen. El término “dx”, tal como se usa en el presente documento, significa que el x% de las partículas en una composición (basado en volumen) tienen un diámetro igual o inferior a un valor d especificado. Por tanto, un d90 de 300 µm significa que el 90% en volumen, de las partículas, tienen un diámetro igual a o inferior a 300 µm. Además de usar d90 como una referencia de medición para determinar el tamaño de partícula, d50 se usa también para tal fin. Asimismo, un valor d50 de 30 µm significa que el 50%, en volumen, de las partículas, tienen un diámetro igual o  
60 inferior a 30 µm.

El término “fluidez” tal como se usa en el presente documento se refiere a la capacidad de los sólidos divididos (por ejemplo polvos y gránulos) de fluir verticalmente en condiciones definidas. Tal como se expone en la Farmacopea Europea 7.0.(2.9.16., monografía) la fluidez se determina midiendo el tiempo necesario para que una muestra de prueba fluya fuera de un embudo, que puede tener diferente ángulo y/o diámetro de orificio según las propiedades de flujo del material que va a someterse a prueba. Diámetros de orificio típicos del embudo son 10 mm, 15 mm y 25 mm. La fluidez se expresa en segundos y décimas de segundo, con respecto a 100 g de muestra.

El término “uniformidad de dosificación” tal como se usa en el presente documento se refiere al grado de uniformidad en la cantidad de principio activo entre unidades de dosificación; definiendo las unidades de dosificación como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o una parte de una dosis del principio activo en cada unidad de dosificación. Para garantizar la uniformidad de dosificación, cada unidad de dosificación debe tener un contenido en principio activo dentro de un estrecho intervalo en torno a lo declarado en la etiqueta. La uniformidad de dosificación de las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede demostrarse llevando a cabo la prueba para determinar la uniformidad de contenido, tal como se expone en la Farmacopea Europea (2.9.40, monografía). Tal como se define en la misma, los requisitos para la uniformidad de dosificación se cumplen si el valor de aceptación de las unidades de dosificación es menor que o igual a 15. El valor de aceptación (VA) es una cifra que caracterizaba la uniformidad de dosificación. El valor de aceptación se calcula, tal como se expone en la Farmacopea Europea 7.0. (2.9.40, monografía).

El término “lubricante” tal como se usa en el presente documento se define como un agente que puede reducir la adhesión de un polvo a los punzones y la fricción entre partículas. Ejemplos no limitativos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, talco y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio.

El término “diluyente” tal como se usa en el presente documento se define como un agente que puede aumentar el volumen de una composición farmacéutica sólida, y puede hacer que una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición sea más fácil de manejar para el paciente y/o un cuidador. Ejemplos no limitativos de diluyentes son los sacáridos (monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos), y/o sus formas oxidadas y/o reducidas, tales como sacarosa, fructosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa y lactosa en sus diversas formas (formas anhidras, monohidratadas, aglomeradas o formas atomizadas); alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, isomaltol y eritritol; polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada y/o derivados de celulosa modificados químicamente, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; almidones naturales, tales como almidón de maíz y almidón de patata; almidón pregelatinizado; y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el diluyente se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el diluyente se selecciona de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Un término equivalente a “diluyente” tal como se usa en el presente documento es también el término “carga”.

El término “aglutinante” tal como se usa en el presente documento se define como un agente que puede unir partículas que no pueden unirse solo mediante una fuerza de compresión. Ejemplos no limitativos de aglutinantes incluyen metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), macrogoles, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el aglutinante se selecciona de almidón, almidón pregelatinizado, povidona y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el aglutinante es almidón pregelatinizado.

El término “disgregante” tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que facilita la división de un comprimido cuando este se sitúa en un entorno acuoso. Los disgregantes, una vez en contacto con agua, se hinchan, se hidratan, cambian de volumen o forma para producir una fuerza disruptiva que se opone a la eficacia del/de los aglutinante/s haciendo que el comprimido obtenido por compresión se desmenuce. Ejemplos no limitativos de disgregantes incluyen almidones naturales, tales como almidón de maíz y almidón de patata; almidones modificados, tales como almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón; celulosa natural o químicamente modificada, especialmente carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa) o sales de la misma, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxietilcelulosa; goma guar; ácido alginico o sales del mismo; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidonas reticuladas, especialmente crospovidona; polisacáridos de soja; derivados de caseína; y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disgregante se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa) o sales de la misma, polivinilpirrolidonas reticuladas, especialmente crospovidona y mezclas de las mismas. Más preferiblemente, el disgregante se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos.

### Breve descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol, que comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

5 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar la composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol de la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol de la invención para el tratamiento de dolor e inflamación.

## 10 Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol, que proporciona buena uniformidad de dosificación, una buena tasa de disolución y buena estabilidad polimórfica y química. Comprendiendo dicha composición farmacéutica:

15 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

20 En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica oral sólida de la presente invención está en forma de un comprimido.

El producto granulado (i) según el primer aspecto de la presente invención comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30%, preferiblemente desde el 10% hasta el 20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida. El producto granulado (i) también comprende al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5%, preferiblemente desde el 0,8% hasta el 2% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida. El lubricante puede seleccionarse de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, talco y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el lubricante contenido en el producto granulado (i) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el lubricante contenido en el producto granulado (i) es estearato de magnesio. Adicionalmente, el producto granulado (i) puede comprender uno o más de los siguientes excipientes aceptables farmacéuticos: al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante. El diluyente contenido en el producto granulado (i) puede seleccionarse de sacáridos y/o sus formas oxidadas y/o reducidas, alcoholes de azúcar, polvo de celulosa y/o derivados de celulosa modificados químicamente, almidones naturales y/o almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. La cantidad total del diluyente en el producto granulado (i) es de entre el 0% y el 80%, preferiblemente entre el 20% y el 80%, más preferiblemente entre el 50% y el 70%. Diluyentes adecuados son lactosa, manitol, sorbitol, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el diluyente contenido en el producto granulado (i) está presente en una cantidad de entre el 20% y el 80%, y se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el diluyente contenido en el producto granulado (i) es celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos y está presente en una cantidad de entre el 50% y el 70%. El aglutinante contenido en el producto granulado (i) puede seleccionarse de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), macrogoles, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. El aglutinante puede estar presente en el producto granulado (i) en una cantidad de entre el 0% y el 15%, preferiblemente entre el 5% y el 15%, más preferiblemente entre el 7% y el 13%. En una realización preferida, el aglutinante contenido en el producto granulado (i) está presente en una cantidad de entre el 5% y el 15% y se selecciona de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), macrogoles, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el aglutinante está presente en una cantidad de entre el 7% y el 13%, y es almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. El disgregante contenido en el producto granulado (i) puede seleccionarse de almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o sales de la misma, crospovidona y mezclas de los mismos. El disgregante puede estar presente en el producto granulado (i) en una cantidad de entre el 0% y el 20%, preferiblemente entre el 5% y el 20%, más preferiblemente entre el 8% y el 15%. En una realización preferida, el disgregante contenido en el producto granulado (i) está presente en una cantidad de

entre el 8% y el 15% y se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos. Los porcentajes se expresan en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica oral sólida. La suma de todos los componentes es cien.

5 El dexketoprofeno trometamol contenido en la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede estar presente, parcial o completamente, en diferentes formas cristalinas. En una realización particular, el dexketoprofeno trometamol contenido en la composición farmacéutica sólida de la presente invención está presente como formas polimórficas particulares, tales como la forma polimórfica A y/o la forma polimórfica B anteriormente dada a conocer en la solicitud de patente EP1739072A1.

10 Sorprendentemente, se ha observado que la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede comprender un dexketoprofeno trometamol, que puede tener cualquier distribución de tamaño de partícula. La distribución adecuada de tamaño de partícula del dexketoprofeno trometamol, contenido en la composición farmacéutica sólida de la presente invención, se caracteriza por un  $d_{90}$  igual o inferior a 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente igual o inferior a 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente igual o inferior a 75  $\mu\text{m}$ .

15 La fase extragranular (ii) según el primer aspecto de la presente invención comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante. El diluyente contenido en la fase extragranular (ii) puede seleccionarse de sacáridos y/o sus formas oxidadas y/o reducidas, alcoholes de azúcar, polvo de celulosa y/o derivados de celulosa modificados químicamente, almidones naturales y/o almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. La cantidad total del diluyente en la fase extragranular (ii) es de entre el 4% y el 80% (p/p), preferiblemente entre el 5% y el 30% (p/p), más preferiblemente entre el 5% y el 25% (p/p). En una realización preferida, el diluyente contenido en la fase extragranular (ii) está presente en una cantidad de entre el 4% y el 80% (p/p), y se selecciona de lactosa, manitol, sorbitol, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el diluyente contenido en la fase extragranular (ii) está presente en una cantidad de entre el 5% y el 30% (p/p), y se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En la realización más preferida, el diluyente contenido en la fase extragranular (ii) es celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos, en una cantidad de entre el 5% y el 25% (p/p). El disgregante contenido en la fase extragranular (ii) puede seleccionarse de almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o sales de la misma, crospovidona y mezclas de los mismos. La cantidad total del disgregante en la fase extragranular (ii) es de entre el 0,5% y el 10% (p/p), preferiblemente entre el 1% y el 5% (p/p). En una realización preferida, el disgregante contenido en la fase extragranular (ii) está presente en una cantidad de entre el 1% y el 5% (p/p) y se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos. El lubricante contenido en la fase extragranular (ii) puede seleccionarse de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, talco y mezclas de los mismos. La cantidad total del lubricante en la fase extragranular (ii) es de entre el 0,1% y el 2,5% (p/p), preferiblemente entre el 0,2% y el 2% (p/p), más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,7% (p/p). En una realización preferida, el lubricante contenido en la fase extragranular (ii) está presente en una cantidad de entre el 0,2% y el 2% (p/p) y se selecciona de estearato de magnesio, estearato de sacarosa, palmitoestearato de glicerilo y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el lubricante contenido en la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio en una cantidad de entre el 0,5% y el 1,7% (p/p). Adicionalmente, la fase extragranular (ii) puede comprender otros excipientes farmacéuticos aceptables tales como aglutinantes. Por consiguiente, la fase extragranular (ii) puede comprender al menos un aglutinante, que puede seleccionarse de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), macrogoles, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. El aglutinante puede estar presente en la fase extragranular (ii) en una cantidad de entre el 0% y el 15% (p/p), preferiblemente entre el 5% y el 15% (p/p), más preferiblemente entre el 7% y el 13% (p/p). En una realización preferida, el aglutinante contenido en la fase extragranular (ii) está presente en una cantidad de entre el 5% y el 15% (p/p) y se selecciona de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), macrogoles, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el aglutinante está presente en una cantidad de entre el 7% y el 13% (p/p), y es almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. Los porcentajes se expresan en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida. La suma de todos los componentes es cien.

55 En una realización particular, la fase extragranular (ii) de la composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención comprende al menos un diluyente en una cantidad de entre el 70% y el 98% (p/p), preferiblemente entre el 75% y el 95% (p/p); al menos un disgregante en una cantidad de entre el 3% y el 20% (p/p), preferiblemente entre el 5% y el 20% (p/p); y al menos un lubricante en una cantidad de entre el 0,5% y el 5% (p/p), preferiblemente entre el 0,5% y el 4,5% (p/p). El porcentaje es en peso con respecto al peso de la fase extragranular (ii). La suma de todos los componentes es cien.

En una realización preferida, la composición farmacéutica sólida según el primer aspecto de la presente invención comprende el mismo lubricante en el producto granulado (i) que en la fase extragranular (ii).

60 En una realización particular, puede usarse un recubrimiento de película (iii) según el primer aspecto de la presente invención para mejorar el aspecto de la composición farmacéutica sólida y para facilitar el manejo durante el

5 envasado de dicha composición farmacéutica sólida. El recubrimiento de película (iii) de la composición farmacéutica oral sólida según esta realización puede prepararse internamente o ser un recubrimiento material de recubrimiento formulado anteriormente comercialmente disponible, tal como los productos Opadry. Dicho recubrimiento de película comprende un agente de formación de película, que puede ser cualquier polímero apropiado para el recubrimiento de película. Ejemplos de polímeros/agentes de formación de película apropiados incluyen, pero no se limitan a derivados de celulosa tales como metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipromelosa); productos acrílicos tales como metacrilato; o copolímeros de metacrilato de metilo; vinilos tales un como poli(alcohol vinílico); y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente de formación de película, contenido en el recubrimiento de película, es un derivado de celulosa o un vinilo; más preferible, el agente de formación de película es un derivado de celulosa seleccionado de metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el agente de formación de película, contenido en el recubrimiento de película (iii), es hidroxipropilmetilcelulosa. El recubrimiento de película (iii) de la composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención puede comprender además una carga y un plastificante. La carga se selecciona preferiblemente de lactosa, fructosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa y mezclas de las mismas; más preferiblemente la carga es polidextrosa, lactosa o mezclas de las mismas; lo más preferiblemente, la carga es polidextrosa. El plastificante se selecciona preferiblemente de ésteres de citrato (por ejemplo citrato de trietilo, triacetina); óxidos de polialquileño de bajo peso molecular (por ejemplo polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen/propilenglicoles); glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol, propilenglicol y dietilsulfosuccinato de sodio. Más preferiblemente, el plastificante es polietilenglicol. El recubrimiento de película puede comprender además opacificantes y colorantes seleccionados de dióxido de titanio, carbonato de calcio, óxidos de hierro, lacas de aluminio o mezclas de los mismos. Un recubrimiento de película adecuado puede estar presente en una cantidad del 1% al 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida. En una realización preferida, el recubrimiento de película (iii) está en una cantidad de al menos desde el 1,5% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida. En una realización más preferida, el recubrimiento de película (iii) está en una cantidad de al menos desde el 2% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.

30 En una realización preferida, el recubrimiento de película (iii) se prepara en un medio acuoso. La presente invención, no obstante, permite la presencia de disolventes orgánicos tales como alcoholes de cadena corta, por ejemplo, metanol, derivados clorados tales como cloruro de metileno, acetona o mezclas de los mismos con agua, como medio para la preparación del recubrimiento de película (iii), en donde la concentración del disolvente orgánico en el medio no es mayor del 30%.

35 En una realización preferida, la composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención comprende un recubrimiento de película (iii), que comprende un agente de formación de película y una carga tal como se definió anteriormente. La presencia de una carga en el recubrimiento de película puede mejorar la calidad de la película y la facilidad del manejo durante la fabricación y el envasado de dicha composición farmacéutica sólida, lo que evita la exfoliación de la composición farmacéutica. Dicho recubrimiento de película se prepara preferiblemente en un medio acuoso tal como se definió anteriormente.

40 En una realización particular, la composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención comprende entre el 10% y el 90% (p/p), preferiblemente entre el 45% y el 90% (p/p), más preferiblemente entre el 60% y el 90% (p/p) del producto granulado (i); entre el 10% y el 90% (p/p), preferiblemente entre el 10% y el 85% (p/p), más preferiblemente entre el 10% y el 35% (p/p) de la fase extragranular (ii); y opcionalmente entre el 1% y el 10% (p/p), preferiblemente entre el 2% y el 8% (p/p) del recubrimiento de película (iii). El porcentaje es en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica. La suma de todos los componentes es cien.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

50 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

55 En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

5 En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol, al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

10 (iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) es el mismo que el lubricante de la fase extragranular (ii).

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

15 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

20 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) es el mismo que el lubricante de la fase extragranular (ii).

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

25 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

30 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) es el mismo que el lubricante de la fase extragranular (ii).

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

35 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

40 En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

45 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;



(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

5 En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

10 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

15 En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

20 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente en una cantidad de desde el 5% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, al menos un disgregante en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

25 (iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

30 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

35 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente en una cantidad de desde el 5% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, al menos un disgregante en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

40 (iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

45 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

50 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente en una cantidad de desde el 10% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, al menos un disgregante en una cantidad de

desde el 1% hasta el 5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,2% hasta el 2% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

5 (iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

10 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

15 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente en una cantidad de desde el 10% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, al menos un disgregante en una cantidad de desde el 1% hasta el 5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida y al menos un lubricante en una cantidad de desde el 0,2% hasta el 2% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, que comprende un agente de formación de película;

20 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

25 (i) un producto granulado en una cantidad de desde el 10% hasta el 90% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

(ii) una fase extragranular en una cantidad de desde el 10% hasta el 90% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

30 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

En una realización más preferida del primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida comprende:

(i) un producto granulado en una cantidad de desde el 10% hasta el 90% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

35 (ii) una fase extragranular en una cantidad de desde el 10% hasta el 90% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película en una cantidad de desde el 1% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida;

40 en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco y el lubricante del producto granulado (i) y/o el lubricante de la fase extragranular (ii) es estearato de magnesio.

La composición farmacéutica sólida de dexketoprofeno trometamol de la presente invención tiene una buena uniformidad de dosificación, que se refiere a composiciones farmacéuticas con un buen grado de uniformidad con respecto a la cantidad del dexketoprofeno trometamol entre diversas unidades de dosificación. Preferiblemente, los comprimidos de la presente invención muestran un buen valor de aceptación (VA) igual o menor de 10, más preferiblemente igual o menor de 7, lo más preferiblemente igual o menor de 5. Adicionalmente, la composición farmacéutica sólida de dexketoprofeno trometamol de la presente invención se caracteriza por tener una alta pureza polimórfica, junto con bajos niveles iniciales de impurezas de degradación y alta estabilidad química y polimórfica a lo largo del tiempo, incluso cuando está envasada en blísters compuestos de materiales convencionales que no tienen una alta resistencia a la humedad, tales como poli(cloruro de vinilo) (PVC) o poli(cloruro de vinilideno) (PVdC).  
 45 Por tanto, los presentes inventores han encontrado que la composición farmacéutica sólida de la invención, que  
 50 contiene inicialmente igual o menos del 0,3% (p/p), preferiblemente igual o menos del 0,1% (p/p), de impurezas de

degradación totales (medidas mediante HPLC) (en peso del peso total del principio activo farmacéutico), era estable y mantenía el nivel de impurezas de degradación totales igual o inferior al 0,3% (p/p), preferiblemente igual o inferior al 0,1% (p/p) en peso del peso total del principio activo farmacéutico tras al menos 9 meses a 30°C y un 65% de humedad relativa (HR). Además, la forma polimórfica permanece estable. La estabilidad de la composición farmacéutica sólida de dexketoprofeno trometamol de la presente invención se evaluó y se calculó según la directriz farmacéutica ICH Q1A (R2) "Stability Testing of New Drug Substances and Products" de febrero de 2003. Se sometió a prueba el efecto de las condiciones de temperatura y almacenamiento. Las pruebas de estabilidad se realizaron preferiblemente de manera inicial (justo después de la fabricación) y tras 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento de la composición farmacéutica de la presente invención. Se envasaron las composiciones farmacéuticas de la presente invención en blísters de PVC/aluminio. Las condiciones de almacenamiento sometidas a prueba fueron 30°C ± 2°C de temperatura y 65% ± 5% de humedad relativa (HR). Además, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas sólidas según la presente invención, almacenadas en dichas condiciones de 30°C/65% HR en blísters de PVC/aluminio, contenían bajas cantidades de agua inicialmente y a lo largo del tiempo, impidiendo o retrasando la transformación polimórfica potencial de dexketoprofeno trometamol. La cantidad de agua en la composición farmacéutica de la presente invención se mide mediante los valores de pérdida por desecación (LOD), tal como se expone en la Farmacopea Europea 7.0. (2.2.32, monografía). Particularmente, la LOD de la composición farmacéutica de la presente invención se mide en muestras de aproximadamente 1,5 g de comprimidos triturados, manteniendo las muestras durante 3 horas a 80°C en un horno de secado al vacío, sobre pentóxido de difósforo. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, los valores de pérdida por desecación (LOD) de las composiciones farmacéuticas de la presente invención eran inicialmente iguales o inferiores al 8%, preferiblemente iguales o inferiores al 7%; manteniéndose dichos valores tras al menos 9 meses a 30°C/65% HR. Por tanto, las composiciones farmacéuticas sólidas de dexketoprofeno trometamol de la presente invención son muy versátiles y ni necesitan envasarse en recipientes especiales y caros ni almacenarse en condiciones especiales de envasado, tales como en presencia de una atmósfera inerte, para preservar la pureza polimórfica y química del dexketoprofeno trometamol.

Otra ventaja de la composición farmacéutica sólida de dexketoprofeno trometamol de la presente invención es la tasa de disolución muy rápida del principio activo dexketoprofeno trometamol. Por tanto, la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede mostrar una tasa de disolución según la cual al menos el 80% del dexketoprofeno trometamol se disuelve en un plazo de 15 min o menos y/o al menos el 70% del dexketoprofeno trometamol se disuelve en un plazo de 10 min o menos. En una realización preferida, al menos el 85% del dexketoprofeno trometamol se libera en un plazo de 15 min o menos y/o al menos el 75% del dexketoprofeno trometamol se disuelve en un plazo de 10 min o menos. En una realización más preferida, al menos el 90% del dexketoprofeno trometamol se libera en un plazo de 15 min o menos y/o al menos el 80% del dexketoprofeno trometamol se disuelve en un plazo de 10 min o menos. La tasa de disolución se determinó usando un aparato 2 tal como se expone en la Farmacopea Europea 7.0. (2.9.3., monografía), colocando la composición farmacéutica según la presente invención en un recipiente que contenía 900 ml de una disolución de ácido clorhídrico pH= 1,2 a 37°C, y agitando la solución a 75 rpm con paletas.

Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar la composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol de la invención, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- 1) proporcionar un producto granulado (i) que comprende las etapas de:
  - a) combinar dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante;
  - b) opcionalmente, añadir al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;
  - c) comprimir los componentes combinados de la etapa (a) y (b), para obtener una combinación compactada;
  - d) reducir el tamaño de la combinación compactada obtenida en la etapa c) para obtener el producto granulado (i);
- 2) mezclar el producto granulado obtenido en la etapa (1) con al menos un diluyente y/o al menos un disgregante;
- 3) mezclar al menos un lubricante con la combinación obtenida en la etapa (2);
- 4) comprimir la combinación obtenida en la etapa (3) para formar un comprimido;
- 5) opcionalmente, recubrir el comprimido obtenido en la etapa (4) con un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en el que la etapa (1) se lleva a cabo mediante un procedimiento de granulación en seco.

Los componentes usados en el procedimiento según el segundo aspecto de la presente invención, tal como se definió anteriormente, pueden tamizarse antes de las etapas de combinación/mezclado.

Los componentes específicos usados en el procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol de la presente invención, así como sus propiedades y cantidades, son tal como se describieron anteriormente para el primer aspecto de la invención.

5 El procedimiento de granulación en seco de la etapa (1), según el segundo aspecto de la presente invención, puede realizarse usando procedimientos convencionales de granulación en seco, tales como los procedimientos de precompresión o compactación con rodillos. Dicho procedimiento de granulación en seco permite obtener composiciones farmacéuticas orales sólidas según el primer aspecto de la presente invención, que contienen bajas cantidades de agua inicialmente y a lo largo del tiempo, impidiendo o retrasando la transformación polimórfica potencial de dexketoprofeno trometamol, tal como se definió anteriormente para el primer aspecto de la presente invención.

En una realización preferida del segundo aspecto de la presente invención, el lubricante usado en la etapa (1a) es el mismo que el lubricante usado en la etapa (3).

Según otra realización preferida del segundo aspecto de la presente invención, el lubricante usado en ambas etapas (1a) y (3) es estearato de magnesio.

15 En otra realización preferida del segundo aspecto de la presente invención, la etapa (1d) se lleva a cabo mediante molienda.

En una realización particular del segundo aspecto de la presente invención, el producto granulado (i) obtenido en la etapa (1) puede mezclarse también con un aglutinante en la etapa (2).

20 En una realización preferida del segundo aspecto de la presente invención, el comprimido obtenido en la etapa (4) se recubre además con un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película. El agente de formación de película, junto con otros posibles componentes de dicho recubrimiento de película son tal como se describieron anteriormente para el primer aspecto de la presente invención. Adicionalmente, la cantidad y la preparación de dicho recubrimiento de película también deben entenderse tal como se describieron anteriormente para el primer aspecto de la presente invención. El procedimiento de recubrimiento de la etapa (5), según el segundo aspecto de la presente invención, puede realizarse usando procedimientos y equipo de recubrimiento convencionales, tal como pulverización o secado por pulverización por medio de paila de recubrimiento, equipo de recubrimiento por lecho fluidizado o por pulverización. Preferiblemente, dicho procedimiento de recubrimiento se lleva a cabo mediante pulverización usando una paila de recubrimiento.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol, que se obtiene o es obtenible mediante el procedimiento de la presente invención.

La composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol preparada según el procedimiento de la invención tiene preferiblemente las características de la composición farmacéutica oral sólida de la presente invención.

35 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol tal como se definió anteriormente para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de dolor e inflamación.

40 También se proporciona un método de tratamiento de dolor e inflamación, comprendiendo el método la administración, a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, de una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol tal como se definió anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol tal como se definió anteriormente para el tratamiento de dolor e inflamación.

45 A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos. No deben interpretarse en ningún caso como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. A menos que se indique lo contrario, todas las indicaciones de porcentaje son en peso y las temperaturas son en grados Celsius.

#### **Descripción de realizaciones preferidas**

La presente invención se refiere en particular a las siguientes realizaciones:

1. Una composición farmacéutica oral sólida que comprende:

50 (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;

(ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;

(iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.

- 5 2. Una composición farmacéutica sólida según la primera realización, en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.
3. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el dexketoprofeno trometamol del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 10 4. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el lubricante del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
5. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el lubricante del producto granulado (i) o el lubricante de la fase extragranular (ii) se selecciona de estearato de magnesio, palmitoestearato de glicerilo, estearato de sacarosa y mezclas de los mismos.
- 15 6. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el diluyente del producto granulado (i) o el diluyente de la fase extragranular (ii) se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.
- 20 7. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el diluyente de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 4% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
8. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el diluyente del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 25 9. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el disgregante del producto granulado (i) o el disgregante de la fase extragranular (ii) se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o sales de la misma, crospovidona y mezclas de los mismos.
10. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el disgregante de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 30 11. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el disgregante del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0% hasta el 20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
12. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el lubricante de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 35 13. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el lubricante del producto granulado (i) es el mismo que el lubricante de la fase extragranular (ii).
- 40 14. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la fase extragranular (ii) comprende un aglutinante.
15. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el aglutinante del producto granulado (i) o el aglutinante de la fase extragranular (ii) se selecciona de almidón, almidón pregelatinizado, povidona y mezclas de los mismos.
- 45 16. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el aglutinante del producto granulado (i) o el aglutinante de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 0% hasta el 15% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 50 17. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el recubrimiento de película (iii) comprende un agente de formación de película seleccionado de los derivados de celulosa metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.

18. Una composición farmacéutica sólida según la realización anterior, en la que el agente de formación de película es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 5 19. Una composición farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el producto granulado (i) está en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica; y la fase extragranular (ii) está en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.
20. Una composición farmacéutica sólida según la realización anterior, que también comprende un recubrimiento de película (iii) en una cantidad de entre el 1% y el 10% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.
- 10 21. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol, que comprende las etapas de:
- 1) proporcionar un producto granulado (i) que comprende las etapas de:
    - a) combinar dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante;
    - b) opcionalmente, añadir al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;
    - 15 c) comprimir los componentes combinados de la etapa (a) y (b), para obtener una combinación compactada;
    - d) reducir el tamaño de la combinación compactada obtenida en la etapa (c) para obtener el producto granulado (i);
  - 2) mezclar el producto granulado obtenido en la etapa (1) con al menos un diluyente y/o al menos un disgregante;
  - 20 3) mezclar al menos un lubricante con la combinación obtenida en la etapa (2);
  - 4) comprimir la combinación obtenida en la etapa (3) para formar un comprimido;
  - 5) opcionalmente, recubrir el comprimido obtenido en la etapa (4) con un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;
- en el que la etapa (1) se lleva a cabo mediante un procedimiento de granulación en seco.
- 25 22. Un procedimiento según la realización anterior, en el que el producto granulado (i) obtenido en la etapa (1) puede también mezclarse con al menos un aglutinante en la etapa (2).
23. Un procedimiento según las dos realizaciones anteriores, en el que el dexketoprofeno trometamol de la etapa (1a) y el lubricante de la etapa (1a) y (3) se tamizan antes de mezclar.
- 30 24. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 23, en el que el diluyente, el aglutinante y el disgregante de la etapa (1b), y el diluyente, el aglutinante y el disgregante de la etapa (2) se tamizan antes de su combinación.
25. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 24, en el que el lubricante usado en la etapa (1a) y/o la etapa (3) se selecciona de estearato de magnesio, palmitoestearato de glicerilo, estearato de sacarosa y mezclas de los mismos.
- 35 26. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 25, en el que el diluyente usado en la etapa (1b) y/o la etapa (2) se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.
- 40 27. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 26, en el que el aglutinante usado en la etapa (1b) y/o la etapa (2) se selecciona de se selecciona de almidón, almidón pregelatinizado, povidona y mezclas de los mismos.
28. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 27, en el que el disgregante usado en la etapa (1b) y/o la etapa (2) se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o sales de la misma, crospovidona y mezclas de los mismos.
- 45 29. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 28, en el que el lubricante de la etapa (1a) es el mismo que el lubricante de la etapa (3).
30. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 29, en el que la etapa (1d) se lleva a cabo mediante molienda.

31. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 30, en el que el recubrimiento de película de la etapa (4) comprende un agente de formación de película seleccionado de los derivados de celulosa metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.
- 5 32. Una composición farmacéutica sólida obtenida u obtenible mediante el procedimiento según cualquiera de las realizaciones 21 a 31.
33. La composición farmacéutica sólida según las realizaciones 1 a 20, para su uso en terapia.
34. La composición farmacéutica sólida según las realizaciones 1 a 20, para su uso en el tratamiento de dolor e inflamación.
- 10 35. El uso de una composición farmacéutica sólida según las realizaciones 1 a 20 para el tratamiento de dolor e inflamación.
36. Un método de tratamiento de dolor e inflamación, comprendiendo el método la administración, a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, de una composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 a 20.

### Ejemplos

- 15 Ejemplo 1: composición farmacéutica preparada mediante compresión directa según el documento EP 1739072A1

Componentes	Contenido (mg/composición)
Dexketoprofeno trometamol (forma A) ( $d_{90}$ = 20,4 $\mu\text{m}$ , $d_{50}$ = 6,8 $\mu\text{m}$ )	36,90
Almidón de maíz	6,70
Celulosa microcristalina	10,00
Lactosa	196,00
Estearato de magnesio	10,40
Composición total (mg)	260,00

- Los inventores de la presente invención intentaron preparar comprimidos de dexketoprofeno trometamol forma A mediante compresión directa tal como se describe en la solicitud de patente EP 1739072 A1. Por tanto, mezclaron dexketoprofeno trometamol, lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina; seguido por la adición de estearato de magnesio tal como se da a conocer en dicha solicitud de patente. Intentaron someter la mezcla obtenida mediante tal procedimiento a compresión directa, pero encontraron que dicha mezcla es inadecuada para preparar comprimidos mediante compresión directa ya que la fluidez de dicha mezcla está gravemente afectada (no fluye ni siquiera cuando el embudo tiene un diámetro de 25 mm), lo que hizo que dichas formulaciones fueran inadecuadas para aplicaciones industriales. Por tanto, no pueden obtenerse comprimidos preparados mediante compresión directa.
- 20

- 25 Ejemplo 2: composición farmacéutica preparada mediante compresión directa (ejemplo comparativo)

Componentes	Contenido (mg/composición)
Dexketoprofeno trometamol (forma A) ( $d_{90}$ = 103,64 $\mu\text{m}$ , $d_{50}$ = 12,66 $\mu\text{m}$ )	36,90
Almidón pregelatinizado	52,53
Celulosa microcristalina	157,58
Glicolato sódico de almidón	10,40
Estearato de magnesio	2,60
Composición total (mg)	260,00

- Se mezcló dexketoprofeno trometamol con almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y glicolato sódico de almidón; seguido por la adición de estearato de magnesio. La mezcla obtenida mostró propiedades de flujo muy malas lo que la hacía inadecuada para formar comprimidos mediante compresión directa (no fluye ni siquiera cuando el embudo tiene un diámetro de 25 mm). Por tanto, no pueden obtenerse comprimidos preparados mediante compresión directa.
- 30

### Ejemplo 3:

Composición de formulación

Componentes	Contenido:
Producto granulado	mg/comprimido

Dexketoprofeno trometamol ( $d_{90}=60,34 \mu\text{m}$ ; $d_{50}=9,08 \mu\text{m}$ )	36,90
Celulosa microcristalina	127,40
Almidón pregelatinizado	26,26
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	2,60
Fase extragranular	
Celulosa microcristalina	55,14
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	1,30
Comprimido total	268,00

## Procedimiento de fabricación

1. Se tamizaron y mezclaron dexketoprofeno trometamol, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, parte de la celulosa microcristalina (127,40 mg) y parte del glicolato sódico de almidón (tipo A) (5,20 mg).
2. Se granuló en seco mediante precompresión la combinación en polvo obtenida en la etapa 1 con una máquina de preparación de comprimidos, seguido por molienda de las masas precomprimidas para proporcionar un producto granulado.
3. Se tamizaron y combinaron la celulosa microcristalina restante (55,14 mg) y glicolato sódico de almidón (tipo A) (5,20 mg) con el producto granulado obtenido en la etapa 2.
4. Se tamizó y combinó el estearato de magnesio restante (1,30 mg) con el combinado obtenido en la etapa 3.
5. Se comprimó la combinación obtenida en la etapa 4 para proporcionar un comprimido.

Se sometieron a prueba los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el ejemplo 3 para estudiar la disolución y se compararon con el producto comercialmente disponible Enantyum® (25 mg de dexketoprofeno trometamol).

Los datos se muestran a continuación.

- 15 Condiciones de disolución: 900 ml de medios de ácido clorhídrico pH 1,2, Aparato 2 (Farmacopea Europea 7.0., 2.9.3.), agitación a 75 rpm

Tiempo (minutos)	% acumulativo de dexketoprofeno trometamol disuelto	
	Ejemplo 3	Enantyum
10	84	73
15	92	89
20	95	97
30	97	97

## Ejemplo 4:

## Composición de formulación

Componentes	Contenido:
Producto granulado	mg/comprimido
Dexketoprofeno trometamol ( $d_{90}=122,17 \mu\text{m}$ ; $d_{50}=10,69 \mu\text{m}$ )	36,90
Celulosa microcristalina	157,58
Almidón pregelatinizado	52,53
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	1,30
Fase extragranular	
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	1,30
Recubrimiento	
Opadry Y-1-7000 Blanco*	7,80
Comprimido total	267,80

- \* Opadry Y-1-7000 Blanco es un material de recubrimiento comercialmente disponible formulado anteriormente basado en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)



## Procedimiento de fabricación

1. Se tamizaron y mezclaron dexketoprofeno trometamol, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y parte del glicolato sódico de almidón (tipo A) (5,20 mg).
- 5 2. Se granuló en seco mediante precompresión la combinación en polvo obtenida en la etapa 1 con una máquina de preparación de comprimidos, seguido por molienda de las masas precomprimidas para proporcionar un producto granulado.
3. Se tamizaron y combinaron el glicolato sódico de almidón restante (tipo A) (5,20 mg) con el producto granulado obtenido en la etapa 2.
4. Se tamizó y combinó el estearato de magnesio restante (1,30 mg) con el combinado obtenido en la etapa 3.
- 10 5. Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4, que tenía una fluidez de 18 segundos (embudo de 15 mm) para proporcionar un comprimido.
6. Se recubrió el comprimido obtenido en la etapa 5 con una dispersión acuosa al 15% p/p de Opadry Y-1-7000, mediante pulverización de la dispersión sobre el comprimido usando un sistema de paila de recubrimiento
- 15 Los comprimidos recubiertos con película del ejemplo 4, envasados en blísters de poli(cloruro de vinilo) (PVC)/aluminio y expuestos a pruebas de estabilidad en condiciones extremas a 30°C y 65% de humedad relativa (HR), demostraron ser estables tras al menos 9 meses, manteniendo el nivel de impurezas de degradación totales igual a o inferior al 0,1% (p/p) en peso del peso total del dexketoprofeno trometamol.

Ejemplo 5:

## Composición de formulación

Componentes	Contenido:
Producto granulado	mg/comprimido
Dexketoprofeno trometamol ( $d_{90}=60,34 \mu\text{m}$ ; $d_{50}=9,08 \mu\text{m}$ )	36,90
Celulosa microcristalina	127,40
Almidón pregelatinizado	26,26
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	2,60
Fase extragranular	
Celulosa microcristalina	55,14
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	1,30
Recubrimiento	
Opadry OY-GM-7305 Blanco*	8,00
Comprimido total	268,00

- 20 \* Opadry OY-GM-7350 Blanco es un material de recubrimiento comercialmente disponible formulado anteriormente basado en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y povidona

## Procedimiento de fabricación

1. Se tamizaron y mezclaron dexketoprofeno trometamol, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, parte de la celulosa microcristalina (127,40 mg) y parte del glicolato sódico de almidón (tipo A) (5,20 mg).
- 25 2. Se granuló en seco mediante precompresión la combinación en polvo obtenida en la etapa 1 con una máquina de preparación de comprimidos, seguido por molienda de las masas precomprimidas para proporcionar un producto granulado.
3. Se tamizaron y combinaron la celulosa microcristalina restante (55,14 mg) y glicolato sódico de almidón (tipo A) (5,20 mg) con el producto granulado obtenido en la etapa 2
- 30 4. Se tamizó y combinó el estearato de magnesio restante (1,30 mg) con el combinado obtenido en la etapa 3.
5. Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4, que tenía una fluidez de 16,9 segundos (embudo de 15 mm) para proporcionar un comprimido.
6. Se recubrió el comprimido obtenido en la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry OY-GM-7350, mediante pulverización de la dispersión sobre el comprimido usando un sistema de paila de recubrimiento
- 35 Los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el ejemplo 5 se caracterizan por lo siguiente:

AV (valor de aceptación) = 3,4

LOD (pérdida por desecación) (%) = 4,2%

5 Se sometieron a prueba los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el ejemplo 5 para estudiar la disolución y se compararon con el producto comercialmente disponible Enantyum® (25 mg de dexketoprofeno trometamol).

Los datos se muestran a continuación.

Condiciones de disolución: 900 ml de medios de ácido clorhídrico pH 1,2, Aparato 2 (Farmacopea Europea 7.0., 2.9.3.), agitación a 75 rpm

Tiempo (minutos)	% acumulativo de dexketoprofeno trometamol disuelto	
	Ejemplo 5	Enantyum
10	84	73
15	93	89
20	96	93
30	99	96

10 Los comprimidos recubiertos con película del ejemplo 5, envasados en blísters de poli(cloruro de vinilo) (PVC)/aluminio y expuestos a pruebas de estabilidad en condiciones extremas a 30°C y 65% de humedad relativa (HR), demostraron ser estables, manteniendo el nivel de impurezas de degradación totales igual al 0,1% (p/p) tras 9 meses, e igual al 0,2% (p/p) tras 12 meses. El valor LOD tras 12 meses es igual al 6,2%.

Ejemplo 6:

Componentes	Contenido:
Producto granulado	mg/comprimido
Dexketoprofeno trometamol ( $d_{90}$ = 20,06 $\mu$ m; $d_{50}$ = 6,79 $\mu$ m)	36,90
Celulosa microcristalina	156,28
Almidón pregelatinizado	26,26
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	2,60
Fase extragranular	
Celulosa microcristalina	26,26
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	5,20
Estearato de magnesio	1,30
Recubrimiento	
Opadry OY-GM-7305 Blanco*	8,00
Comprimido total	268,00

15 \* Opadry OY-GM-7350 Blanco es un material de recubrimiento comercialmente disponible formulado anteriormente basado en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polidextrosa

Procedimiento de fabricación

Se preparan los comprimidos del ejemplo 6 tal como se describió anteriormente en el ejemplo 5.

Los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el ejemplo 6 se caracterizan por lo siguiente:

AV (valor de aceptación) = 3,4

20 LOD (pérdida por desecación) (%) = 4,8%

Los comprimidos recubiertos del ejemplo 6, envasados en blísters de poli(cloruro de vinilo) (PVC)/aluminio y expuestos a pruebas de estabilidad en condiciones extremas a 30°C y 65% de humedad relativa (HR), demostraron ser estables, manteniendo el nivel de impurezas de degradación totales igual al 0,1% (p/p) tras al menos 3 meses. El valor LOD tras 3 meses es igual al 6,4%.

25

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral sólida que comprende:
  - (i) un producto granulado que comprende dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante; opcionalmente al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;
  - 5 (ii) una fase extragranular que comprende al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante;
  - (iii) opcionalmente un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;

en la que el producto granulado (i) se obtiene mediante un procedimiento de granulación en seco.
- 10 2. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.
- 15 3. Composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el dexketoprofeno trometamol del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y/o en la que el lubricante del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 20 4. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante del producto granulado (i) o el lubricante de la fase extragranular (ii) se selecciona de estearato de magnesio, palmitoestearato de glicerilo, estearato de sacarosa y mezclas de los mismos, y/o en la que el diluyente del producto granulado (i) o el diluyente de la fase extragranular (ii) se selecciona de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.
- 25 5. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diluyente de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 4% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida y/o en la que el diluyente del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0% hasta el 80% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 30 6. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disgregante del producto granulado (i) o el disgregante de la fase extragranular (ii) se selecciona de almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o sales de la misma, crospovidona y mezclas de los mismos.
- 35 7. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disgregante de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y/o en la que el disgregante del producto granulado (i) está en una cantidad de desde el 0% hasta el 20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida, y/o en la que el lubricante de la fase extragranular (ii) está en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 2,5% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica sólida.
- 40 8. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante del producto granulado (i) es el mismo que el lubricante de la fase extragranular (ii).
- 45 9. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase extragranular (ii) comprende un aglutinante, y/o en la que el aglutinante del producto granulado (i) o el aglutinante de la fase extragranular (ii) se selecciona de almidón, almidón pregelatinizado, povidona y mezclas de los mismos.
- 50 10. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el recubrimiento de película (iii) comprende un agente de formación de película seleccionado de los derivados de celulosa metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos, y/o en la que un recubrimiento de película (iii) está comprendido en una cantidad de entre el 1% y el 10% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.
11. Composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el producto granulado (i) está en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica; y la fase extragranular (ii) está en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.

12. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral sólida de dexketoprofeno trometamol, que comprende las etapas de:
- 1) proporcionar un producto granulado (i) que comprende las etapas de:
- 5 a) combinar dexketoprofeno trometamol y al menos un lubricante;
- b) opcionalmente, añadir al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un disgregante;
- c) comprimir los componentes combinados de la etapa (a) y (b), para obtener una combinación compactada;
- 10 d) reducir el tamaño de la combinación compactada obtenida en la etapa (c) para obtener el producto granulado (i);
- 2) mezclar el producto granulado obtenido en la etapa (1) con al menos un diluyente y/o al menos un disgregante;
- 3) mezclar al menos un lubricante con la combinación obtenida en la etapa (2);
- 4) comprimir la combinación obtenida en la etapa (3) para formar un comprimido;
- 15 5) opcionalmente, recubrir el comprimido obtenido en la etapa (4) con un recubrimiento de película que comprende un agente de formación de película;
- en el que la etapa (1) se lleva a cabo mediante un procedimiento de granulación en seco.
13. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que el dexketoprofeno trometamol de la etapa (1a) y el lubricante de la etapa (1a) y (3) se tamizan antes de su combinación, y/o en el que el diluyente, el aglutinante y el disgregante de la etapa (1b), y el diluyente y el disgregante de la etapa (2) se tamizan antes de su combinación.
- 20
14. Composición farmacéutica sólida obtenida u obtenible mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13.
15. Uso de la composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 a 11 ó 14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor e inflamación.
- 25