

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 016 818**

51 Int. Cl.:

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 57/30 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2020** **PCT/EP2020/087436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2021** **WO21130162**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2020** **E 20839009 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 4081502**

54 Título: **Cocrystal de ketoprofeno y su preparación, composiciones farmacéuticas que lo comprenden y usos de las mismas**

30 Prioridad:

23.12.2019 EP 19219293

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2025

73 Titular/es:

DOMPÉ FARMACEUTICI SPA (100.00%)
Via Santa Lucia 6
20122 Milano, IT

72 Inventor/es:

ARAMINI, ANDREA;
BIANCHINI, GIANLUCA y
LILLINI, SAMUELE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 016 818 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

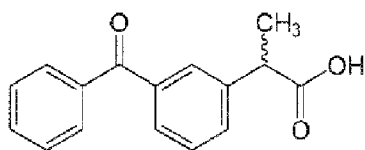
Cocrystal de ketoprofeno y su preparación, composiciones farmacéuticas que lo comprenden y usos de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un cocrystal de ketoprofeno-lisina denominado "forma 4", a un procedimiento para su preparación, a una composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal y a su uso médico, en particular a su uso en el tratamiento del dolor y enfermedades inflamatorias.

Antecedentes de la invención

El ketoprofeno, ácido ((RS)-2-(3-benzoilfenil)propanoico, fórmula química $C_{16}H_{14}O_3$) de fórmula:



es uno de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) de la clase del ácido propiónico, con efectos analgésicos y antipiréticos.

Debido a su alta tolerancia, el ketoprofeno es uno de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides de uso generalizado en la clínica, tanto para el tratamiento de afecciones inflamatorias graves como para su uso en analgésicos y antipiréticos mediante la inhibición de la producción corporal de prostaglandinas.

Las composiciones farmacéuticas de uso actual que contienen ketoprofeno poseen un racemato como su ingrediente activo, en donde los dos enantiómeros, S(+) y R(-), están presentes en una proporción equimolecular.

El ingrediente activo se utiliza normalmente en la forma de ácido libre, que es prácticamente insoluble en agua, en composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral, mientras que para otras vías de administración, se han utilizado sales de ketoprofeno adecuadas con bases orgánicas e inorgánicas, tales como, por ejemplo, el ketoprofeno sódico, o aminoácidos, tales como la sal de lisina del ketoprofeno.

Las sales de ketoprofeno se utilizan de manera útil en el tratamiento de aquellos síntomas patológicos de tipo reumatoide y crónico que requieren que el medicamento se administre a dosis altas, de manera continua y durante un periodo de tiempo prolongado. Es importante y deseable que para el tratamiento de manifestaciones agudas y muy dolorosas existan composiciones farmacéuticas adecuadas para un uso inmediato y manejable, que liberen rápidamente el ingrediente activo y presenten una biodisponibilidad elevada. Son ejemplos típicos de estas composiciones aquellas que mediante administración parenteral y/o administración oral permiten obtener una fina dispersión del ingrediente activo.

La solubilidad y la tasa de disolución de los medicamentos son factores decisivos después de la administración oral para la velocidad y la extensión de la absorción.

Estos factores representan un reto crucial en el desarrollo y la formulación de medicamentos eficaces en la industria farmacéutica. El problema de la baja solubilidad de los fármacos (que también es problemático para la síntesis y el desarrollo) es conocido y es responsable de problemas de biodisponibilidad.

Se han documentado diversas estrategias para mejorar la solubilidad y disolución de fármacos poco solubles, tales como la formación de sales, la dispersión de sólidos, la microemulsión, la cosolubilidad, la formación de complejos de inclusión con ciclodextrina, etc.

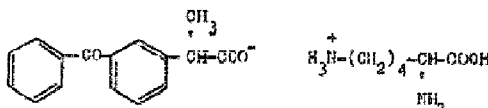
Resulta posible, además, conseguir propiedades deseadas de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) mediante la formación de un cocrystal del propio IFA o de una sal del IFA. La cocrystalización farmacéutica ha atraído un gran interés académico, industrial y terapéutico mediante la cocrystalización de dos o más compuestos puros mediante ingeniería de cristales para crear un nuevo material funcional.

Los cocrystalos se pueden definir como un sistema multicomponente estequiométrico formado entre dos o más compuestos, que son sólidos bajo condiciones ambientales, conectados mediante interacciones no covalentes y no iónicas.

Los cocrystalos farmacéuticos son complejos supramoleculares no iónicos y se pueden utilizar para mejorar problemas de propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, la estabilidad y la biodisponibilidad en el desarrollo farmacéutico sin cambiar la composición química del IFA.

Los cocrisales que contienen IFA se pueden utilizar para administrar el IFA terapéuticamente. Las nuevas formulaciones de medicamentos que comprenden cocrisales de IFA con coformadores farmacéuticamente aceptables pueden, en algunos casos, presentar propiedades superiores a las de las formulaciones farmacéuticas actuales. Sin embargo, la formación de cocrisales no es predecible y, de hecho, no siempre es posible. Además, no hay forma de predecir las propiedades de un cocrystal particular de un compuesto hasta que se ha formado. De esta manera, encontrar las condiciones adecuadas para obtener un cocrystal particular de un compuesto, con propiedades farmacéuticamente aceptables, puede requerir un tiempo, esfuerzo y recursos significativos.

Los documentos n.º GB1497044A y n.º BE882889 describen la preparación de sales de ketoprofeno con lisina de fórmula:



con un procedimiento en el que se utilizan soluciones no saturadas de los componentes.

Sin embargo, la sal de lisina de ketoprofeno conocida muestra una baja cristalinidad y un tamaño de partícula bastante grande, tal como se muestra en la presente memoria en la figura 12 y en la Tabla 11. Estas propiedades de la sal de lisina de ketoprofeno pueden no ser ideales en términos de higroscopicidad y fluidez de los polvos o del perfil de disolución y posiblemente de biodisponibilidad *in vivo*.

La solicitud de patente europea n.º EP18215336.1, presentada el 21 de diciembre de 2018, describe la preparación y la caracterización de un cocrystal de ketoprofeno-lisina, denominado forma 1.

Descripción resumida de la invención

El solicitante ha encontrado inesperadamente que el ketoprofeno y la lisina, bajo determinadas condiciones del procedimiento, pueden formar un cocrystal (denominado en la presente memoria "forma 4") que se caracteriza por una mayor cristalinidad, un menor tamaño de partícula y un mejor sabor que la sal de lisina de ketoprofeno anterior. Además, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 muestra una tasa de disolución más alta que el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1.

De esta manera, un primer objetivo de la presente invención se refiere a un cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) caracterizado porque presenta un patrón de difracción de rayos X con picos característicos en 13,6; 16,0; 16,5; 17,3; 19,1; 19,4; 20,5; 21,8; 22,9; 23,5; 24,9; 25,9; 27,6° 2theta, con un margen de error del valor indicado para cada pico de $\pm 0,20$ grados (2 theta).

Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) de la presente invención y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) de la presente invención en combinación con por lo menos otro ingrediente farmacéuticamente aceptable.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al cocrystal de ketoprofeno lisina (forma 4) y a la composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal para su uso como medicamento.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) y a la composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal para su uso en el tratamiento del dolor y enfermedades inflamatorias.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación del cocrystal de la presente invención, en donde dicho procedimiento comprende los siguientes etapas:

- a) preparar una solución no saturada de ketoprofeno en un solvente seleccionado de 2-metil-1-propanol y acetato de etilo,
- b) mezclar la solución no saturada de ketoprofeno con lisina sólida para proporcionar una mezcla.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1. Espectros de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (1A) y sal de ketoprofeno-lisina (1B).
 Figura 2. Espectro de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 preparado de acuerdo con el Ejemplo 1.
 Figura 3. Espectros de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 en comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1.

Figura 4. Espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) de estado sólido CPMAS de sal de lisina de ketoprofeno (4A), cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (4B) y, superpuestos, del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, ketoprofeno y lisina (detalles de la región carboxílica) (4C).

Figura 5. Espectros de RMN de ^{15}N (40,56 MHz) de estado sólido CPMAS de cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (5A) y en mezcla con lisina (5B).

Figura 6. Espectros de FT-IR del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

Figura 7. Espectros de FT-IR de sal de lisina de ketoprofeno.

Figura 8. Espectro de FT-Raman del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

Figura 9. Termogramas de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (9A) y cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (9B).

Figura 10. Termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (10A) y cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (10B).

Figura 11. Gráfico de puntuaciones del análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (variación a lo largo del tiempo) (11A) y del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (variación a lo largo del tiempo) (11B) y gráfico de puntuaciones del análisis discriminante parcial de mínimos cuadrados (PLS-DA, por sus siglas en inglés) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (11C).

Figura 12. Patrón de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 en comparación con la sal de lisina de ketoprofeno.

Figura 13. Termograma de DSC de sal de lisina de ketoprofeno.

Figura 14. Espectro de RMN- ^1H del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (T de inicio: 100,53 °C).

Leyenda: KL1: cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1; KL4: cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4; KLS: sal de lisina de ketoprofeno; KET: ketoprofeno; LIS: lisina.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos, notaciones y otra terminología científica utilizados en la presente memoria pretenden tener los significados comúnmente entendidos por el experto en la materia a la que se refiere la presente exposición. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en la presente memoria para mayor claridad y/o para referencia rápida; por lo tanto, la inclusión de tales definiciones en la presente memoria no debe interpretarse que representa una diferencia sustancial respecto a lo que se entiende generalmente en la técnica.

La expresión "excipiente fisiológicamente aceptable" en la presente memoria se refiere a una sustancia que no presenta ningún efecto farmacológico por sí misma y que no produce reacciones adversas cuando se administra a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Los excipientes fisiológicamente aceptables son bien conocidos de la técnica y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición, 2009, incorporada como referencia en la presente memoria.

Para los fines de la presente invención, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a un intervalo de temperatura entre 18 °C y 25 °C.

Para los fines de la presente invención, el término "cocrystal" se refiere a un sistema multicomponente estequiométrico, en el que los componentes están conectados mediante interacciones no covalentes y no iónicas y, individualmente, son sólidos bajo condiciones ambientales.

Para los fines de la presente invención, el término "dolor" se refiere a dolor causado por perturbaciones de diferente naturaleza y origen, tales como, por ejemplo: dolor de cabeza o cefalea: tanto primarios y por lo tanto no relacionados con otros factores o enfermedades, como secundarios, y por lo tanto dependientes de traumatismos, lesiones y enfermedades distintas; dolor de muelas: en caso de abscesos o caries que crean dolor en la pulpa dental, con numerosos vasos sanguíneos y nervios; dolores menstruales: dolor abdominal y dolor en la parte baja del abdomen y dolores de cabeza causados por cambios hormonales típicos del período de menstruación; neuralgia, o dolor intenso en los nervios debido a distensiones, traumatismos e infecciones; dolor en los músculos, o mialgia: dolores ubicados a nivel de los músculos al usarlos o tocarlos, debido a contracciones súbitas o traumatismos; dolores osteoarticulares, tales como inflamaciones articulares (en huesos, cartílagos, ligamentos y tendones) secundarias a traumatismos, vejez, distensiones y lesiones.

Las expresiones "aproximadamente" y "aprox." se refieren en la presente memoria al intervalo del error experimental, que puede ocurrir en una medición.

La expresión "solución saturada" se debe interpretar como una solución química que contiene la máxima concentración de un soluto disuelto en el solvente a una determinada temperatura. En el presente contexto, si no se indica lo contrario, se hace referencia a la temperatura ambiente.

La expresión "solución no saturada" se debe interpretar como una solución química que contiene una concentración de un soluto disuelto en el solvente a una determinada temperatura que es inferior a la concentración máxima del soluto disuelto en ese solvente a la misma temperatura. En el presente contexto, si no se indica lo contrario, se hace referencia a la temperatura ambiente.

De esta manera, un primer objetivo de la presente invención se refiere a un cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X con picos característicos en 13,6; 16,0; 16,5; 17,3; 19,1; 19,4; 20,5; 21,8; 22,9; 23,5; 24,9; 25,9; 27,6° 2theta, con un margen de error del valor indicado para cada pico de $\pm 0,20$ grados (2 theta).

En la figura 1 se muestran los patrones de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (1A) y de la sal de lisina de ketoprofeno (1B).

El patrón de XRPD típico del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 se representa en la figura 2.

El cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención es un polimorfo del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, tal como se muestra mediante el análisis de XRPD (Tabla 2) y RMN-es (Tabla 7).

La comparación de los patrones de XRDP del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención y del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 se muestra en la figura 3 y en la Tabla 2.

Tal como se informa en la Tabla 2, el difractograma de XRPD muestra diferencias relevantes entre los dos polimorfos forma 1 y forma 4 del cocrystal de ketoprofeno-lisina en la región de 15 a 28° 2theta, en donde los picos muestran un desplazamiento $\geq 0,2$ grados en 15,5; 16,0; 17,3; 19,2; 19,3; 19,4; 21,7; 24,5; 24,7; 25,9; 26,0; 26,5° 2theta y los picos, un desplazamiento de 0,3 grados en 25,9 vs 26,2, 26,5 vs 26,8, 26,5 vs 26,8 2theta.

Además, la naturaleza cocrystalina del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención se muestra en los espectros de RMN de estado sólido CPMAS de ^{13}C (100 MHz) y ^{15}N (40,56 MHz), tal como se representan en las figuras 4 y 5, y en la Tabla 7.

El cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención se caracteriza, además, mediante TGA (figura 9B), DSC (figura 10A), FT-IR (figura 6 y Tabla 4), FT-Raman (figura 8 y Tabla 5), y espectros de RMN- ^1H de líquidos (figura 14). Preferentemente, la proporción molecular entre el ketoprofeno y la lisina del cocrystal forma 4 de la presente invención es 1:1.

Preferentemente, el cocrystal de la presente invención es un cocrystal de ácido (R)-2-(3-benzoílfenil)-propiónico/D-Lisina.

Preferentemente, el cocrystal de la presente invención es un cocrystal de ácido (R)-2-(3-benzoílfenil)-propiónico/L-Lisina.

Preferentemente, el cocrystal de la presente invención es un cocrystal de ácido (S)-2-(3-benzoílfenil)-propiónico/D-Lisina.

Preferentemente, el cocrystal de la presente invención es un cocrystal de ácido (S)-2-(3-benzoílfenil)-propiónico/L-Lisina.

Ventajosamente, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención muestra una alta tasa de disolución, superior a la tasa de disolución del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (Tabla 10).

De esta manera, la alta tasa de disolución del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención es predictiva de un uso ventajoso en el tratamiento de aquellos síntomas patológicos y crónicos que requieren que el fármaco se administre a dosis altas, de manera continua y durante un tiempo prolongado.

Además, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención se caracteriza por un mejor sabor en comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 de la presente invención, como muestran los resultados en la prueba con lengua electrónica (ver parte experimental par. 8 y la figura 11).

Otro objetivo de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención resulta preferentemente adecuada para un uso inmediato y práctico, y libera rápidamente el IFA.

Preferentemente, dichos excipientes se seleccionan del grupo que consiste en: povidona, sílice coloidal,

hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit EPO, dodecilsulfato sódico, ácido esteárico, estearato de magnesio, aspartame, manitol, xilitol, talco y saborizantes.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención presenta una forma sólida, más preferentemente una forma de gránulos sólidos.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y a la composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal para su uso en el tratamiento del dolor y enfermedades inflamatorias.

Preferentemente, el cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 y la composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal se utilizan en el tratamiento del dolor, en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en: dolor agudo, dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor menstrual, dolor muscular y dolor osteoarticular.

Preferentemente, el cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 y la composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal se utilizan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en las que las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades reumáticas.

Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) de la presente invención en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación del cocrystal de la presente invención, en donde dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una solución no saturada de ketoprofeno en un solvente seleccionado de 2-metil-1-propanol y acetato de etilo,
- b) mezclar la solución no saturada de ketoprofeno con lisina sólida para proporcionar una mezcla.

El presente procedimiento se caracteriza por una o más de las siguientes características, consideradas solas o en combinaciones.

Preferentemente, el solvente de la etapa a) es 2-metil-1-propanol.

Preferentemente, la solución no saturada de la etapa a) presenta una concentración de ketoprofeno inferior a 350 mg/ml, más preferentemente inferior a 200 mg/ml, y todavía más preferentemente inferior a 100 mg/ml.

Preferentemente, la solución no saturada de ketoprofeno de la etapa a) presenta una concentración de ketoprofeno de 50 a 150 mg/ml, más preferentemente de 70 a 120 mg/ml, incluso más preferentemente de 80 a 100 mg/ml.

Preferentemente, la solución no saturada de ketoprofeno de la etapa a) presenta una concentración de ketoprofeno inferior a 200 mg/ml, más preferentemente inferior a 150 mg/ml, y todavía más preferentemente inferior a 100 mg/ml.

Preferentemente, en la etapa b) del presente procedimiento, la lisina sólida se mezcla con la solución no saturada de la etapa a) mediante la adición directa de los polvos sólidos a la solución, preferentemente bajo agitación, para proporcionar la mezcla.

Como alternativa, la solución de la etapa a) se puede añadir a lisina sólida, preferentemente bajo agitación, para proporcionar la mezcla.

Alternativamente, la lisina sólida puede presentar la forma de una suspensión en un antisolvente adecuado, a saber, en un solvente en el que la lisina presenta una baja solubilidad, tal como por ejemplo acetato de etilo, etanol, metanol, 2-metil-1-propanol, o mezclas de los mismos, preferentemente en 2-metil-1-propanol. En este caso, el antisolvente se utiliza preferentemente en una proporción de volumen a peso de 10 a 70 ml/g, más preferentemente de 30 a 50 ml/g de lisina.

Un valor indicativo de baja solubilidad es, por ejemplo, la solubilidad de la lisina en 2-metil-1-propanol, que es de aproximadamente 0,026 g/ml.

Preferentemente, la mezcla obtenida en la etapa b) se somete a agitación durante 1 a 80 horas, más preferentemente durante 3 a 70 horas, todavía más preferentemente durante 5 a 60 horas. Preferentemente, la mezcla obtenida en la etapa b) se somete a agitación a una temperatura de 5 °C a 70 °C, más preferentemente de 25 °C a 60 °C, y todavía más preferentemente de 50 °C a 60 °C.

Preferentemente, la mezcla obtenida en la etapa b) presenta un contenido de agua de entre 0,3 % y 1,5 % (v/v), más preferentemente de entre 0,8 % y 1,1 % (v/v).

Preferentemente, en el presente procedimiento, la proporción molar de ketoprofeno: lisina está comprendida entre 1,5:1 y 3,5:1, más preferentemente entre 2:1 y 3:1.

Preferentemente, la mezcla obtenida en la etapa b), después de someterla a agitación durante un tiempo adecuado y a una determinada temperatura, se enfría a una temperatura entre -5 °C y 60 °C, más preferentemente entre 10 °C y 50 °C, incluso más preferentemente a temperatura ambiente.

En una realización preferente del presente procedimiento, la solución no saturada de ketoprofeno en 2-metil-1-propanol de la etapa a) presenta una concentración de ketoprofeno de 80 a 100 mg/ml y una proporción molar de ketoprofeno/lisina de 2:1 a 3:1. En la etapa b), la lisina sólida se mezcla con la solución no saturada de la etapa a) mediante la adición directa de los polvos sólidos a la solución. La mezcla obtenida en la etapa b) se somete a agitación durante 5 a 60 horas a una temperatura de entre 50 °C y 60 °C y después se enfría hasta la temperatura ambiente.

Ventajosamente, el presente procedimiento proporciona el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención con un alto rendimiento, tal como se muestra en la Tabla 1.

PARTE EXPERIMENTAL

A continuación se proporcionan algunos ejemplos no limitativos referidos al procedimiento de preparación del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4, sus rendimientos y su caracterización mediante análisis de XRPD, análisis de DSC/TGA, análisis de RMN, análisis de FT-IR, análisis RAMAN, análisis de distribución del tamaño de las partículas, prueba de tasa de disolución y evaluación de sabor mediante lengua electrónica.

1. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE KETOPROFENO-LISINA

Ejemplo 1

Preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4

El ácido libre de ketoprofeno (1,9 g, 7,5 mmoles) se disolvió en 20 ml de 2-metil-1-propanol (MPR) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente hasta su disolución. A continuación, se añadió lisina sólida (0,55 g, 3,75 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. Seguidamente, la mezcla se enfrió a 5 °C y se filtró. Se llevó a cabo un lavado con MPR (6 ml x 2) para recuperar los polvos de las paredes del reactor. La torta filtrada a continuación se lavó con licor madre bajo vacío. La torta filtrada se secó en el horno de secado a 60 °C y 50 mbar de vacío durante 16 horas. Se obtuvo el compuesto en forma de unos polvos blancos con un rendimiento del 63 %.

Se caracterizó el compuesto mediante XRPD, TGA, DSC, FT-IR, FT-Raman, RMN-¹H en estado líquido (ver apartados posteriores).

Ejemplo 2

Preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (escalado)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 partiendo de 188 g de ketoprofeno.

Se estudiaron los parámetros principales del procedimiento de acuerdo con las condiciones y resultados recopilados en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1

Ej. n.º	Proporción molar KET/LIS	Conc. KET mg/ml	Cont. agua (% v/v)	T de calentamiento etapa b)	Tiempo de mezcla (h)	T de enfriamiento (°C)	Producto	Rendimiento % p/p
2 A	3/1	87	0,3	60	24	25	Forma 4	80,9
2B	3/1	87	1	60	24	25	Forma 4	89,7
2C	1,5/1	87	1	60	5	25	Forma 4	84,4
2D	2/1	87	1	60	24	25	Forma 4	88,0

Ejemplo 3

Preparación de ketoprofeno-lisina forma 1 (comparación)

Se suspendieron 650 mg de lisina racémica en 0,5 ml de agua; a continuación, se filtró la suspensión y se añadió a 87 mg (0,34 mmoles) de ketoprofeno. La mezcla se sometió a agitación durante 24 horas a temperatura ambiente; después de este tiempo, no se recuperó nada de sólido, por lo que la solución se dejó evaporar a alta temperatura hasta observar la formación de un sólido pegajoso. Con el fin de obtener un sólido adecuado para el análisis de XRPD, el sólido pegajoso se dispersó en suspensión en éter isopropílico (IPE) durante 24 horas, proporcionando después de la filtración el cocrystal de ketoprofeno lisina forma 1.

Los espectros de XRPD del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 1 se muestran en la figura 1A.

Ejemplo 4

Preparación de sal de lisina de ketoprofeno (comparación)

Se sometieron a agitación ketoprofeno 0,76 g y lisina racémica 0,44 g (relación equimolar 1:1) en 20 ml de metanol a 40 °C durante 1 hora. Se disolvió el ketoprofeno mientras que la lisina suspendida se separó mediante filtración (filtro de 0,45 µm) directamente en un reactor Mettler Toledo Easymax 102. La solución se dejó bajo agitación durante 5 minutos en el reactor y después se añadieron 100 ml de acetato de etilo y la solución se enfrió a -5 °C sin formación de sólidos. Se añadió acetato de etilo adicional (20 ml) a través de una pipeta en dos alícuotas (10 ml y 10 ml) para inducir la nucleación. El sistema se dejó bajo agitación hasta que la suspensión se volvió lechosa. Se dejaron 30 minutos adicionales de agitación. A continuación, se filtró el precipitado y se caracterizó mediante XRPD (figura 1B).

2. ANÁLISIS DE XRPD

El análisis de XRPD se llevó a cabo con un instrumento que presentaba las siguientes características:	Tipo de instrumento:	Rigaku MiniFlex600
Software de aplicación:	Miniflex Guidance	
Datos de las mediciones		
Tipo de medición:	Escaneo único	
Modo de muestra:	Reflexión	
Escaneo		
Intervalo de escaneo:	3.000 a 40.000 ° (2θ)	
Tamaño de paso:	0,01° (2θ)	
Velocidad:	10,0°/min (2θ)	
Modo de escaneo:	continuo	

Longitud de onda utilizada	
Tipo de longitud de onda prevista:	Kα1
Kα1:	1,540598 Å
Kα2:	1,544426 Å
Relación de intensidades Kα2/Kα1:	0,50
Kα:	1,541874 Å
Kα:	1,392250 Å
Especificaciones del instrumento	
Generador de rayos X	
Voltaje de salida del tubo:	40 kV
Salida del tubo:	15 mA
Método de generación de alto voltaje:	Método Cockcroft-Walton de alta frecuencia
Estabilidad:	±0,05 %, tanto para el voltaje del tubo como para la corriente del tubo, en referencia a una variación de ±10 % de la potencia de entrada.

Fuente de rayos X	
Nombre:	Toshiba Analix tipo A-26L
Material del ánodo:	Cu
Salida máxima:	0,60 kW
Tamaño del foco:	1×10 mm
Filtro Kβ	
Nombre:	Filtro de Ni
Grosor (mm):	0,015
Material:	Ni

(continuación)

Goniómetro (dispositivo de medición de ángulos)	
Tipo:	vertical $\theta/2\theta$
Radio del goniómetro:	150 mm
Eje de escaneo:	vinculado $\theta/2\theta$
Intervalo de escaneo 2θ :	+2° a +140°
ángulo mínimo de paso del eje $\theta/2\theta$:	0,005° (2θ)
Velocidad de posición:	500°/min (2θ)
Velocidad de escaneo:	0,01 a 100°/min
Ángulo de referencia:	$2\theta=10^\circ$
Ángulo de despegue de los rayos X:	6° (fijo)
Rendija	
RD:	1,25°
RAI:	10,0 mm
Soporte:	ninguno (abierto)
RS:	ninguno (abierto)
Rendija Soller del lado incidente:	2,5°
Rendija Soller del lado receptor:	2,5°
Detector	
Nombre:	Detector D/teX Ultra High-speed 1D

Se analizó mediante XRPD una muestra de cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 obtenida con el procedimiento del Ejemplo 1 (figura 2).

En la figura 3, se muestran los espectros de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y de ketoprofeno-lisina forma 1.

Los picos característicos del espectro de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 según la invención se proporcionan en la Tabla 2 junto con el perfil de patrón del ketoprofeno-lisina forma 1 a modo de comparación.

La posición y el plano hkl asignado y la intensidad de los picos de los dos polimorfos también se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Lista de picos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y forma 1											
Forma 4						Forma 1					
h	k	l	d(Å)	2 θ (grados)	Intensidad	h	k	l	d(Å)	2 θ (grados)	Intensidad.
1	0	0	23,29	3,8	1.592,1	1	0	0	23,2	3,8	1.089,118
2	0	0	11,64	7,6	454,5	2	0	0	11,6	7,6	374,466
3	0	0	7,76	11,4	9,59	3	0	0	7,7	11,4	8,7
1	1	0	7,60	11,6	1.212,2	1	1	0	7,6	11,6	1.043,356
2	1	0	6,61	13,4	351,2	2	1	0	6,6	13,4	339,4742
0	1	1	6,51	13,6	1.554,2	0	1	1	6,5	13,6	552,2654
1	-1	-1	6,50	13,6	921,8	1	-1	-1	6,5	13,6	1.718,124
1	1	1	6,06	14,6	577,1	1	1	1	6,0	14,6	125,3324
2	-1	-1	6,05	14,6	181,4	2	-1	-1	6,0	14,7	614,0069
4	0	0	5,82	15,2	49,1	4	0	0	5,8	15,2	57,78102
1	0	-2	5,71	15,5	7,63710	1	0	-2	5,6	15,7	15,81796
3	1	0	5,58	15,9	406,6	3	1	0	5,6	15,9	280,511
0	0	2	5,55	16,0	133,6	0	0	2	5,5	16,1	435,8349
2	0	-2	5,54	16,0	389,5	2	0	-2	5,5	16,2	114,3189
2	1	1	5,38	16,5	1332,0	2	1	1	5,4	16,5	1.002,419
3	-1	-1	5,36	16,5	1088,2	3	-1	-1	5,3	16,6	1.037,016
1	0	2	5,13	17,3	1250,7	1	0	2	5,1	17,4	1.159,756
3	0	-2	5,12	17,3	1174,2	3	0	-2	5,1	17,5	1.026,988
4	1	0	4,71	18,8	175,8	4	1	0	4,7	18,8	211,0233
3	1	1	4,68	18,9	4,89460	3	1	1	4,7	19,0	86,7
4	-1	-1	4,67	19,0	235,2	4	-1	-1	4,7	19,1	0,00000
5	0	0	4,66	19,0	0,00000	5	0	0	4,6	19,1	139,0242
1	-1	-2	4,65	19,1	844,8	1	-1	-2	4,6	19,2	717,5275

ES 3 016 818 T3

(continuación)

Lista de picos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y forma 1											
Forma 4						Forma 1					
h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad	h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad.
2	0	2	4,61	19,2	42,7	2	0	2	4,6	19,4	344,9359
4	0	-2	4,59	19,3	400,5	4	0	-2	4,5	19,5	1.910,591
0	1	2	4,57	19,4	1.361,3	0	1	2	4,5	19,6	193,0019
2	-1	-2	4,56	19,4	2.611,8	2	-1	-2	4,5	19,6	1.821,501
1	1	2	4,33	20,5	1.435,0	1	1	2	4,3	20,6	586,1714
3	-1	-2	4,32	20,6	589,5	3	-1	-2	4,3	20,7	1.477,621
3	0	2	4,08	21,7	61,4	4	1	1	4,1	21,9	0,00000
4	1	1	4,07	21,8	1.908,8	3	0	2	4,1	21,9	442,9748
5	0	-2	4,07	21,8	918,3	5	-1	-1	4,0	21,9	2.226,067
5	-1	-1	4,06	21,9	31,0	5	0	-2	4,0	22,0	0,00042
5	1	0	4,03	22,0	1.274,5	0	2	0	4,0	22,1	111,8395
0	2	0	4,02	22,1	102,2	5	1	0	4,0	22,1	1.149,957
2	1	2	4,00	22,2	159,7	2	1	2	4,0	22,3	14,31045
4	-1	-2	3,98	22,3	90,5	1	2	0	4,0	22,4	396,7589
1	2	0	3,96	22,4	372,0	4	-1	-2	4,0	22,5	61,90912
6	0	0	3,88	22,9	1.165,3	6	0	0	3,9	23,0	976,6281
Forma 4						Forma 1					
h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad.	h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad.
2	2	0	3,80	23,4	0,00000	2	2	0	3,8	23,4	0,00000
0	2	1	3,78	23,5	1.279,1	0	2	1	3,8	23,5	1.225,846
1	-2	-1	3,78	23,5	12,6	1	-2	-1	3,8	23,5	0,00012
1	2	1	3,68	24,1	29,5	1	2	1	3,7	24,1	28,52559
2	-2	-1	3,68	24,2	48,6	2	-2	-1	3,7	24,2	5,65006
3	1	2	3,64	24,4	78,8	3	1	2	3,6	24,5	469,2507
5	-1	-2	3,63	24,5	478,4	5	-1	-2	3,6	24,7	1,84273
4	0	2	3,62	24,6	220,2	4	0	2	3,6	24,7	30,77004
6	0	-2	3,60	24,7	95,1	3	2	0	3,6	24,9	1.293,778
3	2	0	3,57	24,9	1.455,9	6	0	-2	3,6	24,9	86,76020
5	1	1	3,56	25,0	0,00000	5	1	1	3,6	25,0	24,81936
6	-1	-1	3,56	25,0	0,00000	6	-1	-1	3,5	25,1	18,50564
2	2	1	3,51	25,3	186,7	2	2	1	3,5	25,3	893,8421
3	-2	-1	3,51	25,4	625,9	3	-2	-1	3,5	25,4	1,49105
6	1	0	3,49	25,5	47,1	6	1	0	3,5	25,5	105,3335
1	-1	-3	3,43	25,9	620,0	1	-1	-3	3,4	26,2	641,4867
2	-1	-3	3,43	26,0	273,2	2	-1	-3	3,4	26,2	208,4548
0	1	3	3,36	26,5	64,1	0	1	3	3,3	26,8	60,35221
3	-1	-3	3,35	26,5	44,4	3	-1	-3	3,3	26,8	0,00000
7	0	0	3,33	26,8	102,2	7	0	0	3,3	26,9	146,0823
4	2	0	3,31	26,9	0,00000	4	2	0	3,3	26,9	0,00000
4	1	2	3,30	27,0	0,00000	3	2	1	3,3	27,0	132,7653
3	2	1	3,30	27,0	364,5	4	-2	-1	3,3	27,1	450,9335
4	-2	-1	3,29	27,1	226,0	4	1	2	3,3	27,1	0,00000
1	-2	-2	3,29	27,1	0,00000	1	-2	-2	3,3	27,2	0,00000
6	-1	-2	3,29	27,1	0,00000	6	-1	-2	3,3	27,3	12,30758
0	2	2	3,25	27,4	1086,9	0	2	2	3,2	27,5	1.083,624
2	-2	-2	3,25	27,4	727,2	2	-2	-2	3,2	27,5	688,8038
1	1	3	3,23	27,6	309,7	1	1	3	3,2	27,8	192,3856
4	-1	-3	3,22	27,7	170,9	5	0	2	3,2	27,8	73,71219
5	0	2	3,22	27,7	23,5	4	-1	-3	3,2	27,9	289,2207
7	0	-2	3,20	27,8	35,9	7	0	-2	3,2	28,0	96,01039
1	2	2	3,16	28,2	25,2	1	2	2	3,2	28,2	38,54196
3	-2	-2	3,16	28,2	0,00000	3	-2	-2	3,2	28,3	0,00001
6	1	1	3,15	28,3	398,5	6	1	1	3,1	28,4	332,1199
7	-1	-1	3,14	28,4	231,4	7	-1	-1	3,1	28,5	347,4366
7	1	0	3,07	29,0	59,2	7	1	0	3,1	29,1	69,70481
2	1	3	3,06	29,2	149,5	4	2	1	3,1	29,2	21,12850
4	2	1	3,06	29,2	478,2	5	-2	-1	3,1	29,2	784,9
5	-2	-1	3,06	29,2	225,8	5	2	0	3,0	29,3	0,00000

(continuación)

Lista de picos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y forma 1											
Forma 4						Forma 1					
h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad	h	k	l	d(Å)	2θ(grados)	Intensidad.
5	-1	-3	3,05	29,3	0,00000	2	1	3	3,0	29,4	147,6632
5	2	0	3,04	29,3	0,00000	5	-1	-3	3,0	29,5	0,00000
2	2	2	3,03	29,5	140,4	2	2	2	3,0	29,5	467,9161
4	-2	-2	3,02	29,5	291,7	4	-2	-2	3,0	29,6	0,00006
5	1	2	2,99	29,9	53,6	5	1	2	3,0	30,0	64,18669
7	-1	-2	2,98	30,0	39,6	7	-1	-2	3,0	30,2	60,65774
8	0	0	2,91	30,7	26,5	8	0	0	2,9	30,8	42,02372

Los difractogramas de XRPD mostraron algunas diferencias relevantes en la región de 15 a 27° 2theta, en donde los picos mostraban una intensidad relativa similar.

El cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 mostró los picos característicos en 15,7; 16,2; 17,5; 19,4; 19,5; 19,6; 21,9; 24,7; 24,9; 26,2; 26,8° 2theta, mientras que el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 mostró los picos distintivos en 15,5; 16,0; 17,3; 19,2; 19,3; 19,4; 21,7; 24,5; 24,7; 25,9; 26,0; 26,5° 2theta: estos picos presentan un desplazamiento ≥0,2 grados. Se encontraron los picos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 con un desplazamiento de 0,3 grados en 25,9 vs 26,2, 26,5 vs 26,8, 26,5 vs 26,8.

Tal como se puede observar claramente en la figura 3, el patrón de XRPD del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 muestra diferencias leves pero no despreciables en comparación con el patrón de XRPD observado para la forma 1.

Según el análisis de XRPD, aparentemente el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 representa un polimorfo del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 con una cristalinidad similar.

El cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 de la presente invención se distingue de la sal de lisina de ketoprofeno anterior, según lo resultante del análisis que se proporciona a continuación en la presente memoria.

En particular, los espectros de XRPD del sal de lisina de ketoprofeno se muestran en la figura 1A. Los picos característicos de XRPD de la sal de lisina de ketoprofeno se muestran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

Lista de picos de XRPD de sal de lisina de ketoprofeno				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
3,9325	2846,60	0,1476	22,46912	100,00
7,8614	122,69	0,1181	11,24637	4,31
8,5371	92,20	0,1181	10,35764	3,24
9,1615	141,64	0,1968	9,65313	4,98
11,0605	527,66	0,1181	7,99966	18,54
11,8024	131,06	0,2362	7,49843	4,60
13,0204	1516,34	0,0689	6,79958	53,27
14,1357	181,38	0,1968	6,26551	6,37
15,0097	72,85	0,1968	5,90258	2,56
17,4211	652,89	0,1574	5,09063	22,94
18,8604	2197,33	0,0689	4,70525	77,19
19,4898	678,61	0,1181	4,55471	23,84
20,9970	1941,40	0,0787	4,23104	68,20
21,4845	2046,59	0,1378	4,13613	71,90
22,2596	1258,41	0,1771	3,99383	44,21
22,9984	616,52	0,0787	3,86717	21,66
23,6473	222,80	0,2362	3,76250	7,83
24,6845	207,27	0,3149	3,60672	7,28
25,8298	707,10	0,0787	3,44933	24,84
26,6005	977,38	0,0886	3,35111	34,34
28,3958	134,48	0,1574	3,14320	4,72
29,2001	419,42	0,1771	3,05843	14,73
30,7454	46,23	0,3149	2,90814	1,62
31,9837	376,56	0,1378	2,79832	13,23
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
32,7583	225,02	0,1574	2,73389	7,90

(continuación)

Lista de picos de XRPD de sal de lisina de ketoprofeno				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
33,5545	173,12	0,2362	2,67082	6,08
35,3568	377,39	0,1378	2,53870	13,26
36,6756	185,11	0,2755	2,45038	6,50
38,3677	278,83	0,3149	2,34612	9,80

Los difractogramas de XRPD mostraron señales relevantes en la región de 13 a 27° 2theta; en particular, la sal de lisina de ketoprofeno mostró los picos más intensos en 13,0, 17,4, 18,9, 19,5, 20,9, 21,5 y 26,6° 2theta, mientras que el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 mostró los picos distintivos en 15,5; 16,0; 17,3, 19,2; 19,3; 19,4; 21,7; 24,5; 24,7; 25,9; 26,0; 26,5° 2theta.

3. ANÁLISIS TGA

El análisis se llevó a cabo utilizando el instrumento Mettler Toledo TGA/DSC1.

La muestra se pesó en una bandeja de aluminio herméticamente sellada con una tapa de aluminio perforada. El análisis se llevó a cabo calentando la muestra de 25 °C a 320 °C a 10° K/min.

Datos de temperatura

Intervalo de temperatura	25 °C a 320 °C
Precisión de la temperatura	±1 °K
Precisión de la temperatura	±0,4 °K
Velocidad de calentamiento	10 °K/min
Tiempo de enfriamiento	20 min (1100 ... 100 °C)
Muestra de volumen	≤100 µl

Modos especiales

Automatización	34 posiciones de muestra
TGA-FTIR	acoplado con el espectrómetro Thermo Nicolet iS10
Datos de equilibrio	XP5
Intervalo de las mediciones	≤5 g
Resolución	1,0 µg
Exactitud de pesaje	0,005 %
Precisión de pesaje	0,0025 %
Pesos del anillo interno	2
Reproducibilidad de la curva en blanco	superior a ±10 µg en todo el intervalo de temperaturas

El termograma de TGA del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 se proporciona en la figura 9 en una comparación con el termograma de la forma 1.

El termograma de la forma 4 mostró múltiples pérdidas de peso:

- 25-130 °C (1,21 % p/p) limitado a la sensibilidad de la producción de gases de análisis (EGA, por sus siglas en inglés); no se observó producción de solvente orgánico (probable producción de trazas de agua);
- 150-170 °C producción de trazas de MPR concomitante con la producción de dióxido de carbono;
- 120-320 °C (35,53 % p/p) producción de gases de degradación (principalmente dióxido de carbono, seguido de la producción de amoníaco).

El perfil de la curva de TGA del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 es ligeramente diferente al del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, siendo este último el que muestra una pérdida de peso del 34,40 % debido a la degradación, en comparación con 35,53 % del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

4. ANÁLISIS DE CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)

El análisis se llevó a cabo utilizando un instrumento DSC Mettler Toledo DSC1.

La muestra se pesó en una bandeja de aluminio herméticamente sellada con una tapa de aluminio. El análisis se llevó a cabo calentando la muestra de 25 °C a 320 °C a 10° K/min.

Datos de temperatura

Intervalo de temperatura	25 °C a 320 °C
Precisión de la temperatura	± 0.2K
Precisión de la temperatura	± 0.02K
Velocidad de calentamiento	10 °K/min
Tiempo de enfriamiento	5 min (100 °C ... 0 °C)

Datos calorimétricos

Tipo de sensor	FRS5
Material del sensor	cerámico
Número de termopares	56
Constante de tiempo de la señal	1,8 s
Pico del indio (altura a anchura)	17
Resolución TAWN	0,12
Sensibilidad	11,9
Resolución	0,04 µW
Resolución digital	16,8 millones de puntos

El termograma de DSC para el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 se muestra en la Figura 10 (10A) en una comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (10B). El termograma de DSC para la sal de lisina de ketoprofeno se muestra en la figura 13.

La curva de DSC del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 mostró múltiples picos endotérmicos:

- 1º pico endotérmico muy amplio (7,10 J/g) inicio 29,54 °C, pico 70,81 °C, final 122,54 °C;
- 2º pico endotérmico (270,93 J/g) inicio 152,18 °C, pico 158,82 °C, final 166,43 °C debido al procedimiento de fusión, seguido rápidamente por etapas de degradación.

En conclusión, el termograma de DSC del KL forma 4 presentaba un perfil diferente al del KL forma 1, siendo este último el que mostraba el pico endotérmico a una temperatura de inicio más alta (164,14 °C la forma 1 frente a 152,18 °C la forma 4). Además, ambos termogramas de los polimorfos diferían del termograma de la sal de lisina de ketoprofeno anterior, que mostraba el primer pico endotérmico a 110,92 °C (54,67 J/g, inicio a 100,53°C, final a 118,35 °C) y, por encima de 120 °C, múltiples picos endotérmicos parcialmente superpuestos debido a etapas de degradación.

Preferentemente, el presente cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 se caracteriza por un pico endotérmico a 158,8 °C ±2 °C medido mediante DSC según el método descrito anteriormente.

5. Análisis de FT-IR y de FT-Raman

Se llevó a cabo un análisis de FT-IR utilizando un espectrómetro Thermo Nicolet iS50 - módulo ATR equipado con:

- Smart Performer Diamond
- Detector DTGS KBr
- Fuente de IR
- Divisor de haz de KBr

Información de recopilación de datos

Número de escaneos de muestra	32
Número de escaneos de fondo	32
Duración de la recogida:	47,29 s
Resolución	4,000
Niveles de relleno de ceros	2
Número de puntos de escaneo	16.672
Número de puntos FFT	65.536
Frecuencia del láser	15.798,3 cm ⁻¹
Posición del pico del interferograma	8.192
Apodización	N-B fuerte
Corrección de fase	Mertz
Número de escaneos de fondo	32
Ganancia de fondo	1,0

(continuación)

Ganancia de muestra	8
Apertura	100
Velocidad óptica	0,6329

Se registraron los espectros de FT-Raman con un espectrómetro de FT-IR Nicolet iS50. La fuente de excitación fue un láser Nd-YAG (1.064 nm) en la configuración de retrodispersión (180°). El diámetro del haz láser enfocado era de aproximadamente 50 mm y la resolución espectral, de 4 cm⁻¹. Los espectros se registraron con una potencia láser en la muestra de aproximadamente 100 mW.

El espectro de FT-IR y el espectro de FT-Raman del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, de acuerdo con la invención, y sus listas de picos se proporcionan en las figuras 6 y 8, y en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4

Lista de picos del espectro de FT-IR del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.			
Posición	Intensidad	Posición	Intensidad
413,78	67,157	1.070,62	78,202
486,69	52,203	1.138,03	70,370
549,27	69,863	1.175,55	71,146
619,37	59,317	1.195,85	72,333
646,32	66,437	1.246,58	56,277
664,47	69,634	1.274,44	42,814
686,62	54,994	1.284,79	44,134
695,94	62,593	1.314,96	50,944
708,32	44,602	1.352,19	52,273
715,08	44,879	1.395,44	43,982
783,11	70,672	1.447,92	62,117
796,95	71,172	1.455,16	61,676
814,43	76,776	1.486,37	63,923
825,28	76,814	1.574,97	42,632
852,84	77,556	1.630,50	57,448
881,61	61,448	1.663,28	57,708
935,19	89,212	1.980,26	94,860
971,30	75,020	2.112,10	93,684
1002,80	76,495	2.161,87	91,820
1020,87	79,134	2.859,34	70,914

Tabla 5.

Lista de picos del espectro de FT-Raman del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.			
Posición	Intensidad	Posición	Intensidad
225,36	32,070	1.284,54	14,979
303,37	12,889	1.314,25	14,772
310,75	10,746	1.330,10	11,031
489,13	11,052	1.337,82	11,315
495,84	10,146	1.351,50	9,284
619,22	13,629	1.405,55	12,189
708,71	20,149	1.439,59	13,481
876,20	10,836	1.444,25	13,587
881,70	11,685	1.452,37	11,869
1.002,40	76,305	1.461,24	11,838
1.028,24	14,328	1.596,48	65,524
1.075,63	11,559	1.662,39	53,474
1.137,46	15,818	2.864,71	21,377
1.160,94	10,609	2.873,96	22,155
1.169,59	15,780	2.922,56	47,154
1.182,53	16,692	2.966,38	33,240
1.194,32	25,557	3.026,18	15,698
1.251,04	10,617	3.064,22	60,520

El espectro de FT-IR y la lista de picos de FT-IR de sal de lisina de ketoprofeno se proporcionan en las figuras 7 y en la Tabla 6, a continuación.

Tabla 6.

Lista de picos del espectro de FT-IR de la sal de lisina de ketoprofeno			
Posición (cm ⁻¹)	Intensidad	Posición (cm ⁻¹)	Intensidad
414	51,203	1.160	79,502
437	69,203	1.179	81,151
463	76,990	1.201	81,656
475	76,368	1.248	65,816
518	63,818	1.281	53,933
539	60,253	1.320	58,117
621	69,700	1.358	59,706
645	61,177	1.393	53,834
675	72,596	1.420	69,095
689	66,858	1.448	68,893
706	55,062	1.479	72,920
713	56,968	1.532	44,203
756	82,432	1.538	43,543
779	73,315	1.557	42,899
802	80,054	1.615	73,015
821	87,571	1.652	65,459
831	88,245	2.050	95,210
871	69,950	2.089	95,059
911	88,295	2.112	94,226
929	90,674	2.324	93,704
958	84,976	2.650	84,309
967	88,368	2.879	75,764
1007	80,471	2.942	72,790
1072	84,876	3.420	95,023
1138	77,764		

6. RMN DE ESTADO SÓLIDO

Se adquirieron espectros de RMN de estado sólido (RMN-es) con un instrumento BrukerAvance II 400 Ultra Shield, operando a 400,23, 100,63 y 40,56 MHz, para los núcleos de ¹H, ¹³C y ¹⁵N, respectivamente. Las muestras de polvos se empaquetaron en rotores cilíndricos de zirconia con un diámetro exterior de 4 mm y un volumen de 80 µl. Se recogió una determinada cantidad de muestra y se utilizó sin preparaciones adicionales para llenar el rotor.

Se captaron los espectros de CPMAS (siglas en inglés de "espectroscopía de rotación a ángulo mágico con polarización cruzada") de ¹³C a una velocidad de giro de 12 kHz, utilizando una secuencia de pulso de polarización cruzada con espectros de RMN-es captados con un instrumento Bruker Avance II 400 Ultra Shield, operando a 400,23, 100,63 y 40,56 MHz, para núcleos de ¹H, ¹³C y ¹⁵N, respectivamente. Las muestras de polvos se empaquetaron en rotores cilíndricos de zirconia con un diámetro exterior de 4 mm y un volumen de 80 µl. Se recogió una determinada cantidad de muestra y se utilizó sin preparaciones adicionales para llenar el rotor.

Se captaron espectros de CPMAS de ¹³C a una velocidad de rotación de 12 kHz, utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con rampa con un pulso de ¹H de 90° de 3,60 µs, un tiempo de contacto de 3 ms, retardos de reciclaje optimizados entre 1,5 y 3,5 s, y un número de escaneos en el intervalo de 430 a 640, dependiendo de la muestra.

Se captaron espectros de CPMAS de ¹⁵N a una velocidad de rotación de 9 kHz, utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con rampa con un pulso de ¹H de 90° de 3,60 µs, un tiempo de contacto entre 1 y 4 ms, retardos de reciclaje optimizados entre 1,1 y 3,4 s, y un número de escaneos en el intervalo de 14.330 y 22.770, dependiendo de la muestra.

Para cada espectro, se utilizó un esquema de desacoplamiento de modulación de fase con dos pulsos (TPPM, por sus siglas en inglés), con un campo de radiofrecuencia de 69,4 kHz.

La escala de desplazamiento químico de ¹³C se calibró a través de la señal del metileno del patrón externo de glicina (en 43,7 ppm).

La escala de desplazamiento químico del ^{15}N se calibró a través de la señal del patrón externo de glicina (en 33,4 ppm en referencia al NH_3).

Se midieron los espectros HETCOR 2D de ^1H - ^{13}C en resonancia y fuera de resonancia (corto y largo alcance, respectivamente) con tiempos de contacto de 0,1 y 7 ms, respectivamente, y desacoplamiento FSLG t1 y desacoplamiento TPPM t2 (campos rf de 82 kHz).

Se calcularon las medias de 288 y 384 escaneos para incrementos de 88 y 128, respectivamente, con un retardo de relajación de 3,4 segundos. La escala indirecta de desplazamiento químico del ^1H en los espectros HETCOR fue corregida experimentalmente mediante un factor de escalado de 1/3 debido a que la dispersión del desplazamiento químico del ^1H se escala por un factor de 1/3 durante el desacoplamiento FSLG.

En la figura 4, se muestran los espectros de RMN- ^{13}C de la sal de lisina de ketoprofeno (4A), del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 (4B) y un aumento de los espectros superpuestos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, ketoprofeno y lisina (4C), captados a temperatura ambiente con una velocidad de rotación de 12 kHz.

El espectro de RMN de estado sólido de ^{13}C CPMAS de la sal de lisina de ketoprofeno comparativa también se proporciona en la figura 4A.

Tal como se observa en los espectros de la figura 4, las resonancias de la sal de lisina de ketoprofeno se distinguen de las del presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, y ambas difieren de las señales características de los materiales de partida, ketoprofeno y lisina.

Las resonancias características de C^{13} en la RMN-es del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 se muestran en la Tabla 7, a continuación:

Tabla 7

Resonancias de ^{13}C en la RMN-es para el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4	
δC (ppm)	
197,2	133,0
196,1	128,6
179,4	126,8
177,6	55,1
174,5	50,2
147,4	38,8
145,8	32,2
141,0	29,6
136,4	24,7
134,8	22,3

Las señales en el espectro (4B) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 mostraban un valor medio de ancho completo a la mitad del máximo (FWHM, por sus siglas en inglés) de 143 Hz. Todas las resonancias caen en el mismo desplazamiento químico que las del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, y también aparecen algunos hombros más anchos en la región de los carboxilos (170 a 200 ppm), así como en la región de los aromáticos (120 a 150 ppm) y de los alifáticos (20 a 60 ppm).

Tabla 8

Lista de picos de ^{13}C en la RMN de estado sólido CPMAS de la sal de lisina de ketoprofeno.	
Sal de lisina de ketoprofeno	
$\delta(\text{ppm})$ de ^{13}C :	$\delta(\text{ppm})$ de ^{13}C :
199,8	127,2
197,8	125,9
182,2	56,4
181,1	55,5
180,0	20,8
176,6	49,4
175,7	48,2
174,3	38,6
144,5	38,2

(continuación)

Lista de picos de ^{13}C en la RMN de estado sólido CPMAS de la sal de lisina de ketoprofeno.	
Sal de lisina de ketoprofeno	
$\delta(\text{ppm})$ de ^{13}C :	$\delta(\text{ppm})$ de ^{13}C :
143,8	32,3
142,7	31,7
138,2	26,4
134,6	25,7
131,8	22,5
129,5	22,0
128,6	

La Tabla 8 muestra la lista de picos de las señales características de la sal de lisina de ketoprofeno. El valor medio de ancho total a la mitad del máximo (133 Hz) es consistente con una fase moderadamente cristalina. Las señales carboxílicas infieren una proporción 1:1 entre el ketoprofeno y la lisina.

Posiblemente seis moléculas independientes en la celda unitaria son evaluables mediante los espectros de ^{13}C en la RMN en estado sólido CPMAS: las señales carboxílicas infieren la presencia de tres grupos carboxilato tanto para el ketoprofeno como para la lisina.

La figura 4C muestra la región carboxílica de los espectros superpuestos de ^{13}C en la RMN-es del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, ketoprofeno y lisina.

Tal como puede observarse, las señales de los polimorfos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y forma 4 son ambas distinguibles de las señales del ketoprofeno y de la lisina. La señal de cetona $\text{C}=\text{O}$ del ketoprofeno se encuentra aproximadamente en 197,5 ppm y corresponde a una única fracción carboxílica (aproximadamente en 180 ppm) en la región de aromáticos, en donde la región de 120 a 150 ppm ocupada únicamente por señales de ketoprofeno, y a la señal de metilo del ketoprofeno puro (aproximadamente en 20 ppm).

Se llevó a cabo un experimento T1-1H de ^{13}C (no mostrado), con el fin de evaluar la presencia de diferentes fases heterogéneas dentro de la muestra del analizador, a partir de su tiempo de relajación T1-1H. El análisis reveló valores de T1-1H muy similares para todas las resonancias, incluyendo los hombros anchos entre 1,8 y 1,9 s; por lo tanto, se puede definir que el ketoprofeno-lisina forma 4 es una fase homogénea.

La figura 5A muestra los espectros de RMN de estado sólido CPMAS de ^{15}N del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4, captados a temperatura ambiente con una velocidad de rotación de 9 kHz, con las resonancias características de ^{15}N del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, en particular con la señal en aproximadamente 43 ppm.

La figura 5B muestra una superposición de los espectros de RMN de estado sólido CPMAS del cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4 y de la lisina.

A partir de los espectros se puede observar claramente que el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 no contiene lisina pura.

En conclusión, según los espectros de CPMAS de ^{13}C y ^{15}N comentados anteriormente, aparentemente resulta que:

- Se encuentra una nueva fase cristalina homogénea del cocrystal de ketoprofeno-lisina: en la CPMAS del ^{13}C todas las resonancias son diferentes de las señales características del ketoprofeno puro y de la lisina pura. Las mediciones de ^1H T1 consideran la homogeneidad del aducto.
- Se encontró que la relación estequiométrica de ketoprofeno: lisina era de 1:1 para los espectros de CPMAS de ^{13}C y ^{15}N : un conjunto de señales de ^{13}C para tanto ketoprofeno como lisina; solo un conjunto de señales de ^{15}N para lisina (el ketoprofeno no contiene átomos de nitrógeno).
- Se encontraron dos moléculas independientes por celda unitaria basadas en los espectros de CPMAS de ^{13}C y ^{15}N : un conjunto de señales de ^{13}C para ambos: ketoprofeno y lisina; solo un conjunto de señales de ^{15}N para lisina (el ketoprofeno no contiene átomos de nitrógeno).
- El aducto es un cocrystal basado en la CPMAS de ^{13}C y ^{15}N :
 - la señal carboxílica del ^{13}C del ketoprofeno aparece en 177,6 ppm, consistente con el desplazamiento químico típico de un grupo carboxílico neutro involucrado en una interacción de enlace de hidrógeno (por ejemplo, COO^- en la sal sódica de ketoprofeno aparece en desplazamientos químicos más altos: 181,4/180,5 ppm);
 - En cuanto a las señales de N^{15} , el $\epsilon\text{-NH}_2$ de la lisina resuena en 32,8 ppm, un desplazamiento químico característico de los grupos amino neutros involucrados en interacciones de enlaces de hidrógeno (el grupo protonado NH_3^+ caería por encima de 35 ppm).

- La lisina se encuentra en su forma zwitteriónica basándose en los espectros de CPMAS de ^{13}C y ^{15}N : la señal del ^{13}C del grupo carboxilato de la lisina resuena en 174,5 ppm, de acuerdo con la naturaleza iónica de la fracción; la señal del ^{15}N del grupo $\alpha\text{-NH}_3^+$ de la lisina se encuentra en 43,0 ppm, lo que es consistente con el estado protonado de un grupo de amonio (el grupo $\alpha\text{-NH}_2$ de la lisina cae por debajo de 35 ppm).
- La fase es muy similar al ketoprofeno-lisina forma 1, con picos adicionales asociados a desorden/defectos; las resonancias adicionales asociadas a los defectos presentan un carácter intermedio de sal/cocrystal (a partir de los espectros de CPMAS de ^{13}C): en el espectro de RMN-es CPMAS del ^{13}C (figura 4C) esto es claramente visible, con picos adicionales amplios en aproximadamente 196 y 180 ppm.

7. TASA DE DISOLUCIÓN Y SOLUBILIDAD EN LÍQUIDO GÁSTRICO SIMULADO (LGS)

La tasa de disolución y la solubilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 se midieron en líquido gástrico simulado (LGS) y en líquido salival simulado (LSS).

Métodos

Solubilidad en líquido gástrico simulado (LGS) sin pepsina (USP41) a 25 °C

Se permitió que un exceso de sólido se equilibrara bajo agitación magnética. En puntos de tiempo predeterminados, se extrajo un alícuota del sobrenadante, se filtró y se analizó mediante HPLC para determinar la concentración de ketoprofeno.

Tasa de disolución intrínseca: Se compactaron 150 mg de muestra de polvos mediante una prensa hidráulica en una matriz de diámetro redondo de 11 mm, bajo una fuerza de 3 toneladas durante 3 minutos. Los compactados obtenidos se mantuvieron dentro de la matriz y se sometieron a ensayo en un aparato USP41 2 (sistema de disolución Distek 2100B) bajo las siguientes condiciones: 500 ml de líquido gástrico simulado (LGS) sin pepsina, o tampón fosfato USP pH 6,5 (PB6,5) a 37 °C y una velocidad de rotación del agitador de 30 rpm. Se determinó la cantidad de sólido disuelto en cada punto temporal mediante espectrofotometría a 260 nm o mediante HPLC. El ensayo se llevó a cabo en 6 réplicas en LGS y en 3 réplicas en tampón de fosfato a pH=6,5

Se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos con Excel.

Solubilidad

La solubilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 en LGS, en comparación con la solubilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, se muestra en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9

Solubilidad del ketoprofeno en el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y en el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 a 25 °C (media $\pm$ DE, n=3)	
	Solubilidad (mg/ml)
Preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1	0,243 $\pm$ 0,078
Preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4	0,253 $\pm$ 0,089

La solubilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 fue similar a la del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1.

Tasa de disolución intrínseca

Las tasas de disolución intrínseca (TDI) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 en líquido gástrico simulado (LGS) a pH 1,2 y en líquido salival simulado (pH 6,5) se muestran en la Tabla 10, a continuación.

Tabla 10

Tasas de disolución intrínseca de cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y forma 4		
Muestra	LGS (pH 1,2)	
	TDI ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$)	Límite de confianza (al 95 %)
KL forma 1 (n=6)	0,94	0,7843-1,1000
KL forma 4 (n=6)	1,16	0,9871-1,3310

Muestra	Líquido salival simulado, pH 6,5	
	TDI ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$)	Límite de confianza (al 95 %)
KL forma 1 (n=3)	4,23	3,5956-4,8655
KL forma 4 (n=3)	5,16	4,8175-5,4955

A partir de los datos anteriores, resultó que la liberación del ketoprofeno a pH 1,2 (LGS) a partir del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 era más rápida que a partir del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (1,16 frente a 0,94). Con un pH de 6,5 (pH salival) esta diferencia fue más notable (5,16 frente a 4,23).

8. LENGUA ELECTRÓNICA

El ensayo se llevó a cabo utilizando sensores de sabor tecnológicamente avanzados y equipados con un sistema de electrodos potenciométricos selectivos de iones (ISPE, por sus siglas en inglés) que proporciona resultados con una alta correlación con las puntuaciones sensoriales. Este sistema permite la evaluación integral y objetiva del sabor de alimentos y productos farmacéuticos con alta precisión y fiabilidad.

La respuesta de las matrices de sensores se trataron con métodos de reconocimiento de patrones: Análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés) y análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA, por sus siglas en inglés), con el objetivo de 1) comparar las soluciones de muestra con soluciones de referencia de sabor salado, dulce y amargo; 2) detectar las similitudes o diferencias desde el tiempo t_0 (recién preparado) hasta el tiempo t_{48h} (2 días después de la preparación).

En las figuras 11A y 11B, se muestra la comparación del análisis sensorial en diferentes tiempos posteriores a la solubilización de las muestras de cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y de cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 en forma de puntuaciones de PCA.

En estas figuras, los presentes inventores observaron una tendencia diferente a lo largo del tiempo para las dos muestras. La mayor variación a lo largo del tiempo fue a las 6 horas, lo que predice un sabor diferente del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 en comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4. Se observaron variaciones menores en los demás puntos temporales.

Con el fin de resaltar el comportamiento diferente en este ensayo observado para el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, se creó y se representó gráficamente un modelo de PLS-DA (11C).

A partir del gráfico en la figura 11C aparentemente los datos del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 están más cerca de la zona del sabor dulce que los datos obtenidos con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, respaldando de esta manera la expectativa de un mejor sabor del presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

9. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑOS DE PARTÍCULA

Se analizó el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y la sal de lisina de ketoprofeno mediante difracción láser Mastersizer. El análisis de los tamaños de partícula está relacionado con el comportamiento reológico de los polvos y con la tasa de disolución del producto.

Instrumento

Marca del instrumento: Malvern
 Tipo de instrumento: Morfología G3S
 Software de aplicación: Morphology Software 8.20

Microscopio

Fuente de luz: Opciones de iluminación blanca, campo claro diascópico y episcópico, polarizador/analizador y mejora de contraste DIC
 Detector: matriz CCD de 5M píxeles 2592 x 1944 a color
 Anchura de pixel: 2,78 μm x 2,78 μm
 Sistema óptico: sistema de campo brillante/campo oscuro CFI 60 de Nikon
 Lente: 2,5x: 13 μm a 1.000 μm (nominal)
 5x: 6,5 μm a 420 μm (nominal)
 10x: 3,5 μm a 210 μm (nominal)
 20x: 1,75 μm a 100 μm (nominal)
 50x: 0,5 μm a 40 μm (nominal)

Se observó una variación significativa del tamaño de partícula entre el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y la sal de lisina de ketoprofeno, tal como se expone en la Tabla 11, a continuación.

Tabla 11

Comparación entre la distribución de tamaños de partícula (DTP) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y de la sal de lisina de ketoprofeno		
DTP	Preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4	Sal de lisina de ketoprofeno
D ₁₀ (µm)	33,68	83,82
D ₅₀ (µm)	84,26	130,78
D ₉₀ (µm)	142,94	347,74

Tal como se muestra en la Tabla 11, se observó una diferencia significativa en la distribución del tamaño de partícula entre el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 y la sal de lisina de ketoprofeno, en donde esta última mostró una D₉₀ en la DTP 2,43 veces mayor que la del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

Preferentemente, el presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 se caracteriza por una distribución de tamaño de partícula en la que la D₉₀ es inferior a 220 µm, preferentemente inferior a 150 µm.

El tamaño de partícula del presente cocrystal de ketoprofeno lisina forma 4, que es menor que el tamaño de partícula de la sal de lisina de ketoprofeno anteriormente indicada, puede ofrecer muchas ventajas. De hecho, la distribución del tamaño de las partículas desempeña un papel importante en el procedimiento de preparación (control de calidad) y en el desarrollo de métodos de fabricación adecuados. Un tamaño de partícula final más pequeño puede mejorar la uniformidad del contenido, la solubilidad, la disolución, las tasas de absorción y la biodisponibilidad.

Una ventaja adicional del presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 en comparación con la anterior sal de lisina de ketoprofeno es que se puede obtener directamente de la etapa de cristalización en el tamaño de partícula deseado, más pequeño, minimizando o incluso evitando la micronización posterior de los polvos para obtener la distribución de tamaño de partículas (DTP) deseada, con una reducción potencial de los etapas del procedimiento, el tiempo y, en última instancia, los costes de fabricación.

10. CRISTALINIDAD

Tal como muestra el análisis de XRPD, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 presenta una cristalinidad significativamente mayor que la sal de lisina de ketoprofeno, en la que la presencia de una fase amorfa resulta evidente (figura 12). Esta propiedad está típicamente relacionada con una mejor estabilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, especialmente en términos de menor higroscopicidad en comparación con la sal de lisina de ketoprofeno.

La menor distribución de tamaño de partícula combinada con la mayor cristalinidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 resulta ventajosa en comparación con la sal de lisina de ketoprofeno anterior, tanto en relación al establecimiento de parámetros de dinámica de fluidos en el procedimiento de formulación, como para la preparación y formulación de los gránulos recubiertos de ketoprofeno-lisina. La evaluación de la dinámica de flujo y las propiedades de cizallamiento, así como la estabilidad de los polvos a través de ensayos tales como la energía de estabilidad básica, el índice de estabilidad, la energía específica y la densidad aparente condicionada, muestran fenómenos de fricción mayores en el lecho de polvos para la sal de lisina de ketoprofeno en comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4. El fenómeno podría derivarse del mayor grado amorfo, la forma irregular y la mayor higroscopicidad de la sal de lisina de ketoprofeno en comparación con el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4.

Además, las formulaciones orales de ketoprofeno están diseñadas para presentar un efecto sistémico por absorción a través del tracto gastrointestinal. Tanto la disolución del fármaco como la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal deben ser suficientemente elevados para alcanzar el torrente sanguíneo. El menor tamaño de partícula del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4, en comparación con la sal de lisina de ketoprofeno podría ser predictivo de una mejor tasa de disolución y biodisponibilidad (estudio en curso).

La reducción del tamaño de las partículas aumenta la superficie de las partículas en contacto con los jugos del tracto gastrointestinal, favoreciendo la disolución, mejorando la seguridad y la eficacia, así como proporcionando un mejor cumplimiento del paciente y una mayor tolerancia a las dosis.

En conclusión, se ha sintetizado, aislado y caracterizado el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 mediante XRPD, TGA, DSC, FT-IR, FT-Raman y RMN.

Tal como se ha comentado anteriormente, el patrón de XRPD mostró diferencias leves pero no despreciables con respecto a lo observado para el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1. Además, basándose también en el resto del análisis, resultó que el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 representaba un polimorfo del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 con una cristalinidad similar (según el análisis de XRPD) y propiedades térmicas comparables pero distintas (perfil de degradación similar - TGA/EGA, y punto de fusión a una temperatura ligeramente más baja - análisis de DSC).

La RMN de estado sólido mostró la presencia de un sistema homogéneo caracterizado por una estructura de corto alcance prácticamente idéntica a la del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1, con un desorden específico de sitio. Además, se encontró que el ketoprofeno y la lisina estaban presentes en una proporción estequiométrica de 1:1, en consonancia con los resultados del análisis térmico.

Este resultado confirmó que la diferente temperatura final de cristalización no influía ni en la fase cristalina ni en la proporción estequiométrica resultante de ketoprofeno:lisina en estado sólido. De acuerdo con lo anterior, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 y el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 aparecen como polimorfos del mismo cocrystal.

Además, el presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 difiere claramente de la anterior sal de lisina de ketoprofeno, tal como confirman los análisis de XRPD, RMN-es de ^{13}C , FT-IR, FT-Raman y DSC.

En cuanto a la tasa de disolución intrínseca (TDI), la liberación del ketoprofeno a pH 1,2 (LGS) del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 fue más rápida que la liberación del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1 (1,16 frente a 0,94 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$). Con un pH de 6,5 (pH salival) esta diferencia fue más notable (5,16 frente a 4,23).

La solubilidad del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 fue similar a la del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1.

Con respecto a la distribución del tamaño de las partículas, el presente cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 muestra curiosamente un tamaño de partícula más pequeño que la sal de lisina de ketoprofeno, lo que es predictivo de aplicaciones mejoradas, particularmente en formulaciones de dosis oral.

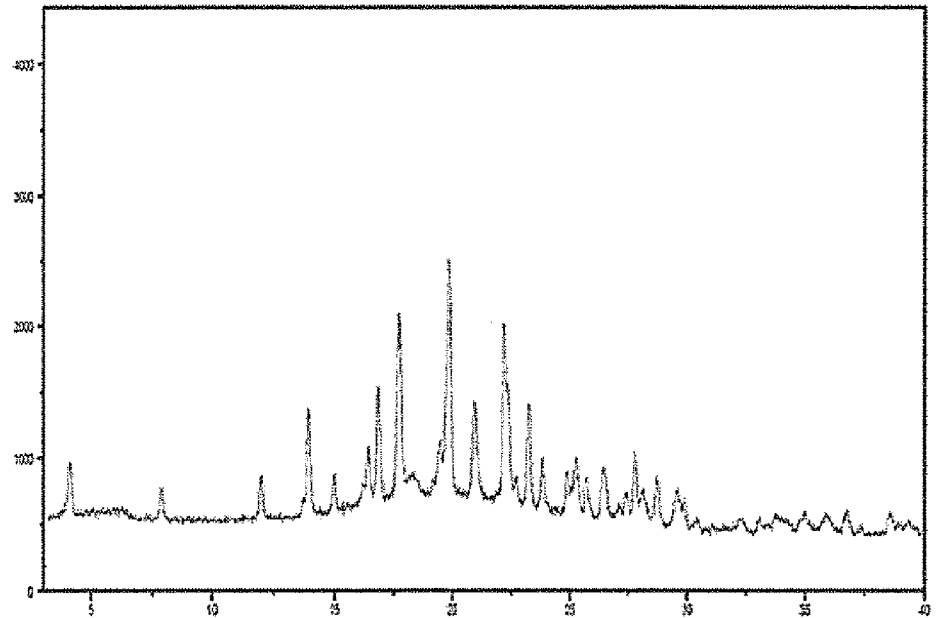
Finalmente, en el ensayo con lengua electrónica, el cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 4 resultó tener un mejor sabor (es decir, cercano al dulce) en comparación con el sabor del cocrystal de ketoprofeno-lisina forma 1.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) caracterizado por presentar un patrón de difracción de rayos X con picos característicos en 13,6; 16,0; 16,5; 17,3; 19,1; 19,4; 20,5; 21,8; 22,9; 23,5; 24,9; 25,9; 27,6 °2theta ± 0,20 grados.
2. Cocrystal según la reivindicación 1, en el que la proporción molecular entre ketoprofeno y lisina es de 1:1.
- 10 3. Cocrystal según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por un pico endotérmico a 158,8 °C ± 2 °C medido mediante DSC según el método informado en la descripción.
- 15 4. Cocrystal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por una distribución de tamaño de partícula en la que la D₉₀ es inferior a 220 µm, preferentemente inferior a 150 µm, medida de acuerdo con el método informado en la descripción.
- 20 5. Composición farmacéutica que comprende el cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dichos excipientes se seleccionan del grupo que consiste en: povidona, sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit EPO, dodecilsulfato sódico, ácido esteárico, estearato de magnesio, aspartame, manitol, xilitol, talco y saborizantes.
- 25 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o 6, en la que dicha composición farmacéutica se encuentra en forma de gránulos sólidos.
8. Composición farmacéutica que comprende el cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con por lo menos otro ingrediente farmacéuticamente activo.
- 30 9. Cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para la utilización como medicamento.
- 35 10. Cocrystal y composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 9, en donde dicha utilización es en el tratamiento del dolor y las enfermedades inflamatorias.
- 40 11. Cocrystal y composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10, en donde dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en: dolor agudo, dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor menstrual, dolor muscular y dolor osteoarticular.
12. Cocrystal y composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 10, en donde dichas enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en la enfermedad reumática.
- 45 13. Procedimiento para la preparación del cocrystal de ketoprofeno-lisina (forma 4), en donde dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:
 - a) preparación de una solución no saturada de ketoprofeno en un solvente seleccionado de 2-metil-1-propanol y acetato de etilo,
 - b) mezcla de la solución no saturada de ketoprofeno con lisina sólida, proporcionando una mezcla.
- 50 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la solución no saturada de la etapa a) presenta una concentración de ketoprofeno de entre 50 y 150 mg/ml, preferentemente de entre 70 y 120 mg/ml, y más preferentemente de entre 80 y 100 mg/ml.
- 55 15. Procedimiento según la reivindicación 13 o 14, en el que la proporción molar de ketoprofeno:lisina está comprendida entre 1,5:1 y 3,5:1, más preferentemente entre 2:1 y 3:1.
16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la mezcla obtenida en la etapa b) presenta un contenido de agua de entre 0,3 % y 1,5 % (v/v), más preferentemente de entre 0,8 % y 1,1 % (v/v).
- 60 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el solvente de la etapa a) es el 2-metil-1-propanol.

Figura 1

(1A)



(1B)

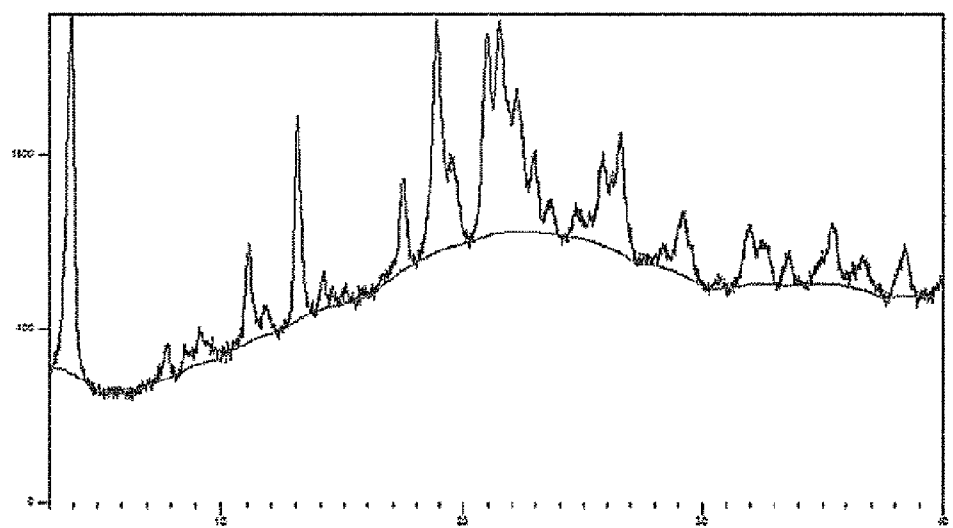


Figura 2

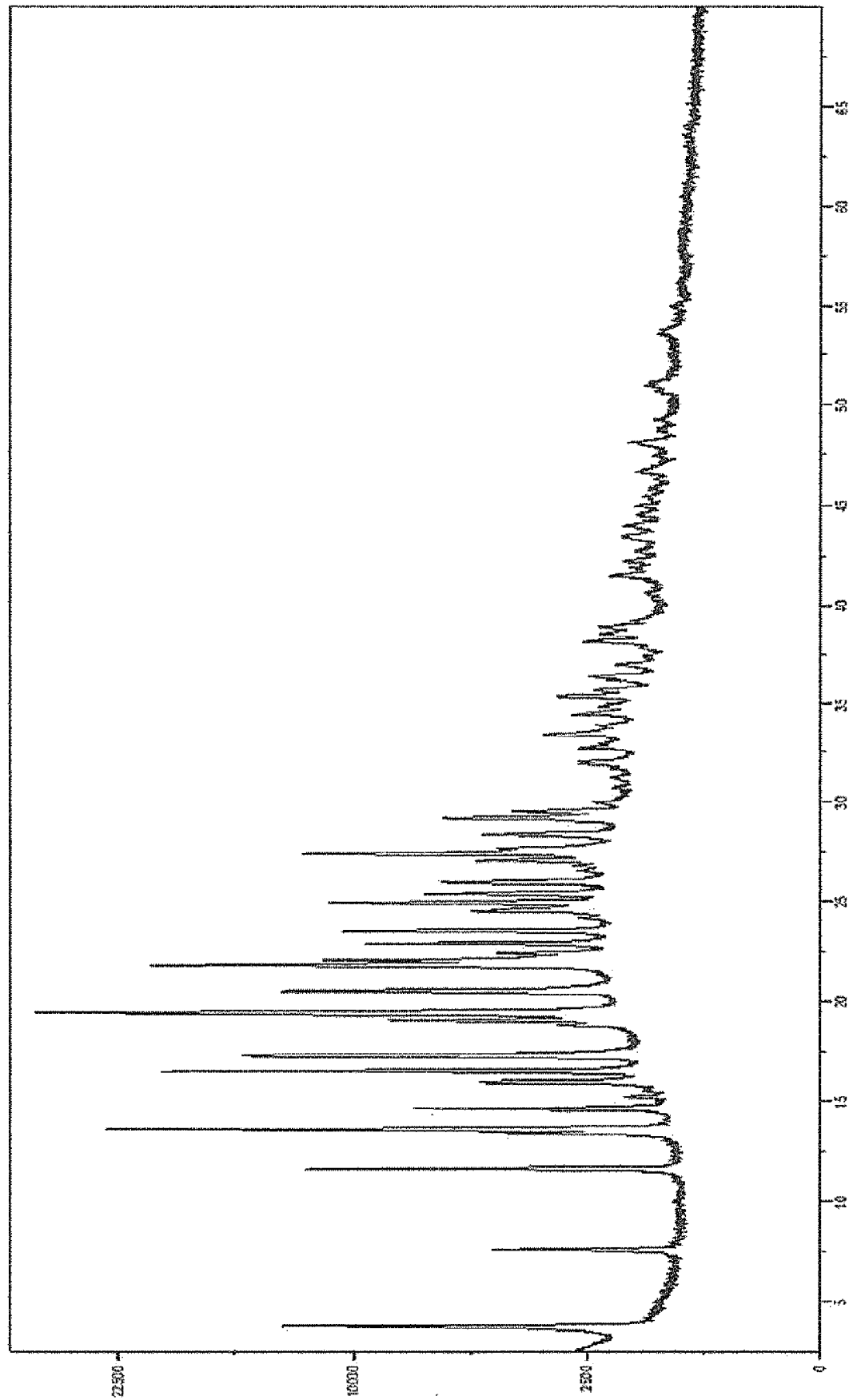


Figura 3

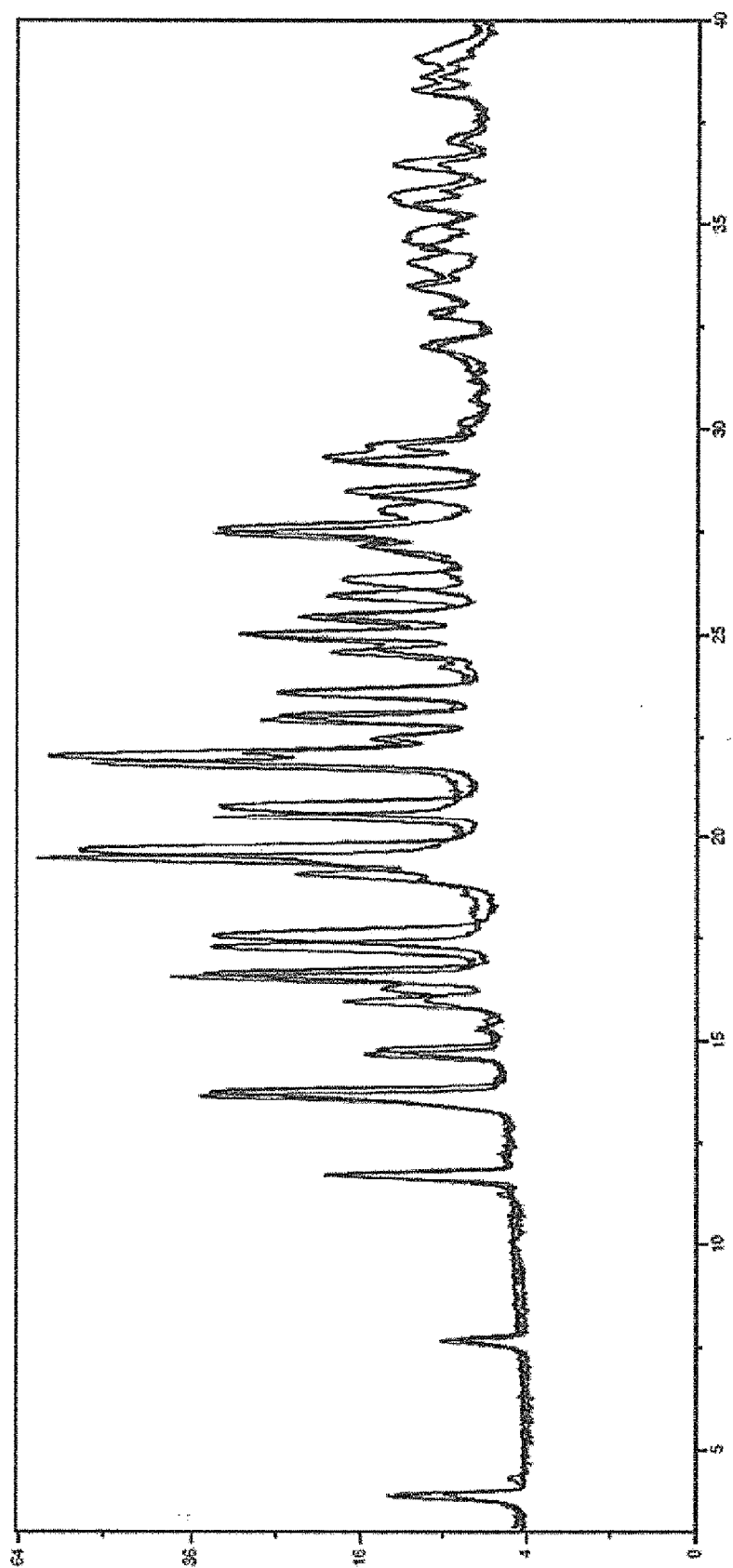


Figura 4

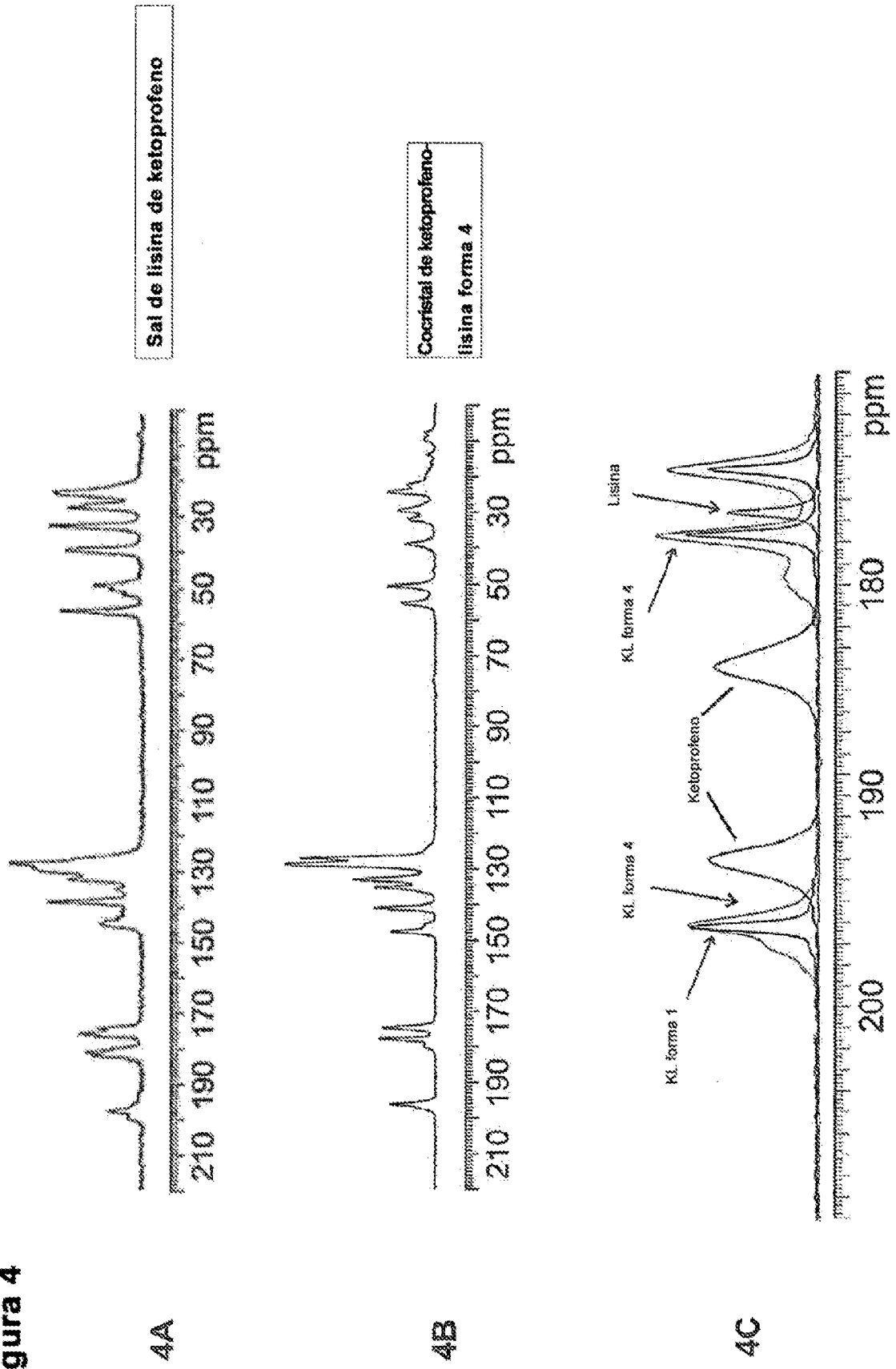


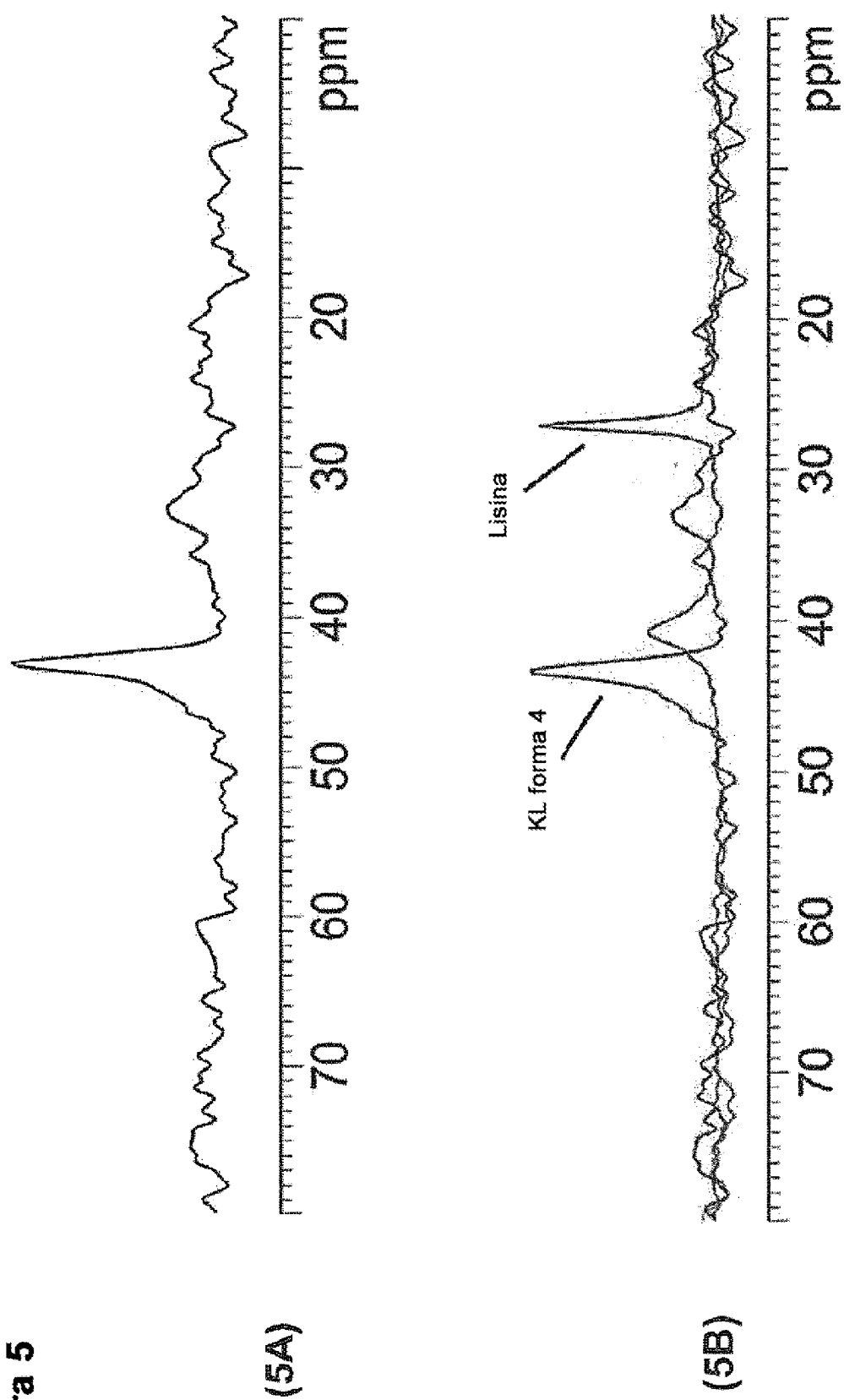
Figura 5

Figura 6

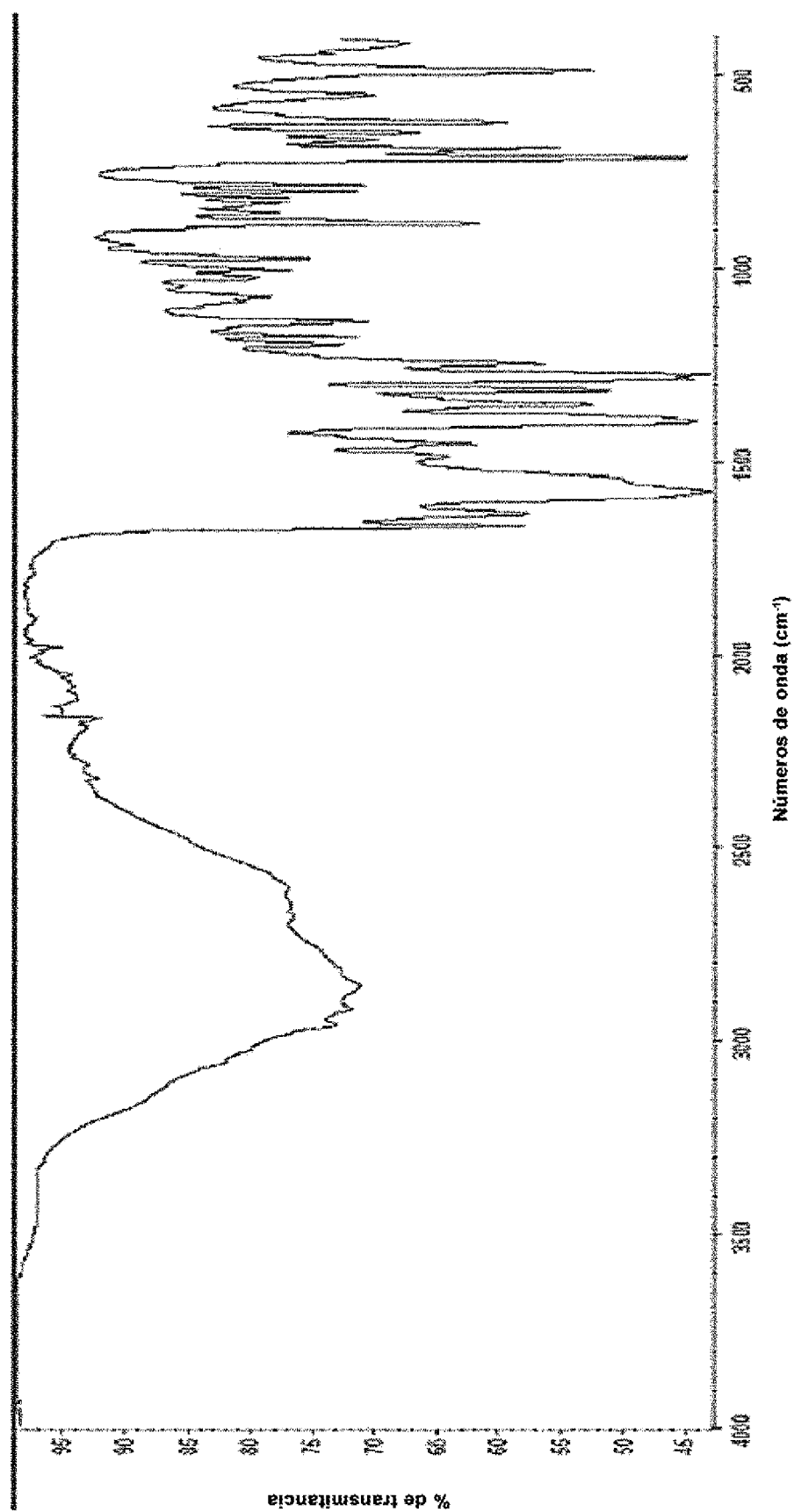


Figura 7

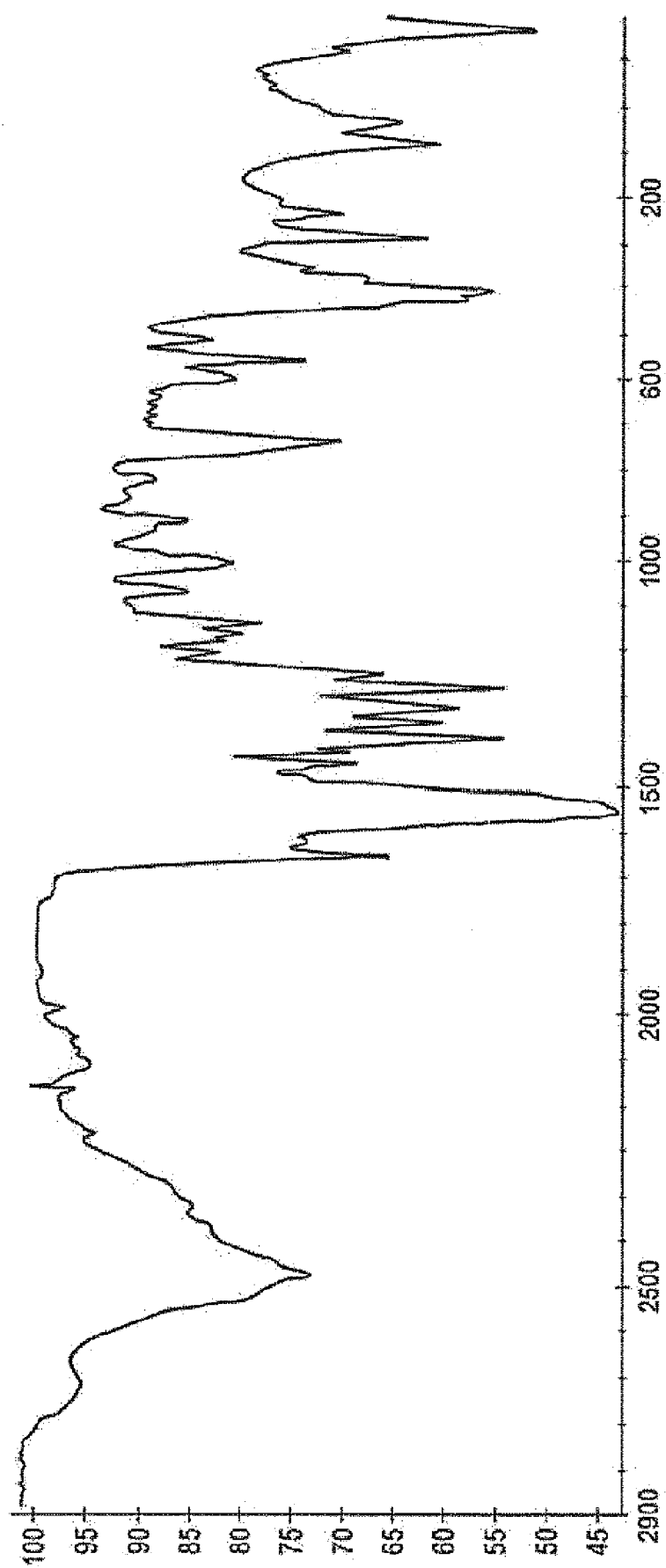


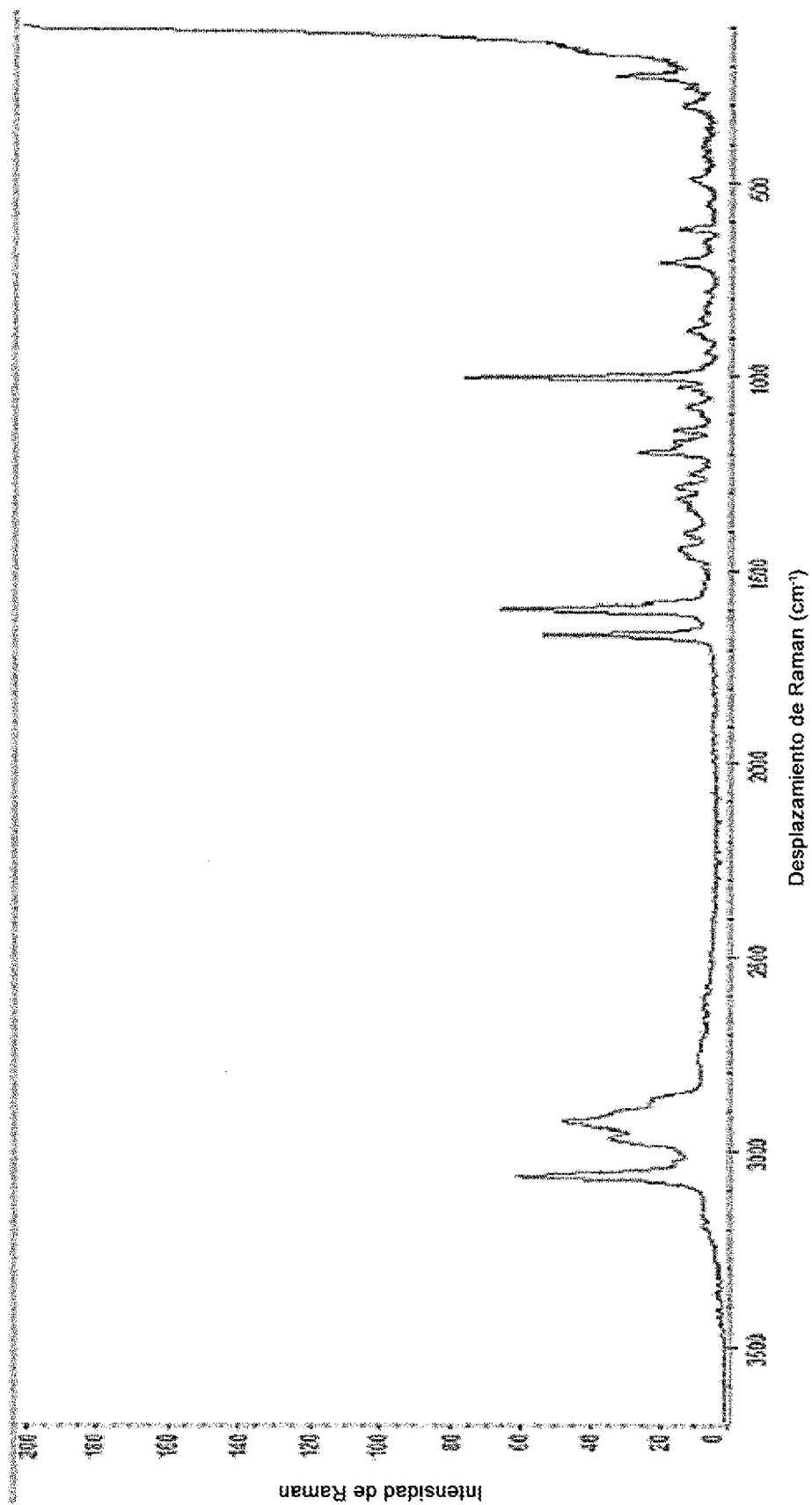
Figura 8

Figura 9

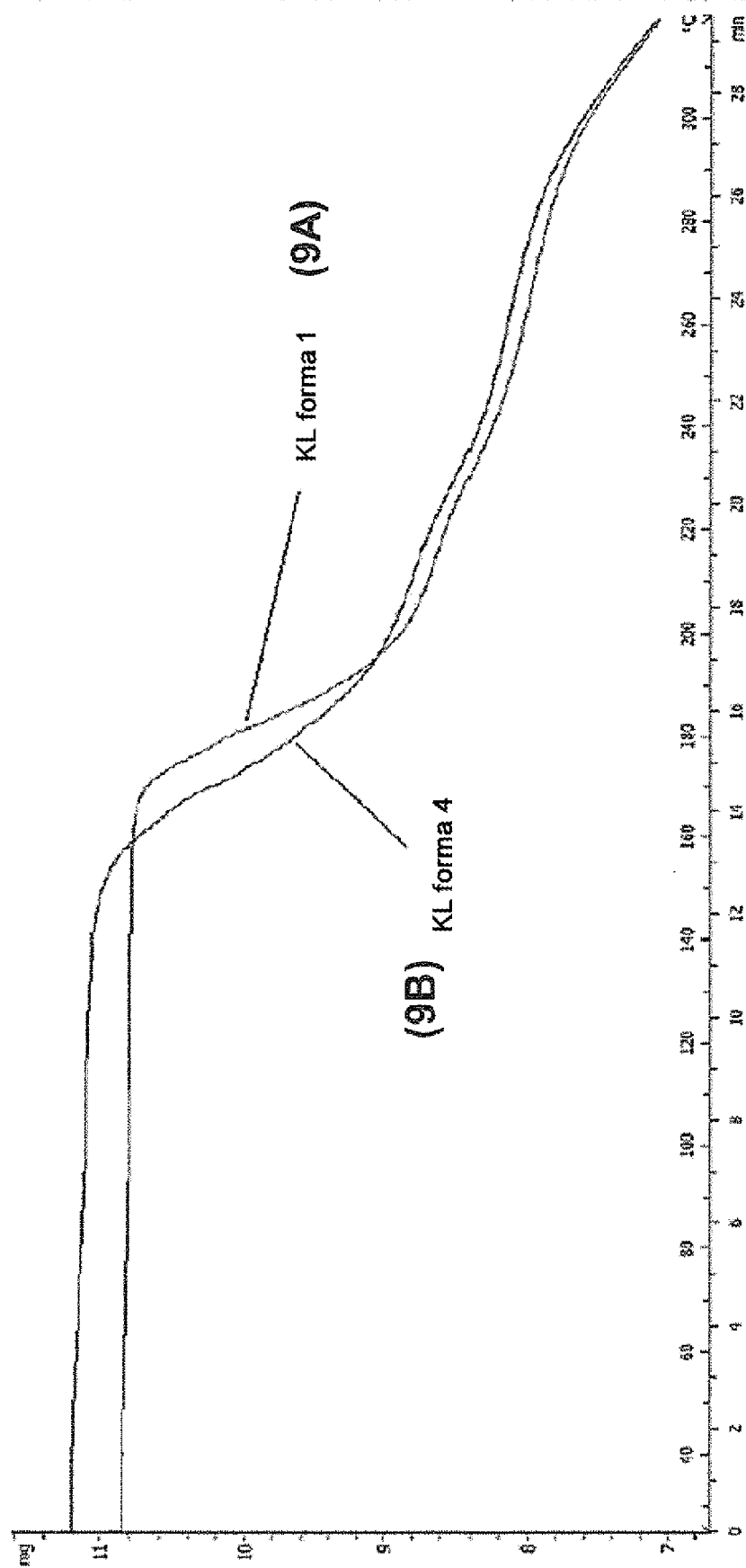


Figura 10

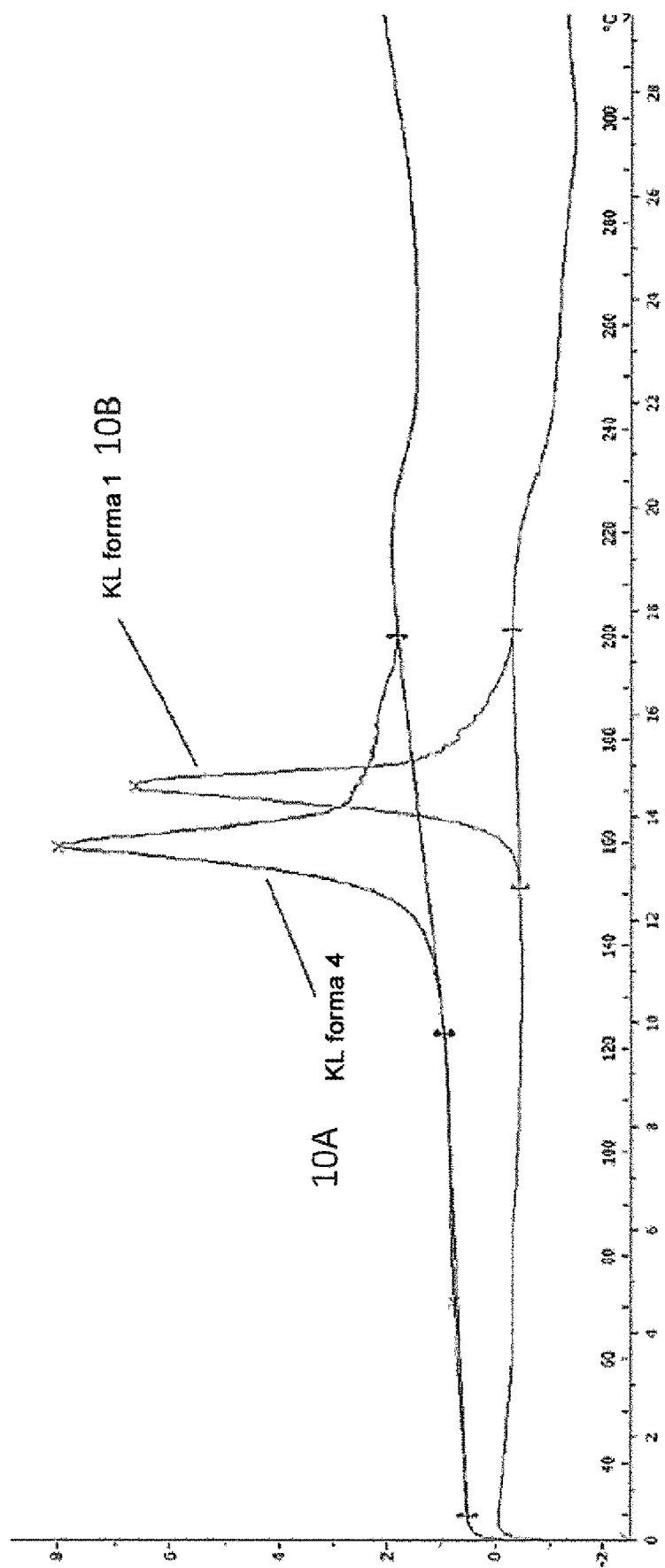
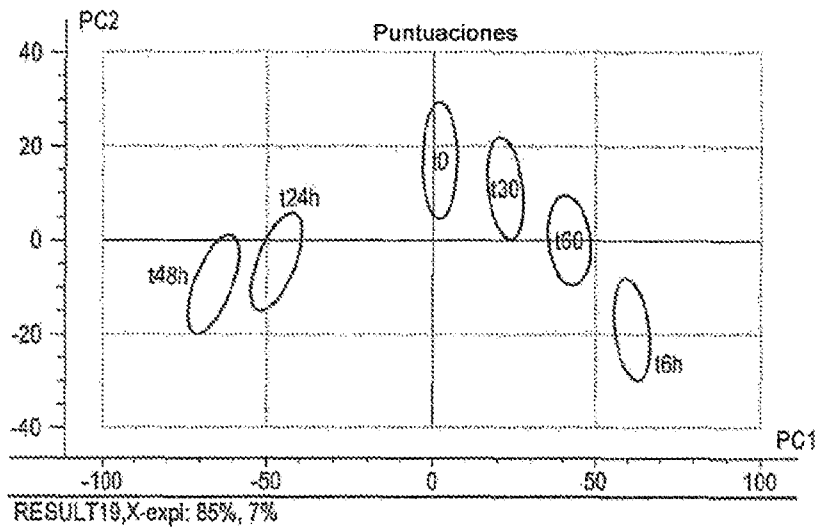
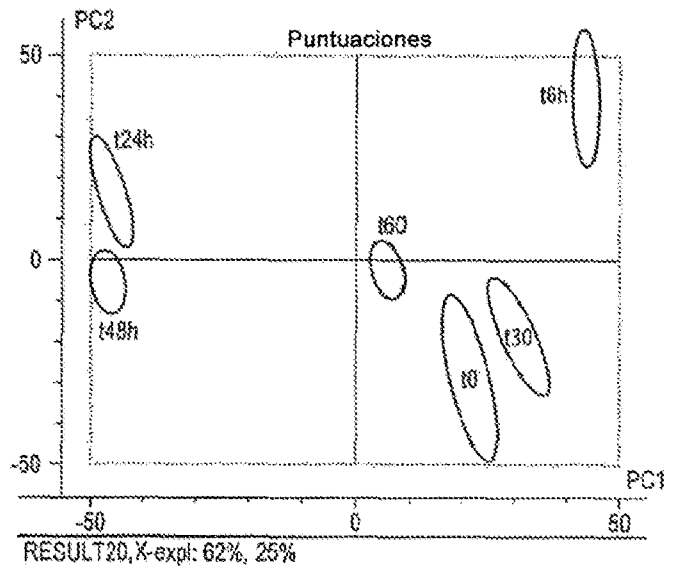


Figura 11

11A



11B



11C

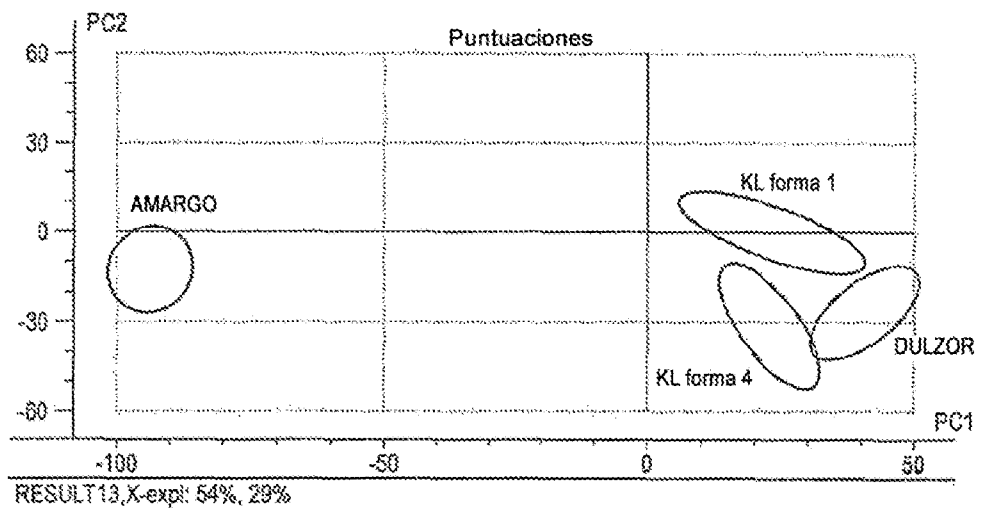


Figura 12

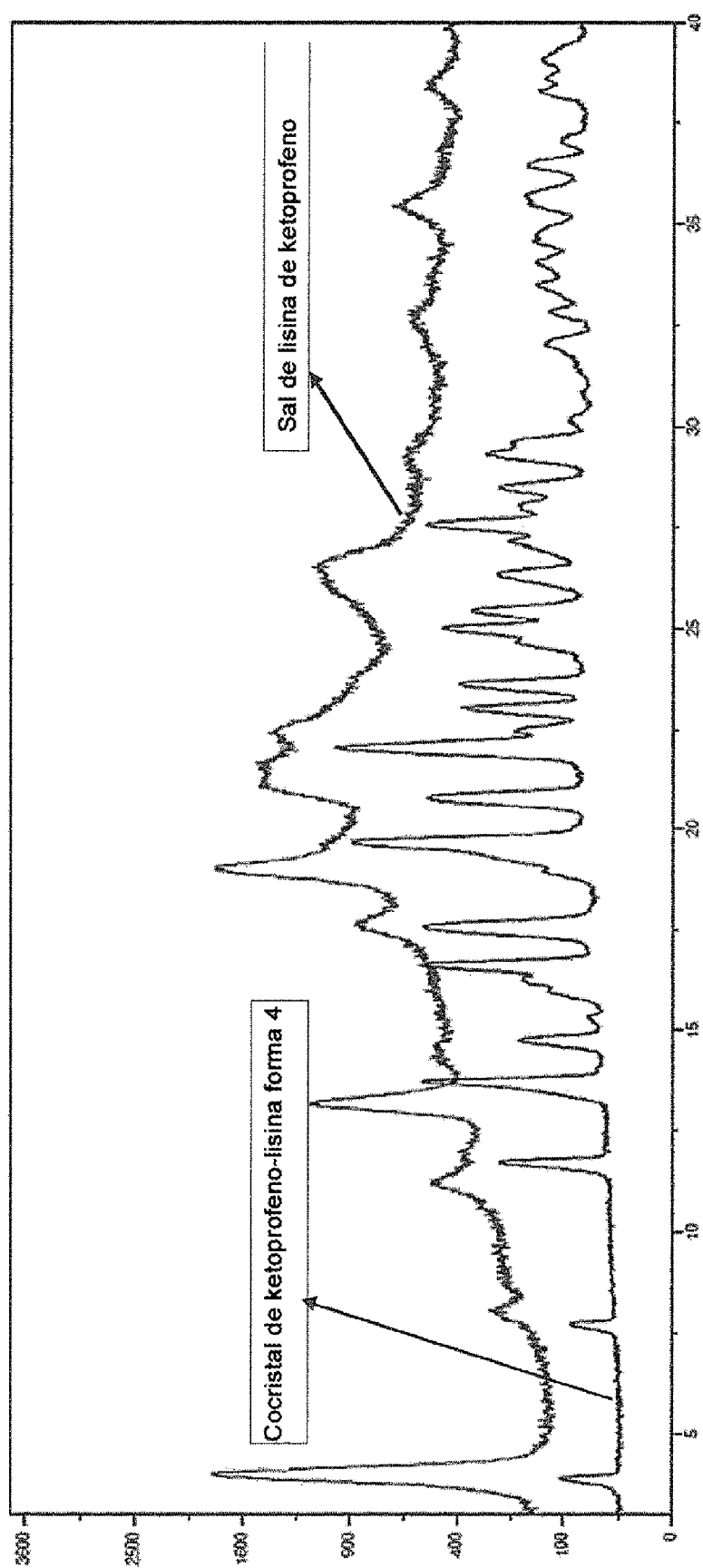


Figura 13

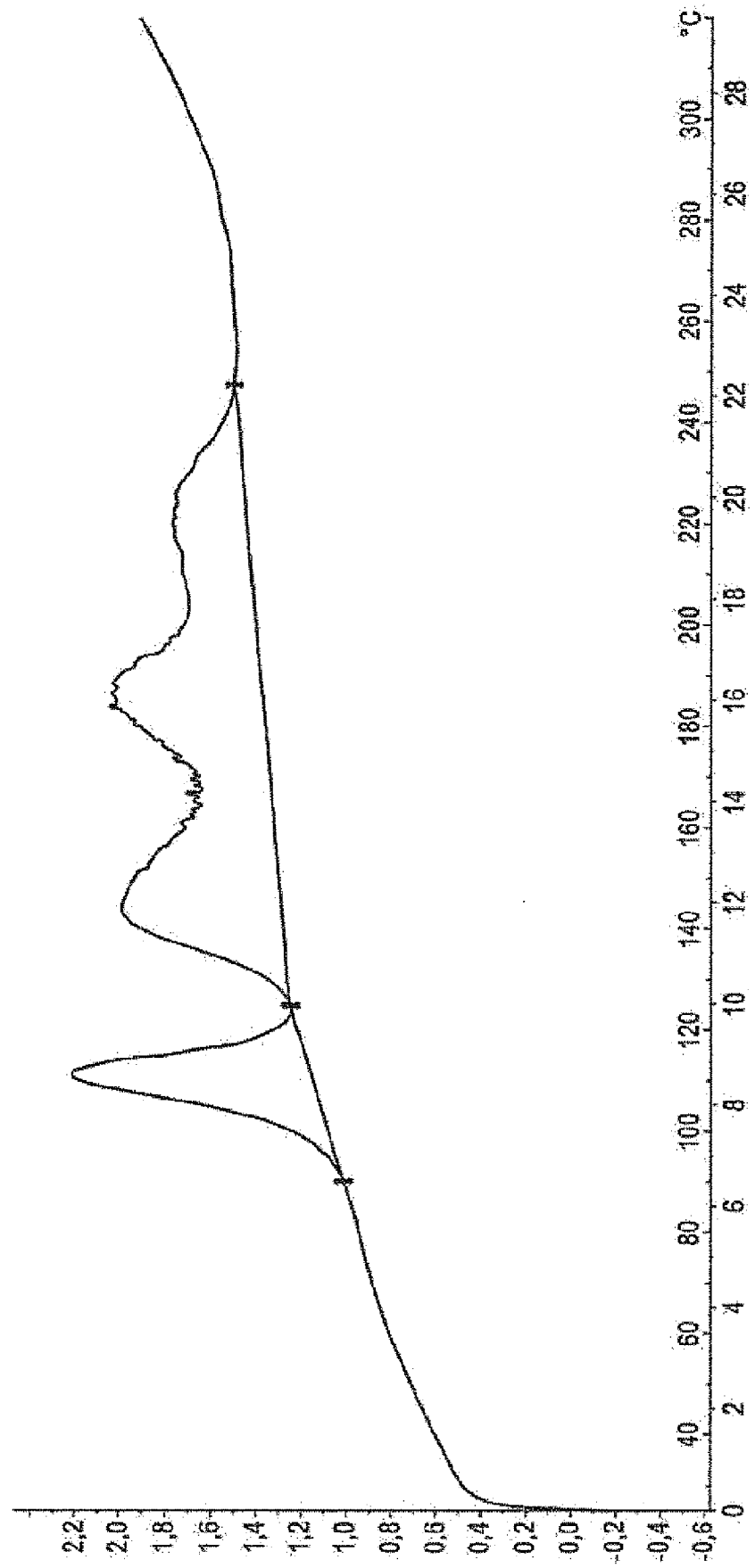


Figura 14

