

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 986**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2014 PCT/EP2014/052342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14124862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2014 E 14705987 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2956129**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen dexketoprofeno y tramadol**

30 Prioridad:  
**14.02.2013 IT MI20130210**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.06.2018**

73 Titular/es:  
**LABORATORIOS MENARINI S.A. (100.0%)  
Alfonso XII, 587  
08912 Badalona, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**SCHMITZ, REINHARD y  
KOHL, TOBIAS**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 672 986 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen dexketoprofeno y tramadol

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable que comprende la combinación de los dos ingredientes farmacéuticos activos dexketoprofeno y tramadol en una forma de dosificación oral sólida con liberación inmediata de ambos principios activos.

**Estado de la técnica**

10 El dexketoprofeno es el enantiómero S-(+) del bien conocido fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) y el inhibidor reversible de la ciclooxigenasa (COX), ketoprofeno, con el nombre químico ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propionico. El ketoprofeno racémico se usa como un agente analgésico y antiinflamatorio y estos efectos se deben al enantiómero S-(+) (dexketoprofeno), mientras que el enantiómero R(-) no contribuye a estas actividades. La sal de trometamina de dexketoprofeno está registrada como comprimidos orales de liberación inmediata recubiertos con película de 12,5 mg y 25 mg en países de la UE y en varios países no europeos para el tratamiento sintomático del dolor agudo de intensidad leve a moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea y dolor dental

15 El tramadol es el agente analgésico opioide de acción central (1RS,2RS)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol. El tramadol está en el mercado desde 1977 (Tramal®, Grünenthal). Para uso oral, el tramadol está disponible en cápsulas de 50-300 mg, comprimidos y formulaciones de liberación sostenida. El tramadol clorhidrato es el ingrediente activo de productos con autorizaciones de comercialización en muchos países de la UE, tal como Contramal® (Italia), Adolonta® (España), Tramal® y Tramundin® (Alemania). Además, se comercializa en combinación con otros ingredientes activos en preparaciones tales como Zaldiar® que contiene 37,5 mg de tramadol clorhidrato y 325 mg de paracetamol.

20 La combinación de analgésicos ha sido objeto de numerosos estudios. La combinación de un NSAID con un opioide se estudió en el caso del ibuprofeno con oxicodona e ibuprofeno con codeína. La combinación de 400 mg de ibuprofeno y 5 mg de clorhidrato de oxicodona se comercializa en los Estados Unidos como Combunox® (Forest Pharmaceuticals, Inc.). Según lo informado por Raffa et. al. en la Patente de los Estados Unidos 5,516,803, la combinación de tramadol e ibuprofeno es sinérgica para el tratamiento del dolor y las afecciones de la tos. Las proporciones de peso respectivas se especificaron en las reivindicaciones como 1:1 a 1:200 con las proporciones preferidas de aproximadamente 1: 2 a aproximadamente 1:20.

25 En la publicación de Tuncer et al. (Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(2):181-4), se demostró que clínicamente, el ketoprofeno parece reducir los requerimientos de morfina en un 33 a 40 % con el supuesto mecanismo central de analgesia de ketoprofeno cuando se administra por vía intravenosa. De acuerdo con Siyam et al. in Anesthesiology 2003; 99: A996, la coadministración de tramadol y ketoprofeno produjo marcada sinergia antinociceptiva y efectos secundarios reducidos

30 La razón para desarrollar una combinación oral fija de dexketoprofeno y tramadol radica en las siguientes consideraciones:

35 1. El dexketoprofeno y el tramadol tienen diferentes mecanismos de acción, el primero ejerce su actividad antinociceptiva principalmente a nivel periférico, mientras que el segundo es un analgésico de acción central. Por lo tanto, se espera que su combinación dé como resultado una analgesia aditiva o sinérgica, permitiendo de este modo una disminución en las dosis requeridas de los agentes individuales y, en consecuencia, un riesgo reducido de eventos adversos.

40 2. El dexketoprofeno y el tramadol tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, por lo que se espera que su combinación se caracterice tanto por el inicio rápido (típico de dexketoprofeno) como por la duración prolongada (peculiar del tramadol) del efecto analgésico.

45 Sin embargo, en la literatura hay una gran cantidad de ejemplos referentes a obstáculos técnicos en la producción de preparaciones farmacéuticas adecuadas que contienen tanto ketoprofeno como tramadol. Por ejemplo, el excipiente farmacéutico común monohidrato de lactosa que se usa en una variedad de composiciones farmacéuticas para uso oral, por ejemplo, comprimidos y comprimidos recubiertos con película, conduce a una decoloración severa en comprimidos que contienen dexketoprofeno, lo que impide su uso.

50 Además, de acuerdo con la literatura, la inyección de tramadol clorhidrato se encuentra incompatible con aciclovir y clindamicina, mientras que es estable cuando se mezcla con manitol al 20 % o solución de Ringer lactato. Adicionalmente, según se evaluó para solución de 50 mg/mL de tramadol para inyección o infusión, la precipitación se produce cuando la solución de tramadol se mezcla en la misma jeringa con soluciones que contienen NSAID, tal como diclofenaco sódico, indometacina y piroxicam.

En el documento EP546676 se describe una composición farmacéutica que comprende tramadol y un derivado de ácido propiónico NSAID, que puede ser ketoprofeno, la composición preferida consiste en tramadol con ibuprofeno. Las composiciones descritas en los ejemplos son soluciones acuosas y, en consecuencia, no se observaron problemas particulares con las composiciones sólidas.

- 5 El documento WO2007008752 describe composiciones farmacéuticas que comprenden dos fármacos que pueden ser, entre otros, tramadol y un NSAID; las composiciones están en una forma sólida, pero los dos fármacos están en diferentes capas para liberaciones separadas.

El documento US6294195 divulga una forma de dosificación analgésica oral de liberación sostenida para la administración de un día que comprende un analgésico opiode y opcionalmente un fármaco no opiode. El tramadol y el ketoprofeno están incluidos, pero los ejemplos que se muestran se refieren solo a la morfina.

10 El documento WO2008/092219 divulga composiciones sólidas con tramadol y ketoprofeno. Al mezclar el ketoprofeno sólido y el tramadol, se informa una interacción entre los dos ingredientes activos, visualizada por calorimetría de barrido diferencial (DSC), que da como resultado una "masa viscosa espesa difícil de disolver que podría provocar una alteración de la biodisponibilidad de los fármacos". La solicitud de patente describe además diferentes opciones para 'tramadol y ketoprofeno de vehículos en formas farmacéuticas y/o productos que impiden cualquier contacto entre ellos y/o impiden la interacción entre los dos principios activos' suponiendo que la fabricación siguiendo técnicas y equipos estándar no es técnicamente factible y no dará lugar a una forma farmacéutica estable. En este contexto, se debe hacer notar que el campo de tratamiento deseado, concretamente el dolor moderado a intenso exige particularmente la liberación inmediata de los ingredientes activos que podrían verse obstaculizados por la interacción física de ketoprofeno y tramadol.

15 Adicionalmente, como se describe por Botha et al. (1989) in Drug Development and Industrial Pharmacy 15 (3), 415-426, Botha et al. (1990) in Drug Development and Industrial Pharmacy 16 (4), 673-683, Tita et al (2011) in Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 56, 221-227, el desarrollo de formulaciones con ketoprofeno y otros NSAID tal como el naproxeno no es trivial. Se detectaron incompatibilidades para ketoprofeno con materiales de carga farmacéuticos comunes tales como lactosa, fosfatos de calcio, estearato de magnesio o Precirol Ato 5 (palmitoestearato de glicerilo), lo que podría dar como resultado un aumento del tiempo de desintegración, tasas de disolución deterioradas y descomposición durante el almacenamiento de estabilidad.

20 Además, en el documento AU703310B2 (EP7592963) "Una forma medicinal que se desintegra rápidamente de tramadol o una sal de tramadol", se describe la preparación de comprimidos libres de aglutinante que contienen tramadol, ya que el desarrollo de comprimidos que contienen aglutinante con tramadol que muestran una desintegración y disolución rápida se consideran como no posibles. En detalle, se describió que el tramadol clorhidrato cierra los capilares de un comprimido durante la desintegración debido a la alta solubilidad en agua de este compuesto y conduce a la rápida formación de una capa límite de difusión altamente concentrada. Además, la desintegración no puede acelerarse aumentando el contenido de agente de desintegración.

30 Las características desfavorables del tramadol en términos de desarrollo de productos farmacéuticos se vuelven aún más pronunciadas cuando se combinan con dexketoprofeno. De hecho, debido a su naturaleza pegajosa y la tendencia a aglomerarse, este último debería requerir un procesamiento posterior en forma de gránulos que contienen aglutinante, lo que excluye cualquier comprimido sin aglutinante. El documento WO2008150324 describe formulaciones en las que podría estar contenido ya sea tramadol o dexketoprofeno. Miranda-HF. Puig-M-M. Romero-M-A, Prieto-J-C. Fundamental & Clinical Pharmacology. Vol. 23, 1 de enero de 2009, páginas 81-88, investiga los efectos del tramadol y el dexketoprofeno en la analgesia y el tránsito gastrointestinal en ratones.

### Descripción de la invención

45 Los inconvenientes asociados con la tecnología descrita en el documento WO2008/092219 son superados por la presente invención, que proporciona la metodología apropiada de preparación de formulaciones orales sólidas farmacéuticamente aceptables de dexketoprofeno y tramadol, ambos como sales, sobre la base de técnicas y equipos estándar sin la necesidad de procedimientos especializados.

Desde el punto de vista tecnológico, los principios básicos para la fabricación de estas formulaciones, sin la metodología compleja que requiere la separación de ambos principios activos entre sí, se identificaron y consisten en:

- 50 - Los principios activos son ambos usados como sales.  
 - El uso de un material de carga apropiado.  
 - El uso de un sistema de aglutinante apropiado para la granulación, que induce un tamaño de gránulo y una estructura de gránulo apropiados.  
 - El uso de una tecnología apropiada para la fabricación, particularmente en el caso de los procedimientos de granulación, esto es, mediante granulación en lecho fluido que conduce a una estructura de gránulo blanda y

fácilmente desintegrante/disoluble que es especialmente apropiada para una forma de dosificación sólida de liberación inmediata.

5 Para evitar la incompatibilidad física potencial del dexketoprofeno y el tramadol y la formación de una masa dura y adhesiva como se describe en el documento WO2008/092219, es necesario seguir los principios establecidos como se describió anteriormente y en los ejemplos ilustrados a continuación. La combinación de los parámetros identificados induce una forma de dosificación farmacéutica estable y tecnológicamente factible apropiada para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa originada por diferentes causas y relacionada con diferentes enfermedades tales como: dolor postoperatorio, dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, inflamaciones y migraña.

10 De acuerdo con el documento WO2008/092219, la formulación tecnológica de dexketoprofeno y tramadol debería requerir el uso de técnicas especializadas e intrincadas tales como formación de comprimidos de múltiples capas, granulación separada de ambos ingredientes activos y/o del empaque en moldes de blísteres separados para mantener los dos ingredientes activos rigurosamente separados. Sorprendentemente, sin embargo, la presente invención muestra que la fabricación de una formulación farmacéuticamente estable de estos dos ingredientes  
15 activos, apropiada para el tratamiento del dolor moderado a severo, es factible sin la aplicación de métodos y tecnologías no estándar. La presente invención proporciona una formulación tecnológicamente estable que contiene los principios activos dexketoprofeno y tramadol junto con excipientes de calidad farmacéuticamente aceptable, en particular cargas y aglutinantes, en la que la carga es celulosa microcristalina y el aglutinante se selecciona preferiblemente en el grupo de almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, hipromelosa o sus mezclas.

20 Para los fines de la presente invención, la hipromelosa indica hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC.

En una realización preferida, el dexketoprofeno se usa como sal de trometamina (trometamol) y tramadol como la sal de clorhidrato. Además, la producción de las formas farmacéuticas de dosificación se realiza con procesos galénicos estándar tales como mezcla, cribado, granulación, formación de comprimidos y recubrimiento de película mientras se aplican equipos tecnológicos y maquinaria estándar. Por lo tanto, ambos principios activos no están separados  
25 por procedimientos de fabricación y/o empaque especializados o únicos, tales como la formación de comprimidos en múltiples capas, la formación de comprimidos de dos gránulos diferentes/cristales recubiertos con película o el empaque en blísteres con molduras separadas.

De acuerdo con la invención, el dexketoprofeno está en forma de una sal con bases orgánicas o inorgánicas y tramadol como una sal con ácidos orgánicos o inorgánicos.

30 La base orgánica o inorgánica se selecciona del grupo de trometamol, trimetilamina, dimetilamina, etilamina, trietilamina, dietilamina, L-lisina, L-arginina, dietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio; el ser preferido es trometamol.

Para los fines de la presente invención, trometamol indica 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, también conocido como trometamina o TRIS.

35 El ácido orgánico o inorgánico se selecciona del grupo de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, acético, propiónico, málico, maleico, succínico, cítrico, L-tartárico, láctico, malónico, aspártico, glutámico; siendo el preferido el clorhídrico.

La combinación se dirige al tratamiento del dolor agudo y postoperatorio de intensidad moderada a severa originada por diferentes causas y relacionada con diferentes enfermedades seleccionadas del grupo de dolor de cabeza, dolor  
40 de muelas, inflamaciones y migraña. La combinación fija de ambos compuestos está destinada a permitir un control optimizado del dolor con menos efectos secundarios que los observados para ambos compuestos solos.

De acuerdo con la presente invención, las formas farmacéuticas comprenden formas de dosificación oral sólidas, preferiblemente comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata.

45 De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas contienen una mezcla de los dos ingredientes activos, para la unidad de dosificación oral, en la siguiente cantidad:

- Dexketoprofeno (peso molecular 254,28): entre 8 y 50 mg, preferiblemente entre 10 y 30 mg, 12,5 mg y 25 mg siendo las cantidades más preferidas (equivalentes a dexketoprofeno trometamol (peso molecular 375,42) entre 11,8 y 73,8 mg, preferiblemente entre 14,8 y 44,3 mg, siendo 18,4 mg y 36,9 mg las cantidades específicas más preferidas).

50 - Tramadol (peso molecular 263,28): entre 17,6 y 105,4 mg, preferiblemente entre 26,3 y 87,8 mg, siendo 32,9 mg y 65,9 mg las cantidades específicas más preferidas [equivalentes a tramadol clorhidrato (peso molecular 299,84) entre 20 y 120 mg, preferiblemente entre 30 y 100 mg, siendo 37,5 mg y 75 mg las cantidades más preferidas].

Las composiciones farmacéuticas contienen una mezcla de los dos ingredientes activos para la unidad de dosificación oral en una proporción p/p de dexketoprofeno/tramadol entre 2:1 a 1:10, preferiblemente en una proporción p/p entre 1:1 a 1:6. (equivalente a una proporción p/p de dexketoprofeno trometamol/tramadol clorhidrato entre 2,59: 1 a 1: 7,7, preferiblemente 1,3: 1 a 1: 4,63).

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además de los ingredientes activos, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre cargas farmacéuticas, aglutinantes, desintegrante, lubricantes y deslizantes.

La carga consiste en celulosa microcristalina y debería estar contenida en cada unidad de dosificación de 45 % a 75 % p/p de la cantidad total.

- 10 El aglutinante, seleccionado en el grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, hipromelosa o mezclas de los mismos, en cantidades desde 5 % a 20 %, preferiblemente desde 7 % a 12 % en peso total de la composición.

El desintegrante se selecciona de croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón o mezclas de los mismos, en cantidades desde 4 % a 14 % en peso de la composición total.

- 15 El lubricante se selecciona en el grupo que consiste en diestearato de glicerol, estearilfumarato de sodio o una mezcla de los mismos, siendo preferido el estearilfumarato de sodio.

El deslizante preferido es sílice coloidal anhidra.

- 20 De acuerdo con la presente invención, todos los componentes de las composiciones están íntimamente mezclados. Con el término íntimamente mezclado, una mezcla de los componentes, y en particular de los dos principios activos, está prevista de tal forma que nunca se excluye un contacto físico entre los componentes de las composiciones, y en particular entre los dos principios activos.

La unidad de dosificación oral puede recubrirse opcionalmente con excipientes farmacéuticos seleccionados de formadores de película farmacéutica, pigmentos, dispersantes y agentes de pulido.

- 25 Las unidades de dosificación están preferiblemente recubiertas con hipromelosa o un recubrimiento de película exterior a base de poli(vinil) alcohol.

- 30 No todos los excipientes farmacéuticos estándar se pueden usar junto con dexketoprofeno y tramadol. El uso de lactosa monohidrato que es un excipiente farmacéutico estándar usado comúnmente como material de carga en combinación con celulosa microcristalina (por ejemplo, MicroceLac®) no es posible con dexketoprofeno. Los comprimidos resultantes muestran manchas de color amarillo a naranja que indican una incompatibilidad química y un tiempo de desintegración significativamente mayor después de la prueba de estabilidad acelerada.

También se excluye el uso del aglutinante común polivinilpirrolidona (PVD), ya que conduce a núcleos de comprimidos porosos, opacos, que no son apropiados para un procesamiento adicional tal como recubrimiento de película, y a un fuerte aumento en el tiempo de desintegración y resistencia a la trituración.

- 35 Sorprendentemente, composiciones farmacéuticas que contienen i) una sal de dexketoprofeno, siendo el trometamol el preferido, ii) una sal de tramadol, siendo el clorhidrato preferido, iii) celulosa microcristalina, como una carga, en un alto porcentaje p/p de la cantidad total, iv) un aglutinante, v) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que todos los constituyentes están íntimamente mezclados, resultan ser estables en todas las condiciones estudiadas.

- 40 Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar siguiendo procedimientos galénicos estándar en los que ambos ingredientes no están separados por procedimientos de fabricación y/o empaque especializados o únicos; se pueden fabricar mediante granulación en lecho fluido o secado en lecho fluido en comprimidos o cápsulas para la liberación inmediata de ambos principios activos.

- 45 Las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención muestran una disolución de los dos ingredientes activos, dexketoprofeno y tramadol, en un intervalo de tiempo no superior a 15 minutos, más precisamente entre 3 y 11 minutos.

Las composiciones muestran una tasa de disolución y un perfil de pureza de los componentes que permanecen inalterados durante la vida útil de 18 meses a (25 ± 2) °C y (60 ± 5) % de humedad relativa en blísteres de aluminio-aluminio y PVC/PVDC-aluminio.

### Sección experimental

- 50 El dexketoprofeno muestra una incompatibilidad fisicoquímica pronunciada con tramadol. Esta interacción se dilucida a continuación (Ejemplo A).

**Ejemplo A: Pruebas de compatibilidad de dexketoprofeno trometamol y tramadol clorhidrato como mezclas de polvo seco**

5 El dexketoprofeno trometamol y el tramadol clorhidrato se mezclaron juntos en diferentes proporciones y se sometieron a condiciones aceleradas, esto es (60 +/- 2) °C y 60 % de humedad relativa. Los resultados correspondientes se presentan en la tabla A1.

Tabla A - Aspecto de mezclas de polvo seco que contienen dexketoprofeno y tramadol

Composición	Resultados (después de semanas)			
	0	1	2	4
Dexketoprofeno trometamol (DKP TRIS)	n.t.	n.t.	polvo suelto	polvo aglomerado
Tramadol clorhidrato (TRA-HCl)	n.t.	n.t.	polvo suelto	polvo ligeramente aglutinado
DKP TRIS + TRA-HCl (25 mg + 37,5 mg)	n.t.	polvo suelto	n.t.	polvo aglomerado
DKP TRIS + TRA-HCl (12,5 mg + 75 mg)	n.t.	<b>masa dura y aglutinada en el fondo del vial</b>	n.t.	<b>masa dura y aglutinada en el fondo del vial</b>
n.t. = no probado				

Estos resultados demuestran la interacción física entre dexketoprofeno trometamol y sustancias medicamentosas de tramadol clorhidrato, especialmente en el caso de dosis altas de tramadol (por ejemplo, 75 o 100 mg).

10 El resultado obtenido en el Ejemplo A hace improbable que el experto en la técnica defina una composición farmacéutica eficaz y estable de ambos componentes en forma de un comprimido que contiene aglutinante. Como se muestra en los siguientes Ejemplos 1 a 4 de la presente invención, sin embargo, la selección de los componentes correctos aplicados en la proporción correcta y procesados en los procedimientos de fabricación apropiados decide sobre la funcionalidad y la estabilidad del producto farmacéutico. Los EJEMPLOS comparativos B y C se proporcionan para ilustrar este hallazgo.

**Ejemplo B:** Selección del sistema de aglutinante apropiado para comprimidos de dexketoprofeno + tramadol

Para la definición del sistema aglutinante apropiado del producto de fármaco dexketoprofeno + tramadol, se evaluaron aglutinantes farmacéuticos convencionales tales como polivinilpirrolidona, hipromelosa y almidón de maíz pregelatinizado.

20 Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con la composición presentada en la tabla B.

Tabla B-Composición de los núcleos de los comprimidos usados para el cribado del sistema de aglutinante apropiado

Ingrediente	Referencia	Función	Cantidad, mg por comprimido			
			1	2	3	4
Dexketoprofeno trometamol (equivalente a dexketoprofeno)	Especificación del fabricante	Ingrediente activo	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)
Tramadol clorhidrato	Ph. Eur.	Ingrediente activo	75,00	75,00	75,00	75,00
Celulosa microcristalina	Ph. Eur.	Carga	239,10	276,54	299,94	309,30
Polivinilpirrolidona	Ph. Eur.	Agglutinante	<b>84,24</b>	-	-	-
Almidón de maíz, pregelatinizado	Ph. Eur.	Agglutinante	-	<b>46,80</b>	-	-
Hipromelosa	Ph. Eur.	Agglutinante	-	-	<b>23,40</b>	<b>14,04</b>

ES 2 672 986 T3

Croscarmelosa de sodio	Ph. Eur.	Desintegrante	18,72	18,72	18,72	18,72
------------------------	----------	---------------	-------	-------	-------	-------

(continuación)

Ingrediente	Referencia	Función	Cantidad, mg por comprimido			
			1	2	3	4
Diestearato de glicerol	Ph. Eur.	Lubricante	9,36	9,36	9,36	9,36
Sílice coloidal, anhidra	Ph. Eur.	Deslizante	4,68	4,68	4,68	4,68
Agua purificada*	Ph. Eur.	Solvente para granulación	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
<b>Peso total del núcleo del comprimido</b>			<b>468,00</b>	<b>468,00</b>	<b>468,00</b>	<b>468,00</b>
1 = sistema de aglutinante de polivinilpirrolidona						
2 = sistema de aglutinante de almidón de maíz pregelatinizado,						
3 = sistema de aglutinante de hipromelosa al 5 % p/p						
4 = sistema de aglutinante de hipromelosa al 3 % p/p						

5 La cantidad de polivinilpirrolidona se seleccionó de acuerdo con experiencias previas que conducen a un tamaño de partícula y propiedades de gránulo favorables. Todas las mezclas fueron tamizadas, granuladas y sometidas a compactación de comprimidos. La apariencia de los núcleos de comprimido resultantes se presenta en la tabla C.

Tabla C - Aspecto de núcleos de comprimido fabricados con diferentes sistemas de aglutinante

Parámetro	Formulación			
	1	2	3	4
Apariencia de los núcleos del comprimido	<b>opaco, ligeramente poroso</b>	<b>lustroso, brillante</b>	<b>opaco, oscuro-manchado</b>	<b>ligeramente brillante</b>
n.t. = no probado				

Posteriormente, los núcleos de los comprimidos se sometieron a prueba de estabilidad acelerada a 60 °C y se evaluaron el tiempo de desintegración y la dureza del comprimido (tablas E y F).

10 Tabla D - Tiempo de desintegración de las formulaciones de dexketoprofeno + tramadol en comprimidos con diferentes sistemas aglutinantes

Formulación	Tiempo de desintegración [min.] después de semanas a 60°C		
	0	2	4
1 (polivinilpirrolidona)	3	<b>16</b>	<b>17</b>
2 (almidón de maíz pregelatinizado)	2	7	10
3 (hipromelosa al 5 % p/p)	3	8	8
4 (hipromelosa al 3 % p/p)	2	6	4

Tabla E - Resistencia a la trituración de las formulaciones de dexketoprofeno + tramadol en comprimidos con diferentes sistemas de aglutinantes

Formulación	Resistencia a la trituración [N] después de semanas a 60°C		
	0	2	4
1 (polivinilpirrolidona)	<b>90</b>	<b>123</b>	<b>123</b>
2 (almidón de maíz pregelatinizado)	134	127	116
3 (hipromelosa al 5 % p/p)	128	120	119
4 (hipromelosa al 3 % p/p)	165	126	122

Los resultados obtenidos del cribado de aglutinantes subrayan que el número de aglutinantes apropiados para comprimidos que contienen dexketoprofeno + tramadol es limitado. El uso del aglutinante polivinilpirrolidona estándar está excluido, ya que conduce a núcleos de comprimidos porosos, opacos, que no son apropiados para un procesamiento posterior, tal como el recubrimiento de película, y a un fuerte aumento del tiempo de desintegración y resistencia a la trituración. El aumento del tiempo de desintegración también se detectó para núcleos de comprimidos formulados sobre la base de almidón de maíz pregelatinizado e hipromelosa al 3 % p/p y 5 % p/p, pero en un grado mucho menor y sin el aumento de la dureza del comprimido. Por lo tanto, cualquier sistema aglutinante que contenga la polivinilpirrolidona utilizada comúnmente no alivia la incompatibilidad de dexketoprofeno y tramadol, sino que parece apoyar los efectos negativos de esta interacción. Después del almacenamiento en condiciones aceleradas, los núcleos de comprimidos obtenidos ya no cumplen con los requisitos de Ph. Eur., esto es, tiempo de desintegración por debajo de 15 minutos.

El Ejemplo C ilustra la posible opción para superar el aumento observado en el tiempo de disgregación en núcleos de comprimidos con almidón de maíz, pregelatinizado, mediante la aplicación de un sistema lubricante apropiado.

**Ejemplo C:** Selección del lubricante apropiado en combinación con el sistema de aglutinante apropiado

Para disminuir el aumento observado en el tiempo de desintegración durante la vida útil, se probaron diferentes tipos de lubricantes en núcleos de comprimidos formulados con almidón de maíz pregelatinizado. Como el estearato de magnesio se describió en la literatura como incompatible con (dex) ketoprofeno (2) y naproxeno (3), se excluyó este excipiente, por lo que el estudio se realizó con diestearato de glicerol y estearilfumarato de sodio. Las formulaciones y resultados correspondientes se resumen en las tablas F y G.

Tabla F-Composición de los núcleos de comprimidos usados para el cribado de lubricantes

Ingrediente	Referencia	Función	Cantidad, mg por comprimido	
			1	2
Dexketoprofeno trometamol (equivalente a dexketoprofeno)	Especificación del fabricante	Ingrediente activo	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)
Tramadol clorhidrato	Ph. Eur.	Ingrediente activo	75,00	75,00
Celulosa microcristalina	Ph. Eur.	Carga	253,14	253,14
Almidón de maíz, pregelatinizado	Ph. Eur.	Aglutinante	46,80	46,80
Croscarmelosa de sodio	Ph. Eur.	Desintegrante	46,80	18,72
Diestearato de glicerol	Ph. Eur.	Lubricante	<b>4,68</b>	-
Estearilfumarato de sodio	Ph. Eur.	Lubricante	-	<b>4,68</b>
Sílice coloidal, anhidra	Ph. Eur.	Deslizante	4,68	4,68
Agua purificada*	Ph. Eur.	Solvente para granulación	c.s.	c.s.



<b>Peso total del núcleo del comprimido</b>	<b>468,00</b>	<b>468,00</b>
---	---------------	---------------

Tabla G - Tiempo de desintegración de las formulaciones de dexketoprofeno + tramadol en comprimidos con diferentes tipos de lubricante

Formulación	Tiempo de desintegración [min.] después de semanas a 60°C		
	0	1	4
1 (diestearato de glicerol)	2	4	5
2 (estearilfumarato de sodio)	3	2	3

- 5 El tiempo de desintegración de los núcleos de comprimidos preparados con 1 % p/p de diestearato de glicerol aumentó significativamente desde 2 minutos. a 4 min., después de 1 semana y hasta 5 min., después de 4 semanas a 60 °C. Por el contrario, los núcleos de comprimidos con parámetros idénticos y formulación idéntica excepto por el uso de estearilfumarato de sodio al 1 % en lugar de diestearato de glicerol no mostraron ningún aumento en el tiempo de desintegración (3 minutos en el punto cero frente a 2 minutos después de 1 semana y frente a 3 minutos después de 4 semanas a 60 °C).
- 10 En resumen, los **Ejemplos A a C** experimentales indican que el desarrollo de formulación para comprimidos de dexketoprofeno + tramadol requiere estrategias específicas y que el número de excipientes potenciales que son apropiados es limitado.

#### Breve descripción de los dibujos

- 15 Las figuras 1, 2 y 3 son gráficos que muestran el comportamiento de disolución de ambos principios activos, dexketoprofeno TRIS y tramadol clorhidrato, respectivamente en las condiciones iniciales y después de pruebas de estabilidad acelerada (1 y 4 semanas a 60 °C). Los ensayos de disolución se realizaron, según USP, en solución reguladora pH 6,8 R1, usando un aparato de paletas, a una tasa de 50 rpm y en un volumen de 1000 ml.
- La figura 4: muestra el perfil de disolución de los comprimidos recubiertos con película de dexketoprofeno TRIS y tramadol clorhidrato derivados de una producción piloto en lotes, en las condiciones iniciales.
- 20 Figura 5: muestra el perfil de disolución de los comprimidos recubiertos con película de dexketoprofeno trometamol y tramadol clorhidrato originados a partir del primer sub lote fabricado de 100 kg en las condiciones iniciales.
- Figura 1: perfil de disolución de los ingredientes activos, condiciones iniciales.
- Figura 2: perfil de disolución de los ingredientes activos después de 1 semana a 60 °C.
- Figura 3: perfil de disolución de los ingredientes activos después de 4 semanas a 60 °C.
- 25 Figura 4: perfil de disolución de comprimidos recubiertos con película (lote piloto), condiciones iniciales.
- Figura 5: perfil de disolución de comprimidos recubiertos con película (sub lote fabricado de 100 kg), condiciones iniciales.

#### Ejemplos

- 30 Los ejemplos comprenden formas de dosificación oral sólidas en varias combinaciones. Sin embargo, las resistencias de la dosificación que se pueden preparar con la presente invención no están limitadas solamente a estas combinaciones.

La descripción detallada de los ejemplos está destinada a ilustrar la invención, pero no a limitar su alcance.

#### **Ejemplo 1: Fabricación del comprimido de dexketoprofeno trometamol + tramadol clorhidrato o comprimidos recubiertos con película, con almidón de maíz**

- 35 Tamaño del lote: 4 kg

La composición y las fórmulas discontinuas de los comprimidos (recubiertos con película) con las concentraciones de las dosificaciones combinadas de DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 37,5 mg (1), DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 75 mg (2), DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 37,5 mg (3) y DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg (4) se dan en la tabla 1 y en la tabla 2, respectivamente.

Tabla 1-Composición de los comprimidos y comprimidos recubiertos con película, respectivamente:

Ingrediente	Referencia	Función	Cantidad, mg por comprimido				
			1	2	3	4	
<b>Núcleo del comprimido</b>							
Dexketoprofeno trometamol (equivalente a dexketoprofeno)	Especificación del fabricante	Ingrediente activo	18,45 (12,5)	18,45 (12,5)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)	
Tramadol clorhidrato	Ph. Eur.	Ingrediente activo	37,50	75,00	37,50	75,00	
Celulosa microcristalina	Ph. Eur.	Carga	378,85	341,35	360,40	322,90	
Almidón de maíz	Ph. Eur.	Aglutinante	49,60	49,60	49,60	49,60	
Glicolato de almidón de sodio	Ph. Eur.	Desintegrante	27,10	27,10	27,10	27,10	
Diestearato de glicerol	Ph. Eur.	Lubricante	5,20	5,20	5,20	5,20	
Sílice coloidal, anhidra	Ph. Eur.	Deslizante	3,30	3,30	3,30	3,30	
Agua purificada*	Ph. Eur.	Solvente para granulación	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	
<b>Peso total del núcleo del comprimido</b>			<b>520,00</b>	<b>520,00</b>	<b>520,00</b>	<b>520,00</b>	
<b>Recubrimiento de película (opcional)</b>							
Hipromelosa	Ph. Eur.	Formador de película	4,95	4,95	4,95	4,95	
Dióxido de titanio	Ph. Eur.	Pigmento	3,24	3,24	3,24	3,24	
Povidona K 30	Ph. Eur.	Dispersante	0,87	0,87	0,87	0,87	
Macrogol 4000	Ph. Eur.	Agente de pulido	0,95	0,95	0,95	0,95	
Agua purificada*	Ph. Eur.	Solvente para recubrimiento de película	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	
<b>Peso total del comprimido de recubrimiento de película</b>			<b>530,01</b>	<b>530,01</b>	<b>530,01</b>	<b>530,01</b>	
* no es parte del producto final del fármaco							

Tabla 2 - Fórmulas por lotes de los comprimidos y comprimidos recubiertos con película, respectivamente:

Ingrediente	Referencia	Cantidad, g por lote			
		1	2	3	4
<b>Núcleo del comprimido</b>					
Dexketoprofeno trometamol	Especificación del fabricante	141,923	141,923	283,846	283,846
Tramadol clorhidrato	Ph. Eur.	288,462	576,923	288,462	576,923
Celulosa microcristalina	Ph. Eur.	2914,231	2625,769	2772,308	2483,846
Almidón de maíz	Ph. Eur.	381,538	381,538	381,538	381,538
Glicolato de almidón de sodio	Ph. Eur.	208,462	208,462	208,462	208,462

Diestearato de glicerol	Ph. Eur.	40,000	40,000	40,000	40,000
-------------------------	----------	--------	--------	--------	--------

(continuación)

Ingrediente	Referencia	Cantidad, g por lote			
		1	2	3	4
Sílice coloidal, anhidra	Ph. Eur.	25,385	25,385	25,385	25,385
Agua purificada (solvente para granulación) *	Ph. Eur.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Recubrimiento de película (opcional)					
Hipromelosa	Ph. Eur.	38,077	38,077	38,077	38,077
Dióxido de titanio	Ph. Eur.	24,923	24,923	24,923	24,923
Povidona K 30	Ph. Eur.	6,692	6,692	6,692	6,692
Macrogol 4000	Ph. Eur.	7,308	7,308	7,308	7,308
Agua purificada (solvente para recubrimiento de película) *	Ph. Eur.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

- 5 El dexketoprofeno trometamol y el tramadol clorhidrato se tamizan junto con celulosa microcristalina y aproximadamente ½ de almidón de maíz a través de un tamaño de malla de 1,0 mm. Los compuestos se mezclan durante 20 min. Con la cantidad restante de almidón de maíz, se prepara el fluido de granulación: aproximadamente 1/3 de agua se mezcla con la segunda mitad del almidón de maíz. El agua restante se calienta cerca del punto de ebullición y luego se añade a la lechada de almidón de maíz. Para la granulación húmeda, el fluido aglutinante se agita a 72-80 °C. La granulación se realiza aplicando procedimientos estándar usando un granulador de lecho fluido.
- 10 Se seca hasta una pérdida en el secado de 2,5-3,5 %. Después, los gránulos se tamizan (tamaño de malla de 1,0 mm) y posteriormente se mezclan con glicolato sódico de almidón, diestearato de glicerol y sílice coloidal anhidra durante 10 minutos. La mezcla compactable obtenida se comprime en una prensa troqueladora estándar para formar núcleos de comprimidos con las siguientes propiedades:

- Oblongas con dimensiones de 17x8 mm
- 15
- Masa de comprimido: 520 ± 3 %
  - Altura: 5,5 ± 0,2 mm
  - Resistencia a la trituration: ≥ 90 N
  - Tiempo de desintegración: ≤ 5 min.
  - Friabilidad: ≤ 1,0 %
- 20 Los núcleos de comprimido resultantes se pueden recubrir con la película de hipromelosa. La hipromelosa se añade al agua purificada calentada cerca del punto de ebullición. Después, se añaden la povidona K 30 y el macrogol 4000 y la mezcla se agita hasta que se obtiene una solución transparente. Directamente antes del recubrimiento de la película, se añade dióxido de titanio y se dispersa con un agitador de alta frecuencia. El recubrimiento de película se realiza en un recubridor de película estándar.
- 25 Los comprimidos recubiertos con película obtenidos muestran las siguientes propiedades:
- Masa de comprimido: 530 ± 5 %
  - Altura: 5,6 ± 0,3 mm
  - Resistencia a la trituration: ≥ 90 N
  - Tiempo de desintegración: ≤ 7,5 min.

Se produjeron lotes de muestra con diferentes proporciones de dexketoprofeno/tramadol y se ensayaron en condiciones de ICH durante 18 meses a  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  y  $(60 \pm 5) \%$  de humedad relativa. Los resultados de estas pruebas se presentan en las tablas 3 a 6.

5 Los resultados obtenidos indican una excelente estabilidad química y física de los lotes producidos (con respecto a la desintegración, disolución y otros parámetros del comprimido).

Tabla 3-Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 37,5 mg a  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  y  $(60 \pm 5) \%$  de RH en blísteres Al-Al:

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)					
		0	3	6	9	12	18
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>							
Disolución (después de 30 min)							
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75)	101	98	99	100	101	101
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75)	102	102	101	102	102	102
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	3	4	5	4	3	4
<b>Ensayo</b>							
Dexketoprofeno TRIS [ % ]	90,0 a 105,0	99,4	102,1	100,2	100,7	100,4	102,2
Tramadol clorhidrato [ % ]	90,0 a 105,0	99,7	101,8	102,9	102,0	101,6	105,0
<b>Parámetro adicional</b>							
Resistencia a la trituración							
- media	t: $\geq 90$ N	203	252	198	189	189	199
nmt = no más de							

10 Tabla 4 - Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 75 mg a  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  y  $(60 \pm 5) \%$  de RH en blísteres Al-Al:

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)					
		0	3	6	9	12	18
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>							
Disolución (después de 30 min)							
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75)	102	100	101	101	98	102
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75)	103	100	102	100	100	102
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	6	7	9	9	11	8
<b>Ensayo</b>							
Dexketoprofeno TRIS [ % ]	90,0 a 105,0	99,1	101,7	101,3	103,3	100,9	101,6
Tramadol clorhidrato [ % ]	90,0 a 105,0	99,2	101,8	101,3	103,1	101,1	101,2
<b>Parámetro adicional</b>							
Resistencia a la trituración							

ES 2 672 986 T3

- media	t: $\geq 90$ N	200	224	189	194	183	192
nmt = no más de							

Tabla 5-Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 37,5 mg a  $(25 \pm 2)$  °C y  $(60 \pm 5)$  % de RH en blísteres Al-Al:

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)					
		0	3	6	9	12	18
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>							
Disolución (después de 30 min)							
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75)	102	101	102	100	101	102
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75)	101	100	100	100	100	101
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	3	5	6	3	1	3
<b>Ensayo</b>							
Dexketoprofeno TRIS [ % ]	90,0 a 105,0	98,2	102,3	101,6	102,2	101,1	102,4
Tramadol clorhidrato [ % ]	90,0 a 105,0	96,8	100,5	101,4	100,8	98,7	101,4
<b>Parámetro adicional</b>							
Resistencia a la trituración							
- media	t: $\geq 90$ N	207	257	190	205	203	204
nmt = no más de							

5

Tabla 6 - Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg a  $(25 \pm 2)$  °C y  $(60 \pm 5)$  % de RH en blísteres Al-Al:

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)					
		0	3	6	9	12	18
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>							
Disolución (después de 30 min)							
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75)	104	103	103	n. t.	101	99
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75) <sup>(1)</sup>	104	101	102	n. t.	103	99
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	3	8	9	8	7	8
<b>Ensayo</b>							
Dexketoprofeno TRIS [ % ]	90,0 a 105,0	100,5	103,1	103,0	103,2	104,9	104,1
Tramadol clorhidrato [ % ]	90,0 a 105,0	100,6	102,4	103,1	103,4	102,7	102,6
<b>Parámetro adicional</b>							
Resistencia a la trituración							
- media	t: $\geq 90$ N	152	184	170	167	174	183

nmt = no más de

**Ejemplo 2: Fabricación de comprimidos recubiertos con película de dexketoprofeno trometamol + tramadol con almidón de maíz pregelatinizado**

Tamaño del lote: 550g

5 Composición de los comprimidos recubiertos con película

Sustancias activas	Cantidad por unidad de dosis única [mg]	Cantidad por lote [g]
Dexketoprofeno trometamol	36,90	57,99
Tramadol clorhidrato	75,00	117,86
<b>Otros ingredientes</b>		
Núcleo del comprimido:		
Celulosa microcristalina	179,70	282,39
Almidón de maíz pregelatinizado	29,20	45,89
Croscarmelosa de sodio	21,90	34,41
Estearilfumarato de sodio	3,65	5,74
Sílice, coloidal anhidra	3,65	5,74
Agua purificada*	c.s.	c.s.
Recubrimiento de película:		
Recubrimiento a base de alcohol polivinílico	7,30	11,47
Agua purificada*	c.s.	c.s.
* no es parte del producto final		

10 El dexketoprofeno trometamol y el tramadol clorhidrato se tamizan junto con celulosa microcristalina y ½ de croscarmelosa de sodio a través de un tamaño de malla de 1,0 mm. Los compuestos se transfieren al granulador de lecho fluido. Para la preparación del fluido aglutinante se añade almidón de maíz pregelatinizado a agua purificada y se agita durante aproximadamente 60 minutos. para obtener una lechada de aglutinante homogénea. La granulación se realiza aplicando procedimientos estándar en un granulador de lecho fluido. Se seca hasta una pérdida en el secado de 2,5-3,5 %. Después, los gránulos se tamizan (tamaño de malla de 1,0 mm) y posteriormente se mezclan con croscarmelosa de sodio, sílice, coloidal anhidra durante 10 minutos. Después de la mezcla con estearilfumarato sódico durante 5 minutos, la mezcla compactable obtenida se comprime en una prensa rotatoria estándar para  
15 comprimidos en núcleos de comprimidos con las siguientes propiedades:

- Oblongo con dimensiones de 16x7 mm
- Masa del comprimido: 350 mg ± 5 %
- Altura: 4,5 ± 0,2 mm
- Resistencia a la trituration: ≥ 90 N
- 20 - Tiempo de desintegración: ≤ 4 min.
- Friabilidad: ≤ 1,0 %

Los núcleos de comprimido resultantes se recubren posteriormente con un sistema de recubrimiento de película acuosa basado en un motivo de alcohol polivinílico, que se prepara de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El recubrimiento de película se realiza en un recubridor de película estándar. Los comprimidos recubiertos con película resultantes muestran las siguientes propiedades:

- 5 - Masa del comprimido: 357 mg  $\pm$  5 %
- Altura: 4,6  $\pm$  0,2 mm
- Resistencia a la trituración:  $\geq$  90 N
- Tiempo de desintegración:  $\leq$  6 min.

10 Los perfiles de disolución de los comprimidos recubiertos con película en solución reguladora pH 6,8 R1 Ph. Eur. con aparato de paletas, a 50 rpm de tasa de agitación y 1000 ml de volumen de solución reguladora se muestran en las figuras 1, 2 y 3. La figura 1 presenta los perfiles de disolución de ambos ingredientes activos en el valor inicial, mientras que las figuras 2 y 3 muestra los perfiles de disolución después de la prueba de estabilidad acelerada durante 1 y 4 semanas, respectivamente, a 60 °C en un horno seco. No se pudo detectar ninguna diferencia significativa entre los perfiles de disolución, por lo que se puede excluir una interacción fisicoquímica de ambos compuestos.

15 **Ejemplo 3: Fabricación de comprimidos recubiertos con película de dexketoprofeno + tramadol con almidón de maíz pregelatinizado como aglutinante y croscarmelosa de sodio como agente de desintegración en una escala de lote piloto (12,7 kg)**

20 La formulación idéntica a la presentada en el Ejemplo 2 se aumentó a 12,7 kg (escala piloto). Las características para los núcleos del comprimido se presentan a continuación:

- Oblongo con dimensiones de 14x6 mm
- Masa del comprimido: 350 mg  $\pm$  5 %
- Altura: 5,1  $\pm$  0,5 mm
- Resistencia a la trituración: 130  $\pm$  15 N
- 25 - Tiempo de desintegración:  $\leq$  6 min.
- Friabilidad:  $\leq$  0,5 %

Las propiedades de los comprimidos recubiertos con película son las siguientes:

- Masa del comprimido: 357 mg  $\pm$  5 %
- Altura: 5,2  $\pm$  0,5 mm
- 30 - Resistencia a la trituración:  $\geq$  90 N
- Tiempo de desintegración:  $\leq$  15 min.

Los comprimidos recubiertos con película se ensayaron para el perfil de disolución y para la estabilidad en condiciones aceleradas a 40 °C/75 % de humedad relativa. Los resultados se presentan en la figura 4 y la tabla 7.

35 Tabla 7 - Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg a (25  $\pm$  2) °C y (60  $\pm$  5) % de RH en blísteres de Al-Al

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)		
		0	3	6
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>				
Disolución (después de 30 min)				
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75) (1)	98	101	98
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75) (1)	99	102	99

Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	6	7	6
<b>Ensayo</b>				
Dexketoprofeno TRIS [%]	90,0 a 105,0	101,3	99,6	99,2

(continuación)

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)		
		0	3	6
Tramadol clorhidrato [%]	90,0 a 105,0	102,7	101,4	100,8
<b>Parámetro adicional</b>				
Resistencia a la trituración [N] <sup>(7)</sup>	t: ≥ 90	191	228	233

5 **Ejemplo 4: Fabricación de comprimidos recubiertos con película dexketoprofeno + tramadol con almidón de maíz pregelatinizado como aglutinante y croscarmelosa de sodio como agente de desintegración a gran escala de 223 kg**

La formulación de los Ejemplos 2 y 3 se modificó ligeramente y se aumentó al tamaño del lote a gran escala de 223 kg. La granulación se realizó en dos sublotes.

Composición de los comprimidos recubiertos con película

Sustancias activas	Cantidad por unidad de dosis única [mg]	Cantidad por sublote de granulación [kg]	Cantidad por lote [kg]
Dexketoprofeno trometamol	36,90	11,121	22,241
Tramadol clorhidrato	75,00	22,603	45,206
<b>Otros ingredientes</b>			
Núcleo del comprimido:			
Celulosa microcristalina	179,70	54,157	108,314
Almidón de maíz pregelatinizado	29,20	8,800	17,600
Croscarmelosa de sodio (fase interior)	11,02	3,321	6,642
Croscarmelosa de sodio (fase exterior)	22,04	-	13,292
Estearilfumarato de sodio	1,83	-	4,442
Sílice, coloidal anhidra	7,37	-	1,103
Agua purificada*	c.s.	-	
Recubrimiento de película:			
Recubrimiento a base de alcohol polivinílico	7,30	-	4,400
Agua purificada*	c.s.	-	c.s.



5 Para el primer sub lote de 100 kg, se mezclaron dexketoprofeno trometamol, tramadol clorhidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio para la fase interna y se tamizaron juntos a través de un tamaño de malla de 1,0 mm. Los compuestos se transfieren al granulador de lecho fluido. Para la preparación del fluido aglutinante se añade almidón de maíz pregelatinizado a agua purificada y se agita durante aproximadamente 60 minutos para obtener una lechada de aglutinante homogénea. La granulación se realiza aplicando procedimientos estándar en un granulador de lecho fluido. Se seca hasta una pérdida en el secado de 2,5-3,5 %. Después, los gránulos se tamizan (tamaño de malla de 1,0 mm) y posteriormente se mezclan con croscarmelosa de sodio y sílice, coloidal anhidra durante 10 minutos. El segundo sub lote se prepara siguiendo procedimientos idénticos y luego se añade al primer sub lote. El estearilfumarato de sodio se tamiza y se añade a la mezcla de ambos sublotes. La mezcla compactable obtenida se comprime en una prensa de comprimidos giratoria estándar para formar núcleos de comprimidos con las siguientes propiedades:

- Oblongo con dimensiones de 14x6 mm
- Masa del comprimido: 363 mg ± 2 %
- Altura: 5,1 ± 0,2 mm
- 15 - Resistencia a la trituración: 115 - 150 N
- Tiempo de desintegración: < 5 min.
- Friabilidad: ≤ 0,05 %

Las propiedades de los comprimidos recubiertos con película son las siguientes:

- Masa del comprimido: 370 mg ± 5 %
- 20 - Altura: 5,2 ± 0,2 mm
- Resistencia a la trituración: > 90 N
- Tiempo de desintegración: ≤ 6 min.

Tabla 8 - Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg a (40 ± 2) °C y (75 ± 5) % de RH en blísteres de Al-Al

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)		
		0	3	6
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>				
Disolución (después de 30 min)				
- Dexketoprofeno TRIS [ % ]	(Q=75)	100	98	98
- Tramadol clorhidrato [ % ]	(Q=75)	100	98	100
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	8	8	9
<b>Ensayo</b>				
Dexketoprofeno TRIS [ % ]	90,0 a 105,0	98,7	99,5	98,8
Tramadol clorhidrato [ % ]	90,0 a 105,0	100,5	100,1	100,0
<b>Parámetro adicional</b>				
Resistencia a la trituración [N]	t: ≥ 90	221	255	266

25

Tabla 9 - Datos de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg a (30 ± 2) °C y (75 ± 5) % de RH en blísteres de Al-Al

Parámetros de prueba	Especificación	Resultados (después de dos meses)
----------------------	----------------	-----------------------------------

ES 2 672 986 T3

	de vida útil	0	3	6
<b>Características generales y específicas de la forma de dosificación</b>				
Disolución (después de 30 min)				

(continuación)

Parámetros de prueba	Especificación de vida útil	Resultados (después de dos meses)		
		0	3	6
- Dexketoprofeno TRIS [ %]	(Q=75)	100	94	96
- Tramadol clorhidrato [ %]	(Q=75)	100	95	95
Tiempo de desintegración [min]	nmt 15	8	8	8
<b>Ensayo</b>				
Dexketoprofeno TRIS [ %]	90,0 a 105,0	98,7	100,1	97,6
Tramadol clorhidrato [ %]	90,0 a 105,0	100,5	100,8	99,9
<b>Parámetro adicional</b>				
Resistencia a la trituración [N] <sup>(7)</sup>	t: ≥ 90	221	232	245

5 El perfil de disolución de los comprimidos recubiertos con película obtenidos se muestra en la figura 5 y es comparable al de los lotes de muestra y tamaño de piloto.

**REIVINDICACIONES**

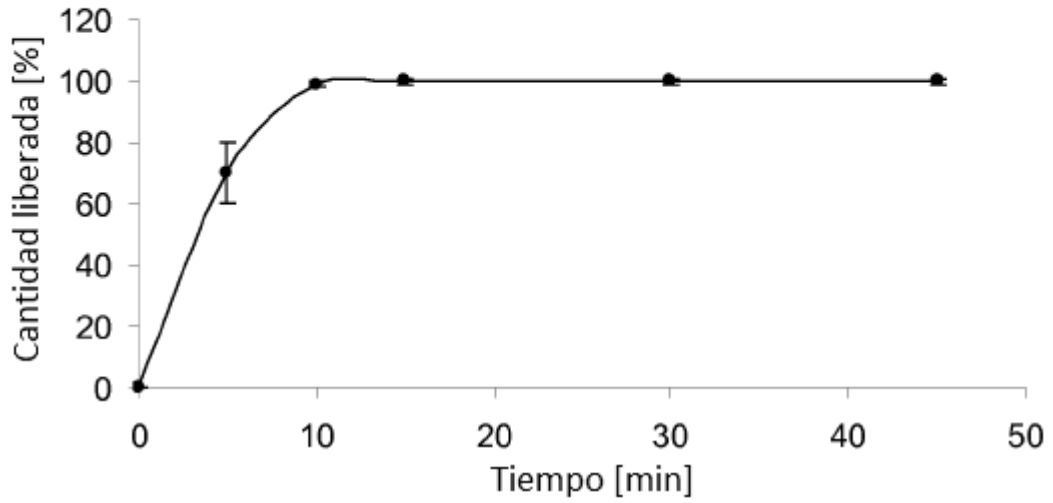
1. Una composición farmacéutica en una forma de dosificación oral sólida, que comprende:
  - i) una combinación de los dos ingredientes farmacéuticos activos, dexketoprofeno como una sal con bases orgánicas o inorgánicas y tramadol como una sal con ácidos orgánicos o inorgánicos, en la que:
    - 5 - la base orgánica o inorgánica se selecciona del grupo que consiste en trometamol, trimetilamina, dimetilamina, etilamina, trimetilamina, dietilamina, L-lisina, L-arginina, dietanolamina, hidróxido de sodio,
      - el ácido orgánico o inorgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, acético, propiónico, málico, maleico, succínico, cítrico, L-tartárico, láctico, malónico, aspártico, glutámico;
  - 10 ii) una carga que es celulosa microcristalina;
  - iii) un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado e hipromelosa, o mezclas de los mismos;
  - iv) un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en la que todos los componentes de la composición están en contacto físico.
- 15 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los dos ingredientes activos forman una mezcla homogénea en la que dichos ingredientes activos están íntimamente mezclados.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la base orgánica es trometamol y el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho excipiente farmacéutico se selecciona de agente de desintegración, lubricante y deslizante.
- 20 5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-4, que contiene una mezcla de los dos ingredientes activos en una proporción en peso de dexketoprofeno a tramadol desde 2:1 a 1:10, equivalente a una proporción en peso de dexketoprofeno trometamol a tramadol clorhidrato desde 2,59:1 a 1:7,7.
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, que contiene una mezcla de los dos ingredientes activos en una proporción en peso de dexketoprofeno a tramadol desde 1:1 a 1:6, equivalente a una proporción en peso de dexketoprofeno trometamol a tramadol clorhidrato de 1,3:1 a 1:4,63.
- 25 7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-4 que contiene los dos ingredientes activos, dexketoprofeno y tramadol o sales de los mismos, en las siguientes cantidades para cada unidad de dosificación oral:
  - 30 - dexketoprofeno desde 8 a 50 mg, equivalente a dexketoprofeno trometamol desde 11,8 a 73,8 mg;
  - tramadol desde 17,6 a 105,4 mg, equivalente a tramadol clorhidrato desde 20 a 120 mg.
8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene los dos ingredientes activos, dexketoprofeno y tramadol o sales de los mismos, en las siguientes cantidades, para cada unidad de dosificación oral:
  - 35 - dexketoprofeno desde 10 a 30 mg, equivalente a dexketoprofeno trometamol desde 14,8 a 44,29 mg;
  - tramadol desde 26,3 a 87,8 mg, equivalente a tramadol clorhidrato de 30 a 100 mg.
9. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8, que contiene los dos ingredientes activos, dexketoprofeno y tramadol o sales de los mismos, en las siguientes cantidades específicas para cada unidad de dosificación oral:
  - 40 - dexketoprofeno 12,5 mg o 25 mg, equivalente a dexketoprofeno trometamol 18,45 mg o 36,95 mg;
  - tramadol 32,9 mg o 65,9 mg, equivalente a tramadol clorhidrato 37,5 mg o 75 mg.
10. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-9, en la que la celulosa microcristalina está en un intervalo de concentración desde 45 a 75 % en peso de la cantidad total.
- 45 11. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-10, en la que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado e hipromelosa o mezclas de los mismos, en cantidades desde 5 % a 20 %, preferiblemente desde 7 % a 12 % por el peso total de la composición.

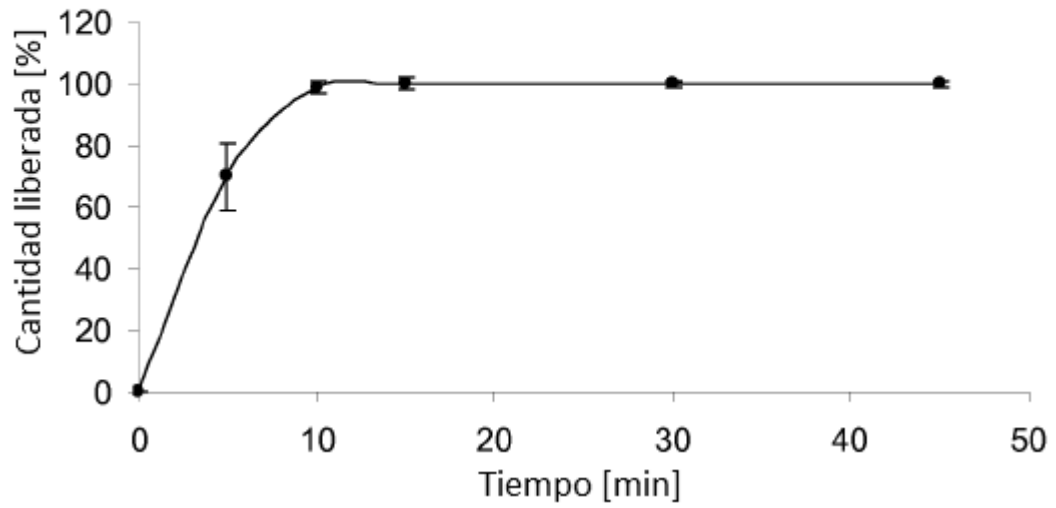
12. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-11, en la que el agente de desintegración se selecciona de entre croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón o mezclas de los mismos, en cantidades de 4 % a 14 % en peso de la composición total.
- 5 13. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-12, en la que la disolución de los dos ingredientes activos, dexketoprofeno y tramadol, se produce en un intervalo de tiempo no superior a 15 minutos, preferiblemente entre 3 y 11 minutos.
14. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 13, en la que la tasa de disolución y el perfil de pureza de los componentes permanecen sin cambios durante la vida útil de 18 meses a  $(25 \pm 2)$  °C y  $(60 \pm 5)$  % de humedad relativa en empaques de aluminio-aluminio y PVC/PVDC.
- 10 15. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-14, que está en forma de comprimido para la liberación inmediata de los principios activos.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que dicho comprimido comprende un recubrimiento de película exterior a base de hipromelosa.
- 15 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende un recubrimiento de película exterior a base de alcohol polivinílico.
18. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-14, que está en forma de una cápsula para la liberación inmediata de ambos principios activos.
19. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-18, para uso en el tratamiento del dolor agudo relacionado con las siguientes afecciones: dolor de cabeza, dolor de muelas, inflamaciones y migraña.
- 20 20. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 18, comprendiendo dicho procedimiento la granulación en lecho fluido y secado en lecho fluido de una mezcla de principios activos y excipientes.

**Figura 1**

A) Dexketoprofeno TRIS

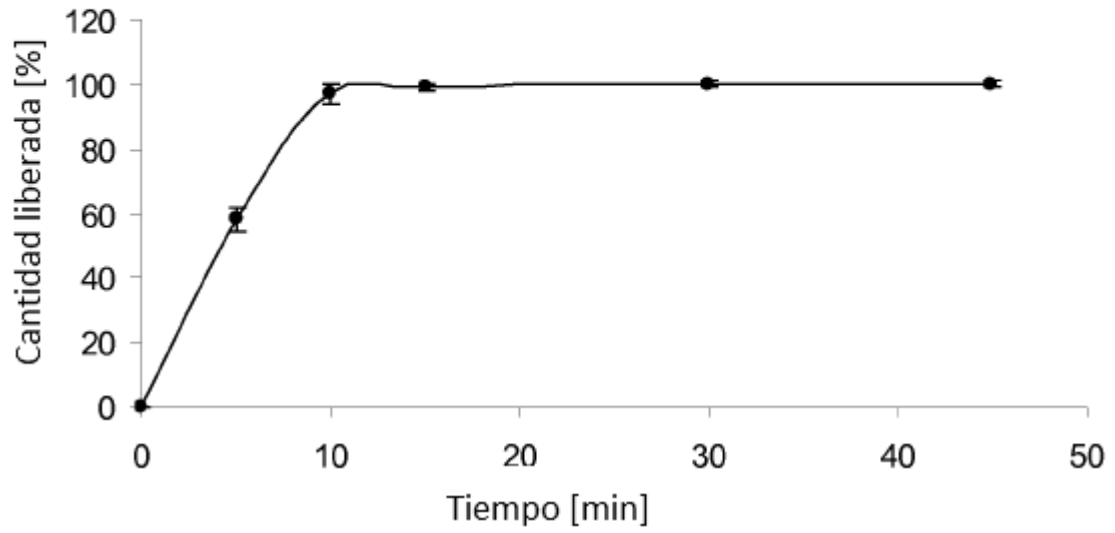


B) Tramadol HCl

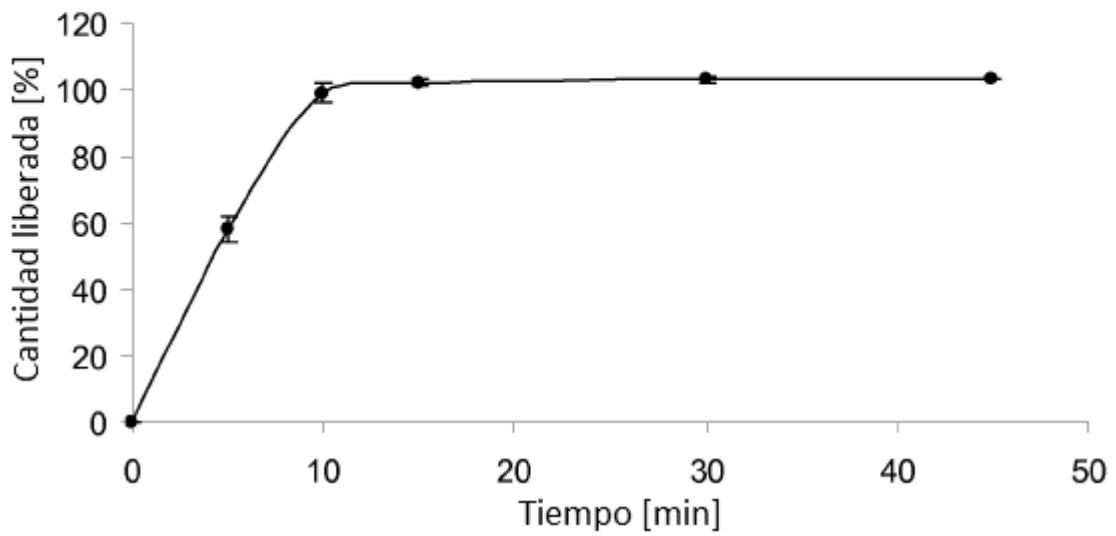


**Figura 2**

A) Dexketoprofeno TRIS

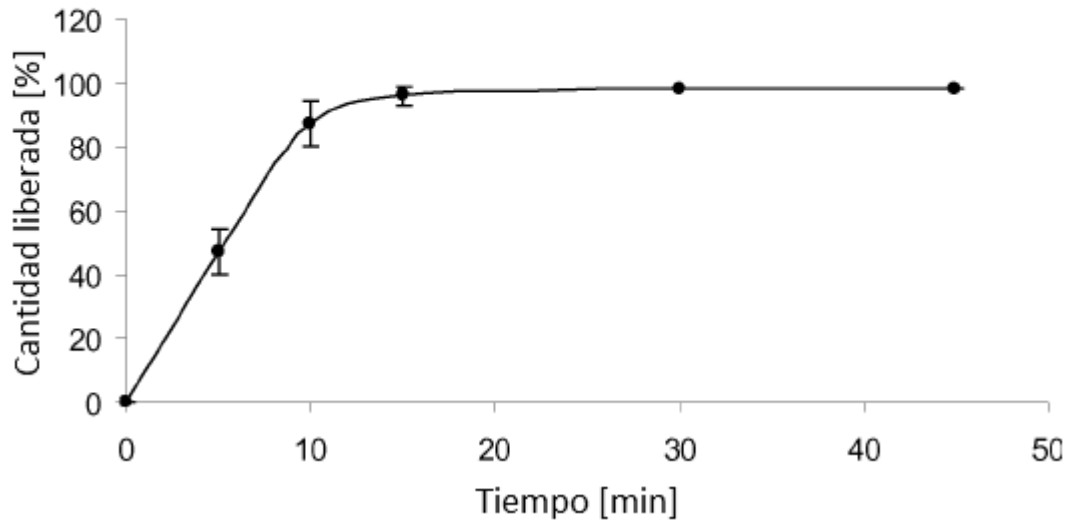


B) Tramadol HCl

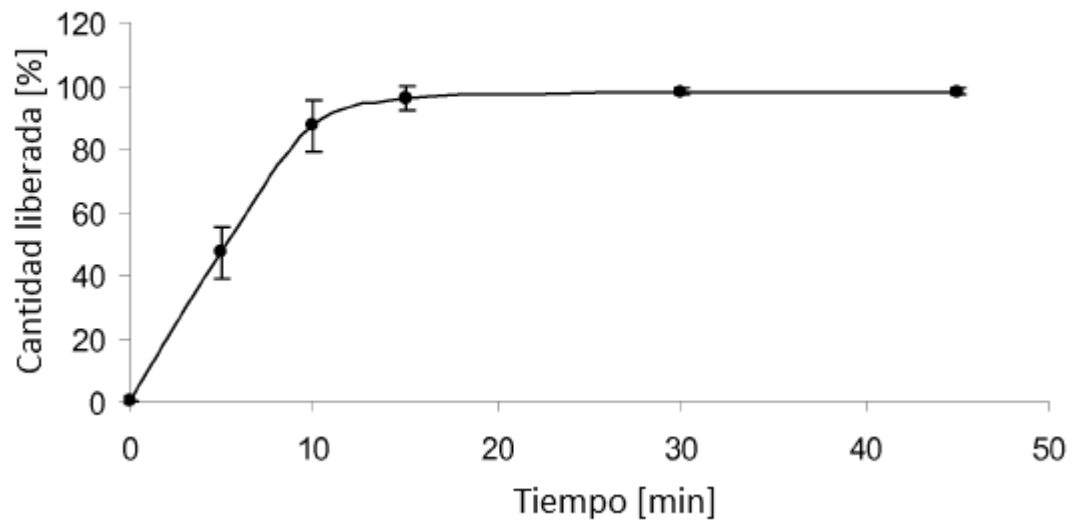


**Figura 3**

A) Dexketoprofeno TRIS

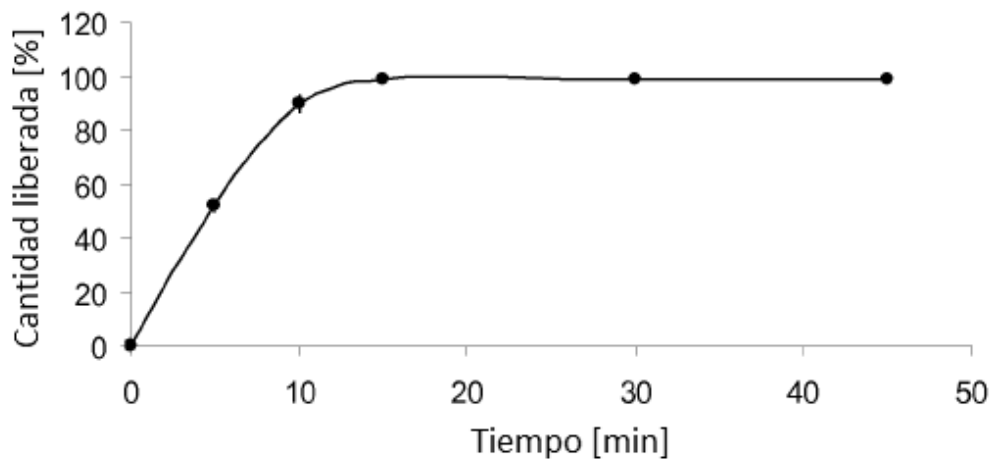


B) Tramadol HCl

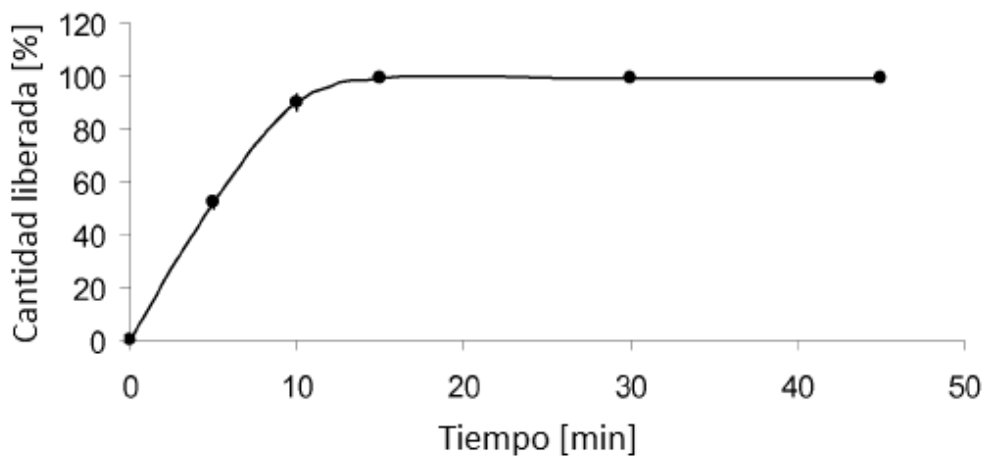


**Figura 4**

A) Dexketoprofeno TRIS



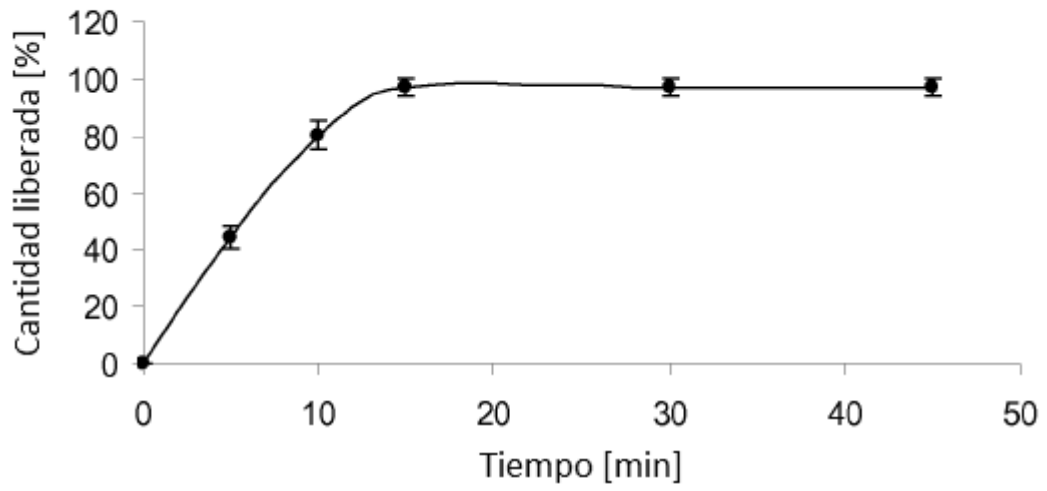
B) Tramadol HCl





**Figura 5**

A) Dexketoprofeno



B) Tramadol

