



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 231**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/303 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01927763 .1**
86 Fecha de presentación : **21.03.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1267844**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Composición de vitamina de liberación sostenida.**

30 Prioridad: **27.03.2000 GB 0007419**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG.**
Bussmatten 1
77815 Buehl (Baden), DE
Allphamed Pharbil Pharma GmbH

72 Inventor/es: **Block, Jürgen;**
Heim, Stefan y
Westerheide, Ralf

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 298 231 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).

ES 2 298 231 T3

DESCRIPCIÓN

Composición de vitamina de liberación sostenida.

5 La presente invención se refiere a formulaciones terapéuticas adaptadas para proporcionar una liberación gradual de material terapéutico. En particular la invención se refiere a un gránulo o microgránulo diseñado para liberar material terapéutico a diferentes tasas después de la ingestión.

10 Gránulos y similares han sido empleados durante un tiempo en la fabricación de medicamentos de liberación controlada. Por ejemplo, la tecnología Spansule® desarrollada en los años 50, y usada todavía actualmente, utiliza partículas neutras que son recubiertas y adaptadas para que vayan liberando material a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Dichas partículas contienen un núcleo basado en azúcares en el cual el material terapéutico puede ser incorporado directamente, o bien puede ser espolvoreado o distribuido de otro modo sobre la superficie de la partícula. Después las partículas son recubiertas con un material cobertor adecuado como una cera o una laca. La liberación del material terapéutico por desintegración de la cubierta se controla mediante el control del grosor de la cobertura o mediante la variación de la composición de la cobertura. En el documento US 3,939,259 (Pescetti) se revelan ejemplos de preparaciones terapéuticas constituidas por partículas recubiertas con una cobertura desintegrable. Las preparaciones se forman mediante la colocación en una bandeja rotatoria de una porción de partículas no recubiertas que contienen un material terapéuticamente activo, poniéndolas en contacto con la suficiente solución de cobertura, concretamente una solución zein-shellac, para cubrir los microgránulos. La operación de cubrimiento se repite hasta que la cobertura de zein-shellac tenga el grosor adecuado para resistir la desintegración durante el periodo de tiempo elegido después de la ingestión. En cápsulas o pastillas se combinan grupos de partículas que tengan diferentes cubiertas diseñadas para desintegrarse tras diferentes periodos de tiempo, obteniendo de este modo preparaciones terapéuticas de liberación modificada.

25 De manera similar, el documento US 4,808,413 (Squibb) revela formulaciones en forma de gránulos que proporcionan liberación inmediata y modificada. Los gránulos se forman mediante un proceso de extrusión y se ha revelado que contienen un medicamento, un ácido carboxílico orgánico, un aglutinante que no es ni graso ni lipofílico, y cuando las formulaciones son formulaciones de liberación modificada, las propiedades de liberación sostenida son otorgadas por una capa de cobertura. Se sugiere que diferentes tipos de gránulos, es decir, gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación modificada, pueden ser mezclados físicamente y ser introducidos en cápsulas o comprimidos en pastillas.

30 Aunque se ha desvelado que los gránulos extruídos del documento US 4,808,413 (Squibb) tienen propiedades mejoradas, como dureza mejorada y friabilidad reducida, tienen desventajas al ser comparadas con partículas "non-pareil" de tamaño similar o con partículas neutras, como las del tipo desvelado en la patente de Pescetti. Por ejemplo, se requieren gránulos extruídos (o núcleos basados en azúcares) con diferentes niveles de cubrimiento para poder obtener una liberación controlada, es decir, una liberación inmediata y sostenida, del medicamento. La mezcla de diferentes tipos de gránulos en una única pastilla o cápsula conlleva mayores gastos de fabricación y mayor complejidad en el proceso de fabricación. La técnica anterior no aborda los problemas asociados a la formulación de formulaciones de liberación controlada que comprenden múltiples ingredientes activos y comparativamente pocos excipientes.

45 De manera similar, el documento US 5,158,777 (Squibb) desvela unas cápsulas que contienen dos tipos diferentes de perlas a fin de proporcionar características de liberación inmediata y controlada. En una de las opciones, la liberación sostenida se consigue mediante la preparación de un tipo de perlas que contienen un único elemento activo, concretamente perlas conteniendo captopril, usando la tecnología de extrusión/esferonización, y a continuación cubriendo dichas perlas con una cubierta de liberación entérica o retrasada. Después, estas perlas se combinan con perlas no recubiertas para obtener una formulación con características de liberación inmediata y sostenida. Por lo tanto, esta técnica anterior no prevé el uso de un único tipo de gránulo de liberación modificada ni la formulación de un sistema compuesto por múltiples ingredientes activos.

El documento EP208362 A1 desvela perlas de azúcar recubiertas de carbonato cálcico con una capa exterior de sulfato de hierro y una cubierta entérica de eftalato de acetato de celulosa entre el núcleo interior y la capa exterior.

55 Por lo tanto, continúa existiendo la necesidad de formulaciones para la liberación controlada o modificada, que proporcionen una liberación tanto inmediata como sostenida del material terapéutico, y que proporcionen mayor flexibilidad en el diseño de perfiles de liberación modificada para una amplia variedad de materiales terapéuticos. Además, las formulaciones deberían ser simples y económicas de producir.

60 De acuerdo con la presente invención, se ha producido una formulación terapéutica en forma de gránulo apropiado para la liberación oral, a partir de la cual el medicamento es liberado a unas tasas controladas. El gránulo está formada de un núcleo interior extruído-esferonizado que contiene un medicamento de liberación modificada seleccionado a partir de una o más vitaminas, elementos traza, minerales o mezclas de estos; una capa exterior que contiene medicamento de liberación inmediata seleccionado a partir de una o más vitaminas, elementos traza, minerales o mezclas de estos; una cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada entre el núcleo interior y la capa exterior, la cual controla la liberación del medicamento de liberación modificada del núcleo interior y; una segunda cubierta entre el núcleo interior y la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada.

ES 2 298 231 T3

Por “medicamento” se entiende uno más agentes biológicamente activos.

Un gránulo de la invención comprende un núcleo interior que contiene el medicamento, uniformemente distribuido por él. El núcleo interior forma el núcleo del gránulo. Un núcleo interior se prepara de manera adecuada mediante extrusión y esferonización de una masa, por ejemplo una masa húmeda, que contiene medicamento, un aglutinante y cualquier otro excipiente deseado.

Por “liberación modificada” se entiende que la liberación del medicamento del gránulo está controlada de tal forma que las concentraciones plasmáticas del medicamento pueden ser mantenidas durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo hasta 9 horas. La liberación y la absorción del medicamento de liberación modificada pueden iniciarse en el estómago y continuar desde ahí durante el paso del gránulo a través del tracto digestivo, es decir, a través del duodeno, el yeyuno, el íleon y hasta el colon ascendente, o alternativamente puede iniciarse en la parte inferior del intestino. El inicio de la liberación y absorción en el estómago se consigue de manera adecuada con formas de gránulo que contienen una cubierta de liberación controlada farmacéuticamente aceptable basada en la difusión, mientras que la iniciación de la liberación y absorción en el intestino se consigue de manera adecuada mediante formas de gránulo que contienen una cubierta de liberación controlada farmacéuticamente aceptable de tipo entérico.

Métodos de prueba de disolución *in vitro* bien conocidos en este campo, como los descritos en la European Pharmacopoeia y la USP pueden ser usados para determinar los perfiles de tasa de liberación de los gránulos de la invención. Adecuadamente al menos el 20% de la liberación retrasada, es decir, del medicamento de liberación modificada, es liberada después de 2 horas, preferiblemente al menos el 60% es liberado después de 4 horas, e incluso más preferiblemente al menos el 80% de lo retrasado, es decir, del medicamento de liberación modificada, es liberado después de 9 horas, según determina la prueba de disolución para formas de dosificación sólida descrita en la European Pharmacopoeia 1997, 3rd Edition page 128, 2.9.3.

Un gránulo de la invención contiene una capa exterior compuesta de un agente formador de película y un medicamento. La capa exterior rodea la cubierta farmacéuticamente aceptable en el gránulo. El medicamento situado en la capa exterior del gránulo está pensado para una liberación inmediata.

Por “liberación inmediata” se entiende que el medicamento es liberado de manera relativamente rápida, comparado con la liberación del medicamento de liberación modificada. La liberación y la absorción del medicamento de liberación inmediata ocurren principalmente en el estómago, aunque esto dependerá del tiempo de retención del gránulo en el estómago, el cual puede variar en función de que el estómago esté en estado posprandial o de ayuno. Puede obtenerse una concentración plasmática terapéuticamente activa del medicamento de liberación inmediata en un periodo de tiempo relativamente corto, por ejemplo de 0,5-1 hora, tras la liberación oral de una forma de dosis farmacéutica que contenga gránulos de la invención. Básicamente todo el medicamento de liberación inmediata es liberado de un gránulo básicamente al mismo tiempo. Adecuadamente al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, e incluso más preferiblemente al menos el 95% del medicamento de liberación inmediata es liberado en 1 hora, según determina la prueba de disolución para formas farmacéuticas sólidas descrita en la European Pharmacopoeia 1997, 3rd Edition page 128, 2.9.3.

A los gránulos de la invención se les proporciona una cubierta o capa farmacéuticamente aceptable de liberación controlada para mediar la liberación controlada del medicamento del núcleo interior del gránulo. De manera ventajosa, la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada puede constituir también una barrera efectiva entre el núcleo interior y la capa exterior, de tal forma que cualquier interacción potencialmente desventajosa entre los componentes sea minimizada por esta barrera.

Cada gránulo de la invención proporciona tanto liberación inmediata como liberación sostenida del material terapéutico. De manera ventajosa, esto elimina la necesidad de que diferentes tipos de gránulos que proporcionen diferentes tasas de liberación del medicamento, como por ejemplo gránulos que contengan diferentes cantidades de material cobertor, sean incorporadas a única cápsula o pastilla, aunque estos tipos de gránulos pueden ser usados de todos modos en combinación con gránulos de la invención si se desea. El uso de gránulos de liberación modificada de acuerdo a la presente invención, da como resultado ahorros en tiempo y coste en comparación con el uso de gránulos conocidos que requieren diferentes niveles de cobertura.

Contrariamente a las partículas neutras de la técnica anterior, los gránulos de la presente invención no están basadas en un núcleo excipiente; por consiguiente, una proporción relativamente grande del gránulo puede ser ocupada por medicamento de liberación modificada o con medicamento de liberación inmediata. De manera ventajosa, el uso de cantidades relativamente pequeñas de excipientes permite que sean usadas cantidades de medicamento comparativamente mayores sin que ello resulte en la producción de gránulos de mayor tamaño, en comparación con otras formulaciones basadas en partículas o en gránulos conteniendo la misma cantidad de medicamento. Dichas formulaciones de la técnica anterior resultarían en la necesidad de emplear cápsulas o pastillas más grandes, las cuales son más difíciles de tragar y tienen menos posibilidades de ser favorecidas por el usuario. Este problema se evita con formas farmacéuticas de acuerdo a la invención, ya que cantidades equivalentes de medicamento son alojadas en gránulos relativamente más pequeños. Esta característica de la invención es particularmente útil no solo cuando se requiere una dosis alta del medicamento, sino también cuando se usa una formulación multi-componente que comprenda una pluralidad de ingredientes activos, como podría ser necesario en una formulación multivitamínica. Por ejemplo, una formulación que pretenda ser usada en un producto de suplemento nutricional, puede contener como medicamento

ES 2 298 231 T3

de liberación modificada al menos 5 vitaminas, por ejemplo de 5 a 10, y/o al menos 2 minerales, por ejemplo de 2 a 5, y/o al menos 5 elementos traza, por ejemplo de 5 a 12, y como medicamento de liberación inmediata al menos 2 vitaminas, por ejemplo de 2 a 5, y/o al menos 2 minerales, por ejemplo de 2 a 5, y/o al menos 2 elementos traza, por ejemplo de 2 a 10.

5 Adecuadamente el medicamento de liberación modificada está presente en una cantidad de entre el 5 y el 95% del peso de la formulación, como el 5 al 15% del peso de la formulación; preferiblemente del 10 al 90% del peso de la formulación, como el 40 al 60% del peso de la formulación; incluso más preferiblemente entre el 70 y el 85% del peso de la formulación. Adecuadamente el medicamento de liberación inmediata está presente en una cantidad
10 que va del 0,001 al 90% en peso de la formulación, como un 0,001 a 1% en peso de la formulación, preferiblemente del 0,1 al 50% en peso de la formulación, e incluso más preferiblemente del 0,15 al 30% en peso de la formulación. Medicamentos de liberación inmediata en el intervalo, por ejemplo, del 10 al 20% en peso de la formulación también son abarcados por los gránulos de la invención.

15 El medicamento de liberación inmediata y modificada utilizado en la presente invención se selecciona de entre una o más vitaminas incluyendo carotenoides (caroteno), elementos traza o minerales o mezclas de estos. Adecuadamente las vitaminas incluyen vitaminas hidrosolubles como la Vitamina C, por ejemplo ácido L-(+)-ascórbico, ascorbato cálcico, ascorbato potásico o ácido 6-palmitoil-L-ascórbico; la Vitamina B1, por ejemplo clorhidrato de tiamina o mononitrato de tiamina; la Vitamina B2, por ejemplo riboflavina o riboflavina 5'-fosfato sódico; la Vitamina B6, por
20 ejemplo clorhidrato de piridoxina; la Vitamina B12, por ejemplo cianocobalamina; la Vitamina H, por ejemplo D-biotina; el Ácido Fólico; la Vitamina PP (Niacina), por ejemplo nicotinamida o ácido nicotínico; la pro-Vitamina B5, por ejemplo pantenol (en forma D y DL), etil-pantenol o D-pantotenato cálcico; así como vitaminas liposolubles como la Vitamina A, por ejemplo Vitamina A Palmitato, Vitamina A acetato, Vitamina A propionato o todo-trans retinol; la Vitamina D, por ejemplo ergocarciferol, colecalciferol o colecalciferol-colesterol; la Vitamina E, por ejemplo alfa-tocoferol, alfa-tocoferil acetato o alfa-tocoferil succinato (en forma D y DL); la Vitamina K, como la Vitamina K1,
25 por ejemplo fitomenadiona), y Caroteno (pro-vitamina), por ejemplo licopina, zeaxantina, luteína, alfa-caroteno, beta-caroteno, apocaroteno, gamma-caroteno y beta-criptoxantina. Preferiblemente el medicamento de liberación modificada es una mezcla de vitaminas, por ejemplo una mezcla de vitaminas solubles en agua o una mezcla de vitaminas liposolubles o una mezcla de vitaminas hidrosolubles y liposolubles, como las descritas más arriba. Cuando la vi-
30 tamina o la mezcla de vitaminas incluye la riboflavina, es particularmente preferible usar una forma salina como la riboflavina fosfato. Sorprendentemente se ha descubierto que esta forma de la vitamina confiere mayor estabilidad a la formulación, comparada con otras formas disponibles comercialmente.

35 Los elementos traza adecuados incluyen elementos en forma de sal, es decir, tanto sales inorgánicas como orgánicas, cuando están disponibles. Entre los posibles ejemplos está el hierro, por ejemplo fumarato de hierro, citrato de hierro o lactato de hierro; el zinc, por ejemplo lactato de zinc, citrato de zinc u óxido de zinc; el yodo, por ejemplo yodato de sodio o yoduro de potasio; el cobre, por ejemplo gluconato de cobre o sulfato de cobre; el manganeso, por ejemplo citrato de manganeso o sulfato de manganeso; el molibdeno, por ejemplo molibdato sódico o molibdato amónico; el selenio, por ejemplo selenato sódico o selenito sódico; el cromo, por ejemplo cloruro de cromo o citrato de cromo; los silicatos, por ejemplo dióxido de sílice o silicato sódico; y el fluoruro, por ejemplo fluoruro sódico. Ejemplos adecuados de minerales incluyen el calcio, por ejemplo hidrógeno fosfato de calcio o citrato de calcio; el magnesio, por ejemplo carbonato de magnesio o lactato de magnesio; el potasio, por ejemplo cloruro potásico o sulfato de potasio; el fósforo, por ejemplo fosfato de calcio; y el cloruro, por ejemplo cloruro potásico o cloruro de magnesio.

45 El medicamento de liberación inmediata puede ser de la misma o de distinta entidad química que el medicamento de liberación modificada; preferiblemente es diferente. Adecuadamente el medicamento de liberación inmediata es un material que no se absorbe bien en forma lenta de liberación; por ejemplo una vitamina como el ácido fólico o la Vitamina B12 (cianocobalamina). Adecuadamente el medicamento de liberación inmediata comprende una o más vitaminas, minerales, carotenoides o elementos traza, o mezclas de estos. Las vitaminas apropiadas incluyen los carotenoides (caroteno), vitaminas liposolubles y vitaminas hidrosolubles tal y como se ha descrito anteriormente; el ácido fólico y la Vitamina B12 son las vitaminas de liberación inmediata preferidas. Los elementos traza y los
50 minerales adecuados incluyen los descritos anteriormente.

55 Adecuadamente una única dosis de formulación multi-vitamínica según la invención contendrá una cantidad de cada vitamina de entre el 10 y el 300%, preferiblemente entre el 100 y el 250%, de la cantidad diaria recomendada (CDR), y una cantidad suplementaria nutricionalmente de minerales y elementos traza que vaya por ejemplo del 1 al 100% de la CDR. De manera ventajosa, en un único gránulo de la invención se pueden incorporar combinaciones de diferentes materiales terapéuticos, incluidos aquellos que son normalmente incompatibles entre sí. En este último caso, los materiales terapéuticos incompatibles se mantienen separados unos de otros, por ejemplo uno de los materiales
60 puede estar en el núcleo interior mientras que otro material, incompatible con el anterior, puede estar en la capa exterior. Por ejemplo, cuando el medicamento de liberación modificada incluye vitaminas liposolubles, es preferible que el medicamento de liberación modificada no incluya también elementos trazas, ya que ciertos elementos pueden ser incompatibles con las vitaminas liposolubles. Por lo tanto, es preferible que las vitaminas liposolubles estén situadas en el núcleo interior mientras que los elementos traza se sitúan en la capa exterior.

65 Normalmente, la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada es o una cubierta de difusión, o una cubierta erosionable como una cubierta entérica, es decir, una cubierta que es considerablemente resistente bajo condiciones gástricas pero que es erosionada durante su paso a través del intestino delgado. Entre las cubiertas ade-

cuadas se incluye el shellac, el eftalato de acetato de celulosa, el eftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, y polimerizados de ésteres de ácido acrílico y de ésteres de ácido metacrílico, como por ejemplo el Eudragit® RS. El Eudragit® L es un material apropiado para cobertura entérica. Los materiales de cobertura Eudragit® están disponibles en Rohm Pharma. El shellac, una cubierta de difusión, se obtiene de manera adecuada como el producto purificado del polímero natural Lac, que es la secreción resinosa del insecto *Kerria Lacca*. El shellac es una cubierta preferida farmacéuticamente aceptable de liberación controlada. Adecuadamente la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada comprende entre el 0,25 y el 40% en peso de la composición, es decir, de la formulación del gránulo; más adecuadamente comprende entre el 0,5 y el 20%; e incluso más adecuadamente entre el 1 y el 10% en peso de la composición.

La capa exterior, que contiene el medicamento de liberación inmediata, y que rodea substancialmente la capa farmacéuticamente aceptable de liberación controlada, es aplicada adecuadamente a los núcleos interiores recubiertos en forma de una solución acuosa o de una dispersión de un material formador de película. Por ejemplo, la dispersión puede comprender un material formador de película seleccionado del grupo constituido por la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la goma arábiga, la polivinilpirrolidona, el copolímero de polivinilpirrolidona-vinilacetato, y el copolimerizado del ácido dimetilamino metacrílico/ésteres de ácido metacrílico neutral. Es preferible una capa exterior que comprenda una mezcla de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

De acuerdo a la invención, los gránulos comprenden una cubierta adicional, la cual está situada entre el núcleo interior y la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada. De manera ventajosa, esta cubierta adicional puede servir para proteger el contenido del núcleo interior de la exposición a la cubierta farmacéuticamente aceptable y a la atmósfera de alrededor. Esta cubierta adicional será también farmacéuticamente aceptable. Se ha encontrado que la estabilidad de las formulaciones de la invención puede incrementarse cuando los gránulos comprenden una cubierta adicional. Es especialmente preferible usar una cubierta adicional cuando el gránulo, específicamente el núcleo interior, comprende Vitamina C y la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada contiene shellac, ya que la integridad de la cubierta de shellac puede resultar comprometida por la Vitamina C. Adecuadamente la cubierta adicional puede seleccionarse del grupo compuesto por la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la goma arábiga, la polivinilpirrolidona, el copolímero de polivinilpirrolidona-vinilacetato, y el copolimerizado de ácido dimetilamino ácido metacrílico/ésteres de ácido metacrílico neutral. Es preferible una cubierta adicional que comprenda una mezcla de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los gránulos de la invención pueden comprender además un plastificador, como por ejemplo glicerol, polietilenglicol, aceite de castor y monoglicéridos acetilados; un modificador de pH como el hidrógenofosfato de potasio; un relleno, como por ejemplo carbonato cálcico; un agente aglutinador como la celulosa microcristalina. Otros ejemplos de excipientes incluyen estabilizadores, lubricantes, agentes perforadores y colorantes.

Los gránulos de la invención adecuados se preparan formando el núcleo interno mediante mezcla y amasamiento con un disolvente apropiado, por ejemplo en un mezclador convencional, el medicamento(s) de liberación modificada y cualesquiera excipientes, incluyendo un aglutinador, para formar una masa húmeda. Se usa un disolvente o una mezcla de disolvente en la cantidad que permita formar una masa húmeda de consistencia apropiada; normalmente se usa entre el 5 y el 40% en peso de la masa seca. Entre los disolventes apropiados se incluyen por ejemplo disolventes polares como los alcoholes menores, por ejemplo alcohol metílico o alcohol isopropílico; cetonas, por ejemplo acetona o etilmetilcetona; hidrocarburos clorinados, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, y 1,1,1-tricloroetano. A continuación, la masa húmeda es extruída, empleando por ejemplo un extrusor convencional como un Nica, Luwa u otro tipo de extrusor, para formar un extruído, al cual se le hace pasar seguidamente a través de un equipo de esferonización para convertir el extruído en núcleos interiores con un tamaño de partícula dentro del intervalo apropiado. Las perlas adecuadas producidas por el proceso de esferonización son partículas esféricas substancialmente uniformes, con un diámetro situado normalmente en el intervalo de 0,8 a 2,2 mm, preferiblemente de 1,0 a 2,0 mm. Los núcleos pueden secarse mediante secado en bandeja, horno, o secado en lecho fluido.

A continuación, los núcleos son recubiertos con una solución o dispersión de la cobertura farmacéuticamente aceptable de liberación controlada. La cobertura adicional se aplica antes de aplicar la cobertura farmacéuticamente aceptable de liberación controlada. Tanto la cobertura farmacéuticamente aceptable de liberación controlada como la cobertura adicional, pueden ser aplicadas mediante cubrimiento en bandeja, cubrimiento en lecho fluido o similares. Después, la capa exterior que contiene el medicamento de liberación inmediata se aplica de tal modo que se forme el gránulo completo, por ejemplo en una solución acuosa o mediante una dispersión de materiales formadores de película, por ejemplo del tipo apropiado para formar la cubierta adicional. Los gránulos obtenibles por el proceso arriba descrito constituyen otro aspecto de esta invención.

Los gránulos de la invención son apropiados para la liberación oral y pueden ser introducidos en cápsulas, como por ejemplo en cápsulas de cubierta dura, o comprimidas en pastillas para proporcionar composiciones que puedan ser administradas en dosis únicas o divididas.

Un objetivo adicional consiste en proporcionar una forma farmacéutica oral en forma de pastilla o cápsula que contenga una pluralidad de gránulos de la invención. De manera ventajosa, las formulaciones de gránulos de la invención pueden acomodarse en cápsulas de tamaño estándar, como por ejemplo cápsulas de tamaño 0 o 1, incluso en los casos en que los gránulos comprenden formulaciones de multi-componentes, como las formulaciones de multivitaminas.

ES 2 298 231 T3

También se entenderá que gránulos que contengan uno o más agentes terapéuticos pueden ser mezclados físicamente con otros gránulos que contengan uno o más de los mismos o distintos gránulos, para ser introducidos en cápsulas o comprimidos en pastillas. Cada gránulo puede contener al menos un medicamento, que puede ser igual o diferente al medicamento contenido en otro gránulo.

Las formas de dosificación de la invención pueden ser apropiadas para su uso como productos farmacéuticos o como suplementos nutricionales, por ejemplo preparaciones de multivitaminas.

La invención se desvela con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Gránulo con complejo de Vitamina C más Vitamina B	mg/cápsula
Ácido ascórbico *	150,0000
Nicotinamida *	45,0000
Pantotenato cálcico *	16,3000
Hidrocloruro de piridoxina *	6,0400
Fosfato de riboflavina *	4,0000
Nitrato de tiamina *	4,2900
Cianocobalamina	0,0025
Ácido fólico	0,5000
Biotina *	0,3750
Celulosa microcristalina	126,1532
Ácido esteárico	21,1893
Shellac	28,0352
Glicerol	0,3425
Klucel (Hidroxipropil celulosa)	4,1359
Hidrógenofosfato potásico	10,5423

* componente de liberación sostenida

Procedimiento de Preparación

Todos los componentes son pesados y mezclados en seco. Antes de la mezcla, los componentes seleccionados son premezclados para ayudar a asegurar la homogeneidad de la mezcla final. La biotina y el hidrógenofosfato potásico son premezclados con aproximadamente el 50% del ácido ascórbico. La nicotinamida, el pantotenato cálcico, el hi-

ES 2 298 231 T3

drocloruro de piridoxina, el fosfato de riboflavina, el nitrato de tiamina, el ácido esteárico y la celulosa microcristalina son premezclados con el resto del ácido ascórbico. A continuación, ambas mezclas premezcladas son combinadas y mezcladas de nuevo hasta formar la mezcla del núcleo interior, la cual es a su vez amasada usando alcohol de isopropilo para formar una masa húmeda. Esta masa húmeda se pasa a través de un extrusor PP127 (Schluter) de aproximadamente 0,05 a 0,10 mm de espacio de koller. El extruido se pasa posteriormente través de un esferonizador RM700 (Schluter) para formar los núcleos de los gránulos. A continuación, la mezcla esferonizada es secada en un secador de lecho fluido a 55°C durante un periodo de aproximadamente 45 minutos. Los núcleos de gránulo son enfriados entonces a una temperatura superior a la ambiente, es decir 30-35°C, siendo posteriormente tamizados. Los gránulos tamizados son calentados en un recubridor de lecho fluido a aproximadamente 40°C. Se aplica una solución de Klucel (hidroxipropil celulosa) en etanol mediante rociado hasta que los núcleos quedan adecuadamente cubiertos con el Klucel. Los núcleos ya cubiertos son secados durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo durante 10 minutos más o menos. A continuación, el shellac, diluido en una mezcla de agua/glicerol (179:1), es rociado sobre los núcleos. Durante el proceso de cubrimiento, se pueden extraer muestras de núcleos cubiertos con shellac para ser analizadas, por ejemplo para determinar las tasas de liberación. Cuando la tasa de liberación deseada, y por tanto el nivel de cubrimiento requerido, ha sido alcanzada, se rocía sobre los núcleos cubiertos una solución adicional de Klucel que contiene ácido fólico y cianocobalamina. Los gránulos así formados son tamizados e introducidos en cápsulas de gelatina de cubierta dura.

Ejemplo de Referencia 2

Gránulo de Complejo de Vitamina B	mg/cápsula
Nicotinamida *	27,0000
Pantotenato cálcico *	9,7800
Hidrocloruro de piridoxina *	3,6240
Fosfato de riboflavina *	2,4000
Nitrato de tiamina *	2,5740
Cianocobalamina	0,0015
Ácido fólico	0,3000
Biotina *	0,2250
Celulosa microcristalina	145,2982
Ácido esteárico	17,3965
Shellac	20,9800
Glicerol	0,5985
Hidrógenofosfato cálcico	235,7520
Hidrógenofosfato potásico	7,2351

* componente de liberación sostenida

ES 2 298 231 T3

Método de Preparación

Se preparan premezclas de los componentes seleccionados. La biotina y el fosfato potásico son premezclados con aproximadamente el 50% de la celulosa microcristalina y el hidrógenofosfato cálcico disponibles. Otra premezcla se forma con nicotinamida, pantotenato cálcico, hidrocloreuro de piridoxina, fosfato de riboflavina, nitrato de tiamina, ácido esteárico, y el resto de la celulosa microcristalina y del hidrógenofosfato cálcico. Se combinan las mezclas premezcladas y se forman los gránulos tal y como se describe más arriba, con la excepción de que la cubierta de shellac se aplica directamente a los núcleos extruidos. Los gránulos así formados son introducidos en cápsulas de gelatina de cubierta dura.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 298 231 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación terapéutica en forma de un gránulo apropiado para administración oral, del cual el medicamento es liberado a unas tasas controladas, comprendiendo el gránulo:
- a) un núcleo interior extruido-esferonizado que contiene el medicamento de liberación modificada seleccionado de entre una o más vitaminas, elementos traza, minerales o mezclas de estos;
 - 10 b) una capa exterior que contiene el medicamento de liberación inmediata seleccionado de entre una o más vitaminas, elementos traza, minerales o mezclas de estos;
 - c) una cobertura farmacéuticamente aceptable de liberación controlada, situada entre el núcleo interior y la capa exterior. Esta cubierta controla la liberación del medicamento de liberación modificada del núcleo interior, y;
 - 15 d) una segunda cobertura entre el núcleo interior y la cobertura farmacéuticamente aceptable de liberación controlada.
- 20 2. Una formulación terapéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 en la que las vitaminas de liberación modificada son vitaminas hidrosolubles y en concreto incluyen una o más de entre Vitamina C, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina H, Vitamina PP o proVitamina B5 o mezclas de estas.
- 25 3. Una formulación terapéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 en la que las vitaminas de liberación modificada son vitaminas liposolubles y en concreto incluyen una o más de entre Vitamina A, Vitamina D, Vitamina E, Vitamina K1 o Caroteno o mezclas de estas.
- 30 4. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en la que el medicamento de liberación modificada comprende una pluralidad de elementos traza.
- 35 5. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en la que el medicamento de liberación modificada comprende una pluralidad de minerales.
- 40 6. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en la que las vitaminas de liberación inmediata son vitaminas hidrosolubles y en concreto incluyen ácido fólico o Vitamina B12 o mezclas de estos.
- 45 7. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en la que el medicamento de liberación inmediata comprende una pluralidad de elementos traza.
- 50 8. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en la que el medicamento de liberación inmediata incluye una pluralidad de minerales traza.
- 55 9. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en la que la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada es shellac.
- 60 10. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en la que el medicamento de liberación modificada además incluye unas vitaminas hidrosolubles que comprende la Vitamina C.
- 65 11. Una forma de dosificación oral que comprende una pluralidad de gránulos de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.
12. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la Reivindicación 11 en la que cada gránulo contiene al menos un medicamento que puede ser el mismo o distinto al medicamento presente en otro gránulo.
13. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la Reivindicación 11 o con la Reivindicación 12, en forma de cápsula.
14. Un procedimiento para preparar al menos un gránulo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 que comprende los pasos de:
- 1. mezcla del medicamento de liberación modificada con cualquier excipiente(s) en un disolvente para formar una masa húmeda
 - 2. extruir la masa húmeda en un extrusor para formar un extruido
 - 3. esferonización del extruido para formar un núcleo interior esférico

ES 2 298 231 T3

4. secado del núcleo interior
5. cobertura del núcleo interior con una cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada y aplicación de una cubierta adicional antes de aplicar la cubierta farmacéuticamente aceptable de liberación controlada
6. aplicación de la capa exterior que contiene el medicamento de liberación inmediata para formar el gránulo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65