

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A23L 33/15 (2006.01)

A23L 33/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2001 E 01927763 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **13.04.2016 EP 1267844**

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

30 Prioridad:

27.03.2000 GB 0007419

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

08.06.2016

73 Titular/es:

OMEGA PHARMA NV (50.0%)

Venecoweg 26

9810 Nazareth, BE y

**ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH
(50.0%)**

72 Inventor/es:

BLOCK, JÜRGEN;

HEIM, STEFAN y

WESTERHEIDE, RALF

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

DESCRIPCIÓN

Composición de vitamina de liberación sostenida

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 su ingestión.

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 de recubrimiento adecuado como una cera o una laca. La liberación del material terapéutico por desintegración del recubrimiento se controla mediante el control del grosor del recubrimiento o mediante la variación de la composición del recubrimiento. En el documento US 3.939.259 (Pescetti) se revelan ejemplos de preparaciones terapéuticas constituidas por partículas recubiertas con un recubrimiento 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 recubrimiento, concretamente una solución zeína-goma-laca, para cubrir los microgránulos. La operación de recubrimiento se repite hasta que el recubrimiento de zeína-goma-laca tenga el grosor adecuado para resistir la desintegración durante el periodo de tiempo elegido después de la ingestión. En cápsulas o comprimidos se combinan grupos de partículas que tengan diferentes recubrimientos diseñados para desintegrarse tras diferentes periodos de tiempo, obteniendo de este modo preparaciones terapéuticas de liberación modificada.

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 recubrimiento. 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 comprimidos.

Aunque se ha desvelado que los gránulos extruidos 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 extruidos (o núcleos basados en azúcares) con diferentes niveles de recubrimiento 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.

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 sostenida. En una de las opciones, la liberación sostenida se consigue mediante la preparación de un tipo de esferas que contienen un único elemento activo, concretamente esferas conteniendo captopril, usando la tecnología de extrusión/esferonización, y a continuación recubriendo dichas esferas con un recubrimiento entérico o de liberación 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 un recubrimiento entérico de etilato de acetato de celulosa entre el núcleo interior y la capa exterior.

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.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

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.

5 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 un recubrimiento de liberación controlada farmacéuticamente aceptable basado en la difusión, mientras que la iniciación de la liberación y absorción en el intestino se consigue mediante formas de gránulo que contienen un recubrimiento de liberación controlada farmacéuticamente aceptable de tipo entérico.

15 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, 3ª Edición página 128, 2.9.3.

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

25 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 postprandial 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, 3ª Edición página 128, 2.9.3.

35 A los gránulos de la invención se les proporciona un recubrimiento o capa farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca para mediar la liberación controlada del medicamento del núcleo interior del gránulo. De manera ventajosa, el recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca 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.

40 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 de recubrimiento, 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 recubrimiento.

50 Contrariamente a las partículas neutras de la técnica anterior, los gránulos de la presente invención no están basados 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 comprimidos más grandes, los 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 multicomponente 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 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 oligoelementos, 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 oligoelementos, 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 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.
10 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.

El medicamento de liberación inmediata y modificada utilizado en la presente invención se selecciona de entre una o más vitaminas incluyendo carotenoides (caroteno), oligoelementos o minerales o mezclas de los mismos.
15 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 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
20 liposolubles como la Vitamina A, por ejemplo Vitamina A Palmitato, Vitamina A acetato, Vitamina A propinato o todo-trans retinol; la Vitamina D, por ejemplo ergocalciferol, 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, por ejemplo fitomenadiona), y Caroteno (pro-vitamina), por ejemplo licopina, zeaxantina, luteína, alfa-caroteno, beta-caroteno, apocarotenal, gamma-caroteno y beta-criptoxantina. El medicamento de liberación
25 modificada comprende Vitamina C y preferentemente es una mezcla de vitaminas, por ejemplo una mezcla de vitaminas solubles en agua y Vitamina C o una mezcla de vitaminas liposolubles y Vitamina C o una mezcla de vitaminas hidrosolubles y liposolubles y Vitamina C, particularmente preferible para 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.

30 Los oligoelementos 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
35 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
40 potásico o cloruro de magnesio.

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
45 Vitamina B12 (cianocobalamina). Adecuadamente el medicamento de liberación inmediata comprende una o más vitaminas, minerales, carotenoides o oligoelementos, o mezclas de los mismos. 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 oligoelementos y los minerales adecuados incluyen los descritos anteriormente.

Adecuadamente una única dosis de formulación multivitamínica según la invención contendrá una cantidad de cada
50 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 oligoelementos 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
55 caso, los materiales terapéuticos incompatibles se mantienen separados unos de otros, por ejemplo uno de los materiales 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 oligoelementos, 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 oligoelementos se sitúan en la capa exterior.

60 El recubrimiento de goma-laca de liberación controlada farmacéuticamente aceptable es un recubrimiento de difusión de goma-laca. La goma-laca, un recubrimiento de difusión, se obtiene de manera adecuada como el

producto purificado del polímero natural Lac, que es la secreción resinosa del insecto *Kerria Lacca*. Adecuadamente el recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca 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.

5 La capa exterior, que contiene el medicamento de liberación inmediata, y que rodea substancialmente la capa farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca, 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 arábica, la polivinilpirrolidona, el copolímero de polivinilpirrolidona-vinilacetato, y el copolimerizado del ácido dimetil amino 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 un recubrimiento adicional, el cual está situado entre el núcleo interior y el recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca. De manera ventajosa, este recubrimiento adicional puede servir para proteger el contenido del núcleo interior de la exposición al recubrimiento farmacéuticamente aceptable de goma-laca y a la atmósfera de alrededor. Este recubrimiento adicional será también farmacéuticamente aceptable. Se ha encontrado que la estabilidad de las formulaciones de la invención se incrementa cuando los gránulos comprenden un recubrimiento adicional, ya que la integridad del recubrimiento de goma-laca está comprometida por la Vitamina C. Adecuadamente el recubrimiento adicional puede seleccionarse del grupo compuesto por la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la goma arábica, la polivinilpirrolidona, el copolímero de polivinilpirrolidona-vinilacetato, y el copolimerizado de ácido dimetil amino ácido metacrílico/ésteres de ácido metacrílico neutral. Es preferible un recubrimiento 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 hidrogenofosfato 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 etilmetil cetona; hidrocarburos clorados, 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 del recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca. El recubrimiento adicional se aplica antes de aplicar el recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca. Tanto el recubrimiento de goma-laca farmacéuticamente aceptable de liberación controlada como el recubrimiento adicional, pueden ser aplicados mediante recubrimiento en bandeja, recubrimiento 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 el recubrimiento adicional.

Los gránulos de la invención son apropiados para la administración oral y pueden ser introducidos en cápsulas, como por ejemplo en cápsulas de cubierta dura, o comprimidas en comprimidos 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 multicomponentes, como las formulaciones de multivitaminas.

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 comprimidos. 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
Clorhidrato 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
Goma-laca	28,0352
Glicerol	0,3425
Klucel (Hidroxipropil celulosa)	4,1359
Hidrogenofosfato potásico	10,5423
<hr/>	
componente de liberación sostenida	

5

Procedimiento de Preparación

10 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 hidrogenofosfato potásico son premezclados con aproximadamente el 50 % del ácido ascórbico. La nicotinamida, el pantotenato cálcico, el clorhidrato 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 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 temperatura ambiente, es decir 30-35 °C, siendo posteriormente tamizados. Los gránulos tamizados son calentados en una máquina para aplicar el recubrimiento 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 recubiertos con el Klucel. Los núcleos recubiertos son secados durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo durante 10 minutos más o menos. A continuación, la goma-laca, diluida en una mezcla de agua/glicerol (179:1), es rociada sobre los núcleos. Durante el proceso de recubrimiento, se pueden extraer muestras de núcleos recubiertos con goma-laca para ser analizadas, por ejemplo para determinar las tasas de liberación. Cuando la tasa de liberación deseada, y por tanto el nivel de recubrimiento requerido, ha sido alcanzada, se rocía sobre los núcleos recubiertos 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.

10

15

20

25

Ejemplo de Referencia 2:

Gránulo de Complejo de Vitamina B	mg/cápsula
Nicotinamida	27,0000
Pantotenato cálcico	9,7800
Clorhidrato 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
Goma-laca	20,9800
Glicerol	0,5985
Hidrogenofosfato cálcico	235,7520
Hidrogenofosfato potásico	7,2351
<hr/>	
componente de liberación sostenida	

Método de Preparación

- 5 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 hidrogenofosfato cálcico disponibles. Otra premezcla se forma con nicotinamida, pantotenato cálcico, clorhidrato de piridoxina, fosfato de riboflavina, nitrato de tiamina, ácido esteárico, y el resto de la celulosa microcristalina y del hidrogenofosfato cálcico. Se combinan las mezclas premezcladas y se forman los gránulos tal y como se describe más arriba, con la excepción de que el recubrimiento de goma-laca se aplica directamente a los núcleos extruidos. Los gránulos así formados son introducidos en cápsulas de gelatina de cubierta dura.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación terapéutica en forma de un gránulo apropiado para administración oral, a partir de la cual el medicamento es liberado a unas tasas controladas, comprendiendo el gránulo:
 - 5 a) un núcleo interior extruido-esferonizado que contiene el medicamento de liberación modificada seleccionado de entre una o más vitaminas, oligoelementos, minerales o mezclas de los mismos, que comprende además Vitamina C;
 - b) una capa exterior que contiene el medicamento de liberación inmediata seleccionado de entre una o más vitaminas, oligoelementos, minerales o mezclas de los mismos;
 - 10 c) un recubrimiento farmacéuticamente aceptable de liberación controlada de goma-laca, situado entre el núcleo interior y la capa exterior. Recubrimiento que controla la liberación del medicamento de liberación modificada del núcleo interior, y;
 - d) un segundo recubrimiento entre el núcleo interior y el recubrimiento de goma-laca farmacéuticamente aceptable de liberación controlada.
- 15 2. Una formulación terapéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las vitaminas de liberación modificada incluyen una o más de Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina H, Vitamina PP o proVitamina B5 o mezclas de las mismas.
3. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el medicamento de liberación modificada comprende una pluralidad de oligoelementos.
- 20 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 minerales.
5. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las vitaminas de liberación inmediata son vitaminas hidrosolubles y en concreto incluyen ácido fólico o Vitamina B12 o mezclas de los mismos.
- 25 6. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el medicamento de liberación inmediata comprende una pluralidad de oligoelementos.
7. Una formulación terapéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el medicamento de liberación inmediata incluye una pluralidad de minerales traza.
8. Una forma de dosificación oral que comprende una pluralidad de gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30 9. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8, en la que cada gránulo contiene al menos un medicamento que puede ser el mismo o distinto al medicamento contenido en otro gránulo.
10. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8 o con la reivindicación 9, en forma de una cápsula.
- 35 11. Un procedimiento de preparación de al menos un gránulo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:
 1. mezclar el 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. esferonizar el extruido para formar un núcleo interior esférico
 - 40 4. secar el núcleo interior
 5. recubrir el núcleo interior con un recubrimiento de goma-laca farmacéuticamente aceptable de liberación controlada y aplicar un recubrimiento adicional antes de aplicar el recubrimiento de goma-laca farmacéuticamente aceptable de liberación controlada
 6. aplicar la capa exterior que contiene el medicamento de liberación inmediata para formar el gránulo.