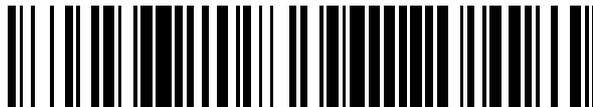


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 507**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 09778566 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2346493**

54 Título: **Comprimidos multiparticulados y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

**24.09.2008 DE 102008048729**

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

**13.04.2016**

73 Titular/es:

**ADD TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)  
Kraftwerkstrasse 6  
4133 Pratteln, CH**

72 Inventor/es:

**GERBER, FRÉDÉRIC y  
SCHLUETERMANN, BURKHARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 566 507 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

Comprimidos multiparticulados y procedimiento para su fabricación

5 La presente invención hace referencia a comprimidos multiparticulados y a procedimientos para su fabricación. La presente invención hace referencia además a un procedimiento de granulación para producir partículas esféricas para la utilización en los comprimidos multiparticulados y en otras formas de administración multiparticuladas.

10 En las formas de medicamentos multiparticuladas (de unidad múltiple) la dosis de uno o de varios componentes activos se distribuye en muchas subunidades (generalmente más de mil), que forman las respectivas partículas que contienen uno o varios componentes activos. Las subunidades o partículas mencionadas pueden consistir en pellets o en partículas esféricas. Por lo general, las mismas presentan una estructura similar a una capa o la estructura de una matriz.

15 Tanto los pellets de capa como también los pellets de matriz pueden estar cubiertos respectivamente al final con una o con varias películas. El cubrimiento con una película, en caso necesario, puede atender a diferentes fines, por ejemplo para mejorar la procesabilidad, mejorando por ejemplo el comportamiento de flujo o reduciendo la higroscopia, para garantizar y mejorar la estabilidad química y/o mecánica del medicamento, para ocultar un mal sabor o un olor desagradable, o para modificar la velocidad de separación o de liberación del componente activo o de los componentes activos incorporados.

20 Las formas de administración multiparticuladas son de interés especialmente en los sistemas de liberación modificada, ya que, principalmente debido a motivos biofarmacéuticos, ofrecen ventajas en comparación con las así llamadas formas de medicamentos single-unit (de una sola unidad). Las single units son formas de medicamentos monolíticas, es decir formas de medicamentos individuales que liberan de forma modificada, las cuales atraviesan el tracto gastrointestinal sin desintegrarse, donde las mismas se vuelven cada vez más pequeñas a través de degradación, erosión, o liberan los componentes activos al alcanzar el intestino (R. Voigt, Pharmazeutische Technologie, octava edición, Berlín, 1995). A diferencia de ello, los sistemas multiparticulados se desintegran en sus subunidades que respectivamente pueden presentar un comportamiento de liberación controlado de forma deseada.

25 Por lo tanto, generalmente, un daño del comprimido o un funcionamiento incorrecto en cuanto a la liberación, en las formas de medicamentos multiparticulados ejerce un efecto negativo claramente más reducido, en el caso de presentarlo, que por ejemplo una forma recubierta por una película o también una forma de matriz de una preparación de single unit.

30 Entre las formas de administración utilizadas farmacéuticamente, las preparaciones orales, tanto ahora como antes, se consideran como las más relevantes. Para el paciente, dichas preparaciones son las preparaciones farmacéuticas más agradables y más utilizadas. Las formas de administración multiparticuladas, para su aplicación, pueden colocarse en cápsulas, por ejemplo en cápsulas de gelatina dura, o en envases pequeños o, lo cual se considera más conveniente desde el punto de vista médico, se presentan comprimidas formando pastillas. Con frecuencia, en particular en los comprimidos, se aplica una película adicional para facilitar el tragado o para mejorar el aspecto de una forma de administración de esa clase. La forma de medicamento más frecuente entre las formas de medicamentos sólidas mencionadas es el comprimido, el cual, en comparación con una cápsula de gelatina dura, no sólo presenta una facilidad para el tragado mejorada de forma tendencial, sino que también puede producirse de forma más económica.

40 La compresión de sistemas multiparticulados, en particular de sistemas multiparticulados recubiertos, sin embargo, no es sencilla, ya que muchos factores pueden influenciar la calidad de la forma de medicamento también de forma recíproca. Por ejemplo, las películas delgadas liberan en general con mayor rapidez, pero también se destruyen con más facilidad a través de la fuerza de compresión en el caso de un pastillado para formar comprimidos.

45 Los factores importantes que cumplen una función en la fabricación de una forma de administración multiparticulada de elevada calidad, junto con a) la selección de excipientes farmacéuticos adecuados y b) la selección de procesos de producción adecuados, bien controlados, comprenden también c) la estructura de un comprimido.

En principio, la composición de un comprimido multiparticulado corresponde esencialmente a la estructura que se indica a continuación, de una formulación de comprimidos clásica, para una liberación inmediata:

La estructura mencionada se compone de a) una fase interna y b) una fase externa.

50 La fase interna, conocida también como fase interior, de un comprimido, contiene el componente activo, generalmente de forma granulada, es decir, de forma agregada. Como excipientes, como componentes principales, la fase interna contiene agentes de carga, aglutinantes y, en caso necesario, disgregantes y/u otros excipientes.

La fase externa de un comprimido, denominada frecuentemente como fase del exterior, por ejemplo usualmente en forma de polvo fino y no agregado, contiene disgregantes, lubricantes y medios de regulación de flujo, pero eventualmente también cantidades reducidas de agentes de carga y de aglutinantes. Adicionalmente pueden estar contenidos saborizantes y otros aditivos. El término fase externa debe entenderse de modo funcional y no espacial.

5 Una buena visión general sobre excipientes de uso común puede consultarse en H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, de la editorial Editio Cantor Verlag Aulendorf.

En un pastillado de comprimidos clásico, a consecuencia de una regla empírica, la relación entre la fase interna y la fase externa, en cuanto a las propiedades óptimas de flujo y a las densidades de empaquetado, asciende aproximadamente a 8:2 y 9:1 (K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, Pharmazeutische Technologies, Thieme, 1986).

10

En el caso de una forma de medicamento sólida multiparticulada, la relación entre las fases generalmente es otra. En este caso, la proporción de la fase externa se encuentra marcadamente aumentada. En el caso de preparaciones de dosis altas, multiparticuladas, aceptables, la relación entre las fases, de la fase interna con respecto a la fase externa, debería ubicarse dentro del rango de 3:7, pero al menos de 4:6, cuando no en un rango mayor (M. Braun, Dissertation, 2003, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; K.G. Wagner, Dissertation, 1999, Eberhard-Karls Universität Tübingen).

15

Se considera especialmente importante que, a través de la fase externa aumentada de forma proporcional, la fase interna de la formulación del comprimido, la cual generalmente contiene las partículas que poseen el componente activo, resulta protegida del efecto de la fuerza durante el pastillado. A través del efecto de la fuerza, así como de la carga mecánica resultante, puede producirse una modificación de las propiedades del producto. Lo mencionado aplica en particular en los sistemas de partículas multiparticulados descritos, los cuales se caracterizan porque las propiedades del producto de esa forma de administración se definen al nivel de las respectivas subunidades, donde dichas subunidades en lo posible no deben ser influenciadas desventajosamente a través del pastillado.

20

Con este fin, generalmente, en esas formas de administración la relación entre las fases, de la fase interna con respecto a la fase externa, aumenta por tanto a favor de la fase externa, entre otras cosas, para proteger también los pellets frente a daños a través de la carga mecánica durante el pastillado, en el caso de una uniformidad suficiente del paso y del contenido de la forma de administración. El pastillado puede provocar una modificación de las propiedades del producto.

25

En particular las formas de administración en donde respectivamente las partículas están recubiertas por una película o laca funcional, en oposición a los comprimidos clásicos antes mencionados, contienen una proporción marcadamente aumentada de fase externa, para reducir los daños en la película de un pellet recubierto debido al efecto de la fuerza durante el pastillado, para no alterar las propiedades del producto del pellet incorporado o de los medicamentos recubiertos, para garantizar una estabilidad mecánica suficiente del comprimido, un comportamiento de liberación aceptable, pero también una uniformidad de peso y de contenido suficiente. Las exigencias en cuanto a la uniformidad del contenido de una forma de administración son particularmente críticas en las formas de administración multiparticuladas. La verificación de la uniformidad del contenido y las exigencias para las formas de administración están documentadas de modo suficiente en las farmacopeas actuales.

30

35

El procesamiento de los componentes activos recubiertos es críticamente similar a los pellets antes descritos. Por lo tanto, los componentes activos recubiertos en el sentido de esta especificación, los cuales a continuación se procesan para formar un comprimido, son también objeto de la presente invención.

40

La proporción de la fase externa, por tanto, en esos casos puede ascender hasta el 70 % o inclusive a más, donde el excipiente que más se utiliza es la celulosa fibrosa microcristalina, en donde los pellets o los componentes activos recubiertos pueden encapsularse de forma particularmente estable.

Debido al efecto de la fuerza durante el pastillado, por tanto, a modo de ejemplo, las propiedades de liberación de los pellets en un comprimido pueden modificarse de forma desventajosa, de manera que por ejemplo se acelera la liberación del medicamento, se pierde una resistencia a los jugos gástricos, o se suprime por completo un enmascaramiento del sabor existente. Las desventajas mencionadas son tanto más críticas, cuando las dosis de medicamento que deben administrarse son elevadas, cuando deben combinarse perfiles con diferentes tasas de liberación o clase de liberación y/o cuando varios medicamentos deben procesarse combinados unos con otros para producir una forma de administración. Los últimos preparados, denominados preparados de combinación - o también combinaciones fijas - consisten en medicamentos con varios componentes activos.

45

50

Una combinación de varios componentes activos puede ser conveniente en particular cuando se ha comprobado que cada componente activo individual es terapéuticamente efectivo con respecto al campo de aplicación pretendido y la dosis de cada constituyente individual es dimensionada en cuanto a la dosificación más elevada, a la frecuencia de la aplicación y a la duración de la aplicación, de manera que una cantidad considerable de pacientes necesita

55

5 una combinación fija y es eficaz y aceptable en el sentido de una relación de beneficios - riesgos, y los componentes activos suministrados aumentan la efectividad y/o la aceptabilidad de los componentes activos, así como del componente activo principal, reducen la posibilidad de un uso incorrecto del componente principal, la combinación de componentes activos provoca un efecto terapéutico mayor u ofrece una mayor aceptabilidad que cada componente activo por sí mismo. Estos criterios, conocidos como criterios Croutsche, se consideran también en la Ley sobre medicamentos.

10 De este modo, existen muchos ejemplos de preparados de combinación convenientes que contienen dos o más medicamentos que se respaldan recíprocamente en cuanto a su efecto. En particular para las personas mayores resulta difícil acostumbrarse a la toma de medicamentos diferentes. La toma de un preparado de combinación facilita y garantiza la terapia en muchos casos, entre otros, también en la pediatría, mejorando la adhesión del paciente al tratamiento, y contribuyendo a la seguridad del medicamento.

15 Los preparados de combinación se utilizan con mucha frecuencia, entre otras cosas en el tratamiento de hipertensión arterial, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, para tratar enfermedades del sistema nervioso central, para la defensa de infecciones con antibióticos o sustancias eficaces de modo antiviral, para la anticoncepción oral, para el tratamiento de gastropatías y en la algología.

El peso y las dimensiones de los preparados de combinación o generalmente también de las formas de administración multiparticuladas, exceptuando las preparaciones dosificadas muy reducidas, como por ejemplo los preparados de hormonas para la anticoncepción, difieren generalmente de las formas de administración correspondientes del medicamento individual y de sus formas de administración de liberación rápida.

20 Lo mencionado se aplica en particular cuando el medicamento o varios medicamentos de un producto de combinación de medicamentos se dosifica/n en dosis más elevadas o cuando debe modificarse la velocidad de disolución de uno o de varios componentes activos. Esto aplica sin embargo también para productos con componentes activos o pellets en los cuales se oculta el sabor, los que presentan recubrimientos para ocultar el sabor y posteriormente deben ser procesados para formar comprimidos, en particular comprimidos que se desintegran de forma oral.

Hasta el momento, junto a pellets recubiertos o componentes activos recubiertos era imposible o muy complicado procesar al mismo tiempo otros medicamentos en una forma de dosis elevadas, ya que en cuanto al peso y a las dimensiones resultaban comprimidos que ya no podían utilizarse con facilidad, es decir, comprimidos que pudieran tragarse, o las propiedades del producto de las clases de pellets individuales se modificaban de forma inaceptable.

30 Por tanto, es objeto de la presente invención proporcionar un comprimido multiparticulado con una cantidad reducida de fase externa. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un comprimido multiparticulado con una combinación de componentes activos. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un comprimido multiparticulado con un contenido de componente activo comparativamente elevado.

35 Además, existen dificultades en la fabricación de las formas de medicamentos de tipo multiple unit (de unidades múltiples), en particular cuando deben formularse por ejemplo combinaciones fijas como formas de administración multiparticuladas.

40 Los procesos de granulación conocidos hasta el momento con frecuencia no son satisfactorios, puesto que un componente activo en dosis elevadas, para ser procesado con excipientes adecuados, debe ser diluido en alto grado, o se dispone de tecnologías de procesos insuficientes para obtener propiedades aceptables de los productos intermedios y finales en cuanto a la capacidad de procesamiento, tamaño, peso, descomposición, dureza y liberación.

45 Los procesos de granulación conocidos presentan además la desventaja de que los componentes activos, que en el caso de utilizar pocos excipientes adicionales, como por ejemplo agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, agentes de regulación de flujo y lubricantes (por ejemplo < 60 % en peso) que actúan de forma sensible a los procesos de agregación húmedos y secos, liberan el componente activo desde los granulados o formas de administración finales correspondientes sólo de forma insuficiente y/o de modo poco controlable. A través de los procedimientos de granulación de esa clase se producen aglomerados con frecuencia altamente comprimidos que posteriormente liberan el componente activo sólo de modo insuficiente. Como ejemplos pueden mencionarse el ácido ascórbico y la oxcarbapina.

50 El proceso de granulación típico para un medicamento consta de muchas fases. Después del mezclado, agregado a través de humedecimiento, moldeado, calentamiento o presión, y del secado posterior a una granulación en húmedo, los granulados obtenidos se trituran nuevamente y se clasifican según sus requerimientos.

- 5 Por tanto, otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento de granulación bien controlable y formulaciones correspondientes también para componentes activos dosificados de forma elevada en combinación con productos de pellets o componentes activos (I) recubiertos, con una proporción elevada de componente activo, para posibilitar al mismo tiempo buenas propiedades de procesamiento, de desintegración y de disolución de todos los componentes de una forma de administración que actúa eficientemente desde el punto de vista medicinal, las cuales durante la fabricación mantienen esencialmente invariables las propiedades de los pellets (I) incorporados, en particular las vinculadas a la disolución.
- Los objetos antes mencionados se alcanzarán a través de los comprimidos y procedimientos indicados en las reivindicaciones. En las reivindicaciones dependientes se indican formas de ejecución ventajosas.
- 10 De acuerdo con un primer aspecto, la invención hace referencia a un comprimido que contiene una fase interna, la cual comprende
- a) una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente y que presentan un recubrimiento y/o que liberan de forma modificada el componente activo, o
  - b) una primera clase de un primer componente activo (I) recubierto, mezclado con
  - 15 c) partículas esféricas (II),
- y una fase externa con uno o con varios excipientes que se encuentran presentes de forma no granulada antes del pastillado, seleccionados de disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo, agentes de carga y aglutinantes,
- 20 donde el peso de la fase externa no asciende a más del 25 por ciento del peso total del comprimido, por ejemplo a no más del 20%, 15%, 10% o del 5%.
- El peso de la fase externa puede ascender por ejemplo hasta 25%, 22,5%, 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 7,5%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% del peso total del comprimido. El peso de la fase externa puede ascender por ejemplo a por lo menos el 0,5%, 1%, 2%, 3% o el 5% del peso total del comprimido.
- 25 Como excipientes que se encuentran no granulados antes del pastillado para la fase externa pueden utilizarse excipientes usuales adecuados (véase H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, de la editorial Editio Cantor Verlag Aulendorf). Adicionalmente, en la fase externa pueden estar contenidos saborizantes, colorantes, solubilizantes u otros aditivos.
- El peso de la primera clase de pellets (I) o de la primera clase de componentes activos (I) recubiertos puede ascender por ejemplo del 35 al 55% del peso total del comprimido, por ejemplo del 37,5 al 52,5% o del 40 al 50%. Si se utilizan varias clases de pellets (I) o componentes activos (I) recubiertos, entonces lo mencionado aplica para su peso total.
- 30 El peso de las partículas esféricas (II) en las formas de ejecución que contienen además al menos una primera clase de pellets (I) y/o de componente activo (I) recubierto, puede ubicarse por ejemplo en el rango de 30% a 70%, preferentemente en el rango de 35 a 65%, o de 40 a 60% del peso total del comprimido.
- 35 De este modo se proporcionan comprimidos multiparticulados, cuya fase interna contiene un primer producto de pellet o componente activo (I) recubierto y cuya fase externa, en comparación con una forma de administración multiparticulada tradicional, puede reducirse marcadamente debido a que las partículas esféricas (II) se agregan al primer producto de pellet (I) o al componente activo recubierto.
- 40 Generalmente, la fase externa de un comprimido de tipo multiple unit debe absorber energía cinética que llega al producto a través del pastillado. Por lo tanto, dicha fase contribuye esencialmente a la producción de comprimidos lo suficientemente estables en cuanto al aspecto mecánico. Para la calidad de la fase externa de un comprimido multiparticulado que debe ser producido bajo las condiciones más cuidadosas posibles, se requiere una relación equilibrada de la deformabilidad elástica y plástica.
- 45 Las partículas esféricas (II) que son comunes a todas las formas de ejecución de esta invención presentan propiedades ventajosas, en particular una relación equilibrada de las propiedades elásticas y plásticas, las cuales posibilitan de modo sorprendente una economización en cuanto a la fase externa. Junto con las propiedades de compresión de estas partículas, para la sustitución de la fase externa para comprimidos multiparticulados son igualmente relevantes sus valores característicos tecnológicos, como forma, densidad, y porosidad.

A continuación se describen en detalle un procedimiento de fabricación preferente y las propiedades ventajosas de los agregados esféricos (II).

5 Las partículas esféricas (II) que se agregan a los pellets (I) o a los componentes activos (I) recubiertos pueden componerse solamente de excipientes (farmacéuticos). Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse de forma ventajosa se describen a continuación con relación a un procedimiento de granulación preferente y dentro del marco de los ejemplos de ejecución.

Los pellets (I) y las partículas esféricas (II) se diferencian al menos en cuanto a un parámetro, por ejemplo en cuanto a su composición, a su estructura y/o en cuanto a uno de sus parámetros físicos que puede ser influenciado por ejemplo a través de la fabricación, como por ejemplo densidad, porosidad, etc.

10 Preferentemente, los pellets (I) consisten en pellets esféricos. Los pellets (I) pueden producirse con el mismo procedimiento que las partículas esféricas (II), donde entonces la composición contiene dos clases de productos esféricos o partículas (II). Sin embargo, también pueden producirse según otro procedimiento.

La primera clase de pellets, en formas de ejecución especialmente preferentes, se proporciona de manera que éstos liberan de forma modificada el componente activo contenido en los mismos.

15 Los pellets utilizados conforme a la invención pueden presentar un recubrimiento, por ejemplo una película. El recubrimiento puede tener las mismas funciones usuales que corresponden a los recubrimientos de esa clase. A modo de ejemplo, el recubrimiento puede ser un recubrimiento para enmascarar el sabor, un recubrimiento para enmascarar el olor, un recubrimiento para estabilizar el componente activo, un recubrimiento para mejorar la procesabilidad, un recubrimiento para mejorar el comportamiento de flujo, un recubrimiento para reducir la higoscopía, un recubrimiento para garantizar la estabilidad química y/o mecánica del medicamento.

20 De manera especialmente preferente, al menos la primera clase de pellets (I) está provista de un recubrimiento que modifica la liberación del componente activo desde los pellets (I). La modificación de la liberación comprende por ejemplo la liberación controlada de modo regular del componente activo, la liberación prolongada del componente activo, la liberación retardada del componente activo, la liberación escalonada del componente activo y combinaciones de las mismas (controlled release, extended release, prolonged release, repeated release, delayed release - por sus correspondencias en inglés -).

Son ejemplos adecuados de materiales adecuados para recubrimientos de ese tipo los derivados de celulosa, como por ejemplo etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de celulosa, polímeros de ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico, como por ejemplo Eudragit, o derivados de polivinilo.

30 De forma alternativa, una modificación de la liberación desde los pellets, en lugar de a través de un recubrimiento, puede alcanzarse también a través de otras medidas habituales en el área especializada, por ejemplo estructurando los pellets como matriz, lo cual permite una modificación de la liberación.

35 Se consideran especialmente ventajosas en general aquellas formas de ejecución de comprimidos de la presente invención, en las cuales los pellets (I) están recubiertos con una película, es decir que el recubrimiento está presente como una película.

40 En correspondencia con las explicaciones anteriores sobre los recubrimientos, la película puede tratarse por ejemplo de una película que oculta el sabor o de una película que oculta el olor. Se consideran aún más ventajosas aquellas formas de ejecución, en donde los pellets (I) están recubiertos con una película que modifica la liberación del componente activo (o de los componentes activos) desde el pellet (I). Dichas películas pueden tratarse de películas o recubrimientos funcionales conocidos habitualmente en el área especializada. Por ejemplo, son funciones posibles de dichas películas o de dichos recubrimientos funcionales el retardo de la liberación del componente activo y la producción de resistencia a los jugos gástricos. A modo de ejemplo, el recubrimiento formado por una película puede ser un recubrimiento entérico.

45 Lo mismo aplica para el recubrimiento de los componentes activos recubiertos, donde en particular el recubrimiento puede cumplir las mismas funciones que el recubrimiento de los pellets, por ejemplo, una modificación de la liberación. Se remite por tanto a los ejemplos antes mencionados para los recubrimientos.

Generalmente, los recubrimientos y películas están libres de componentes activos. Sin embargo, también son posibles formas en las cuales el componente activo está contenido en el recubrimiento.

50 En formas de ejecución acordes a la invención, una primera clase de pellets (I) se utiliza con un primer recubrimiento de película o con un primer recubrimiento, y una segunda clase de pellets (I) se utiliza con un segundo recubrimiento de película o con un segundo recubrimiento, donde las dos clases de pellets (I) contienen el mismo componente

activo, pero se diferencian una de otra en cuanto a su comportamiento de liberación. Por ejemplo, una clase de pellet puede estar recubierta con una película que modifica la liberación, en particular que la retrasa o retarda, mientras que la otra clase de pellet libera el componente activo de forma inmediata. Gracias a ello pueden alcanzarse una duración y continuidad ventajosas de la liberación del componente activo.

- 5 Son posibles también formas de ejecución en las cuales la primera clase de pellets con el primer componente activo se presenta en combinación con una primera clase de componentes activos recubiertos. En las formas de ejecución de esa clase, la primera clase de pellets y la primera clase de componentes activos recubiertos pueden presentar un comportamiento de liberación diferente (perfil de disolución) de ese mismo componente activo. A modo de ejemplo, la primera clase de pellets, del modo antes mencionado, puede estar recubierta con una película que influye la liberación, en particular que la retarda, mientras que el componente activo recubierto libera inmediatamente el componente activo. De manera alternativa, el recubrimiento del componente activo puede retardar la liberación.

- 15 Son posibles también formas de ejecución, en donde junto con la primera clase de pellets (I) se encuentra presente una segunda clase de pellets con un segundo componente activo. De este modo pueden realizarse preparados de combinación, en donde a través del requerimiento reducido de fase externa se reducen las dimensiones del comprimido, de manera que con ello puede mejorarse el tragado del comprimido. También en este caso pueden utilizarse diferentes recubrimientos o recubrimientos de película. A través de la selección adecuada de películas o de la estructura del pellet, así como de la composición, en un comprimido pueden utilizarse también componentes activos que no son compatibles unos con otros como preparado de combinación.

- 20 En todas estas variantes, las partículas esféricas pueden estar libres de componente activo. De modo alternativo, las partículas esféricas (I) pueden contener también uno o varios componentes activos. Gracias a ello pueden obtenerse preparados de combinación particularmente ventajosos. Los agregados esféricos (II) pueden no estar recubiertos o igualmente pueden estar provistos de un recubrimiento; las ejecuciones anteriores relativas a los posibles recubrimientos de los pellets (I) son válidas en este caso de forma análoga.

- 25 A modo de ejemplo, son posibles también formas de ejecución en donde la primera clase de pellets (I) y las partículas esféricas (II) contienen el mismo componente activo, pero presentan diferentes perfiles de liberación. Por ejemplo, la primera clase de pellet (I) puede estar recubierta por una película que modifica la liberación, en particular que la retrasa y/o la retarda, mientras que las partículas esféricas (II) liberan el componente activo de inmediato. Gracias a ello pueden alcanzarse una duración y continuidad ventajosas de la liberación del componente activo.

- 30 Las partículas esféricas pueden contener también un segundo componente activo o varios componentes activos que, a modo de ejemplo, es o son diferentes del primer componente activo de los pellets (I) o de los (cristales) de los componentes activos recubiertos.

De este modo, pueden proporcionarse preparados de combinación particularmente ventajosos. Una forma de ejecución preferente hace referencia por tanto a un comprimido, que contiene:

una fase interna, que comprende

- 35 a) una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente activo y que presentan una cubierta y/o que liberan el primer componente activo de forma modificada, o

b) una primera clase de un primer componente activo (I) recubierto,

mezclado con

c) partículas esféricas (II) que contienen un segundo componente activo,

- 40 y una fase externa con uno o con varios excipientes que se encuentran presentes de forma no granulada antes del pastillado, seleccionados de disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo, agentes de carga y aglutinantes,

donde el peso de la fase externa no asciende a más del 25 por ciento del peso total del comprimido, por ejemplo a no más del 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 7,5% o el 5%.

- 45 De manera análoga con respecto a las ejecuciones antes indicadas, las partículas esféricas pueden estar cubiertas o recubiertas con una película, donde pueden combinarse diferentes perfiles de liberación, por ejemplo pellets para una liberación inmediata con agregados esféricos que están recubiertos por una película que modifica la liberación, o de forma inversa.

5 Preferentemente, las partículas esféricas (II) se fabrican a través de granulación en húmedo, de forma especialmente preferente a través de granulación en el lecho fluidizado. Las partículas esféricas pueden ser producidas en particular a través de granulación por rotor en el lecho fluidizado, preferentemente a través de un procedimiento de granulación con un movimiento orientado del producto y de forma especialmente preferente a través de granulación por rotor con el rotor de paletas.

Un ejemplo de un procedimiento adecuado para producir un granulado redondeado de esa clase o agregados esféricos (II) que pueden presentar una proporción elevada de componente activo, consiste en un procedimiento de granulación, donde

10 a) uno o varios excipientes y uno o varios componentes activos, en un granulador vertical, se mezclan con un líquido y se humedecen previamente,

b) a continuación, la mezcla humedecida se procesa en el rotor de paletas añadiendo líquido hasta formar un agregado esencialmente esférico,

c) se seca en una instalación de lecho fluidizado o en otra máquina adecuada, y

15 d) a continuación, eventualmente después de una separación necesaria de los gránulos gruesos, y después de añadir uno o varios excipientes y una primera clase de pellets (I) o una primera clase de componente activo (I) recubierto, puede procesarse para formar un producto final o intermedio farmacéutico adecuado.

20 Un dispositivo adecuado y un procedimiento adecuado se describen de forma básica en la solicitud de patente internacional WO 2004/052607 A1. Se ha comprobado que de este modo, al aplicar condiciones especiales del procedimiento, pueden producirse partículas esféricas, en particular con una carga elevada de componente activo, las cuales ventajosamente se utilizan en la presente invención y, de manera llamativa, posibilitan una economización con respecto a la fase externa, inclusive en el caso de contenidos elevados de componente activo.

De acuerdo con una forma de ejecución preferente, los agregados esféricos se producen del siguiente modo:

(a) introducción del polvo del material inicial, el cual de modo opcional está humedecido con un diluyente líquido farmacéuticamente adecuado, en un dispositivo que presenta:

25 una cámara del rotor con una pared cilíndrica que se extiende de forma axial,

un mecanismo para conducir aire a través de la cámara del rotor desde la base,

un mecanismo de pulverización para suministrar líquido a la cámara,

una o varias aberturas de entrada para introducir la mezcla en polvo,

un rotor que rota alrededor de un eje vertical del rotor, donde el rotor está dispuesto en la cámara del rotor,

30 una superficie horizontal central y, al menos en el tercio externo del rotor, la forma de una superficie lateral cónica con una inclinación orientada hacia el exterior y hacia arriba, de entre 10° y 80°, donde la superficie lateral cónica presenta un borde superior circular que se ubica en un plano que se sitúa perpendicularmente con respecto al eje del rotor,

35 una pluralidad de álabes guía, respectivamente con un extremo exterior que está fijado estáticamente en la pared cilíndrica de la cámara del rotor, por encima del plano que está formado por el borde superior de la superficie lateral cónica del rotor, y un extremo interno que se extiende hacia la cámara del rotor y que se encuentra dispuesto de forma tangencial con respecto a la pared cilíndrica de la cámara del rotor y, en la sección transversal con respecto al eje del rotor, presenta esencialmente la forma de un arco de círculo o de una espiral,

40 (b) rotación del rotor, de manera que el producto que es guiado en círculo a través de energía cinética por un período suficiente, se desplaza desde el rotor hacia la superficie interior de los álabes guía, antes de que caiga nuevamente sobre el rotor, mientras que opcionalmente se suministra aire y/o un líquido farmacéuticamente aceptable se pulveriza en la cámara del rotor, de manera que se conforman pellets sólidos con un diámetro deseado.

45 De acuerdo con un procedimiento análogo pueden producirse también partículas esféricas (II) ventajosas de modo correspondiente, sin componente activo.

5 En particular los componentes activos que, al utilizar pocos excipientes en los métodos tradicionales, reaccionan con mucha sensibilidad a los procesos de agregación húmedos y secos, de manera que a partir de los granulados o formas de administración finales correspondientes el componente activo se liberaría sólo de forma insuficiente y/o de modo poco controlable, pueden transformarse correctamente en partículas esféricas con la ayuda del procedimiento antes mencionado, donde inclusive es posible reducir la proporción del excipiente en el comprimido, en 1/3 o 1/2.

El excipiente/ los excipientes mencionado/s en el paso a) pueden comprender por ejemplo uno o varios excipientes que promueven la granulación.

10 En correspondencia con los procedimientos de fabricación antes mencionados, las partículas esféricas (II) preferentemente se componen de uno o de varios excipientes (farmacéuticos) adecuados, al cual o a los cuales se agregan uno o varios componentes activos. Como excipientes (farmacéuticos) adecuados se utilizan aquí en particular excipientes solubles en agua, pregelatinizados con agua, pero también insolubles en agua, del grupo de los agentes de carga y aglutinantes, así como de los excipientes que promueven la disgregación (agentes disgregantes).

15 Preferentemente, el agente de carga consiste en celulosa fina, microcristalina, y/o en un hidrato de carbono soluble en agua, como por ejemplo manitol, sorbitol o xilitol, el aglutinante consiste en un excipiente polimérico, soluble en agua, como polivinil pirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginato, pectina, polivinil acetato, xantano, así como en otros aglutinantes que pueden utilizarse habitualmente para producir comprimidos, así como mezclas de los mismos.

20 El excipiente que promueve la desintegración o agente disgregante preferentemente se selecciona de polivinil pirrolidona reticulada de forma transversal, carboximetilcelulosa de sodio reticulada de forma transversal y carboximetil almidón de sodio, ya que los excipientes mencionados, junto con su efecto disgregante facilitan también la agregación para conformar cuerpos esféricos, puesto que durante la fabricación actúan como amortiguadores de la humedad, estabilizando el proceso de fabricación.

25 Como agente de humedad y de granulación durante la humidificación previa y la agregación en el rotor de paletas preferentemente se utiliza agua. En otras variantes preferentes, como agentes de humedad se utilizan líquidos orgánicos, como alcoholes o cetonas, como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol y acetona, o mezclas de alcoholes y agua o cetonas y agua. En otra variante preferente, a los agentes de humedad se puede agregar también el aglutinante en forma disuelta.

30 La proporción cumulativa de componente activo de las partículas esféricas (II) producidas puede ser muy elevada, ubicándose por ejemplo hasta en un 95 %. De este modo, con el procedimiento de granulación descrito pueden producirse ventajosamente partículas esféricas (II) en particular para medicamentos con dosis elevadas, las cuales posteriormente pueden combinarse con pellets (I) o componentes activos (I) recubiertos, produciendo una forma de medicamento multiparticulada.

35 De manera sorprendente, sin embargo, se ha comprobado que estos granulados esféricos o partículas (II), después de agregar solamente una fase externa reducida, es decir, excipientes que se encuentran presentes no granulados antes del pastillado, tal como se describieron anteriormente, pueden comprimirse para producir comprimidos. La mencionada es una variante de ejecución especial de esta invención.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un comprimido que contiene:

una fase interna que comprende partículas esféricas (II),

40 y una fase externa con uno o con varios excipientes que se encuentran presentes de forma no granulada antes del pastillado, seleccionados de disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo, agentes de carga y aglutinantes,

donde el peso de la fase externa no asciende a más del 25 por ciento del peso total del comprimido, por ejemplo a no más del 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 7,5% o el 5%.

45 El peso de las partículas esféricas (II) que contienen el componente activo, en estas formas de ejecución, puede ubicarse por ejemplo entre 75 y 95%, por ejemplo al menos en 77,5%, al menos en 80%, al menos en 85% o al menos en 90% del peso total del comprimido.

50 Una representación gráfica de las relaciones de las fases en los comprimidos se muestra en la figura 1. La figura 1 representa el porcentaje en peso de la fase interna y externa de los comprimidos tradicionales, multiparticulados, así como de los comprimidos en el sentido de esta invención.

De este modo, la proporción de la fase externa no asciende a más del 25 por ciento del peso total del comprimido, por ejemplo a no más del 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 7,5% o el 5%.

5 De manera sorprendente se ha comprobado también que las partículas esféricas (II) por ejemplo pueden producirse con el procedimiento especial antes mencionado, de manera que después del pastillado las propiedades del producto del primer producto de pellet (I) o aquél del componente activo (I) recubierto sólo se modifican de forma mínima o prácticamente no se modifican, de modo que la forma de administración producida presenta propiedades aceptables del producto. De este modo, las diferencias en la liberación de pellets (I) después del pastillado con partículas esféricas (II) en el sentido de la invención son menores al 20 %, también menores al 15 % y en particular menores al 10 %.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un comprimido que contiene:

una fase interna, que comprende

a) una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente activo y que presentan una cubierta y/o que liberan el componente activo de forma modificada, o

b) una primera clase de un primer componente activo (I) recubierto,

15 mezclado con

c) partículas esféricas (II) que preferentemente se produjeron utilizando el procedimiento de granulación en húmedo, en particular el procedimiento de granulación de lecho fluidizado, pero también el procedimiento con rotor en el lecho fluidizado, donde en particular fueron producidas con un rotor de paletas,

20 donde la diferencia de los perfiles de disolución de la primera clase de pellets (I) o de la primera clase de componente activo (I) recubierto después de añadir el agregado esférico (II) y del pastillado subsiguiente, asciende a menos del 20%, preferentemente a menos del 15%, pero también a menos del 10%.

25 Expresado de otro modo, en este aspecto de la invención, el perfil de disolución del primer componente activo en base a la primera clase de pellets (I), así como de la primera clase de componente activo (I), es decir antes de agregar las partículas esféricas (II) y antes del subsiguiente pastillado, difiere en menos de un 20%, preferentemente en menos del 15%, y de modo más preferente a menos del 10% del perfil de la disolución del primer componente activo del comprimido acorde a la invención.

30 También en esta forma de ejecución las partículas esféricas (II) pueden contener un componente activo o varios componentes activos que preferentemente es/son distinto/s del primer componente activo de los pellets (I) o del componente activo (I) recubierto. Una forma de ejecución preferente hace referencia por tanto a un comprimido, que contiene:

una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente activo y que presentan un recubrimiento y/o que liberan el componente activo de forma modificada, o una primera clase del primer componente activo (I) recubierto, mezclado con partículas esféricas (II) que se produjeron utilizando un rotor de paletas y que contienen un segundo componente activo,

35 donde la diferencia de los perfiles de disolución de la primera clase de pellets (I) después de añadir el agregado esférico (II) y del subsiguiente pastillado asciende a menos del 200%, preferentemente a menos del 15%, pero también a menos del 10%, por ejemplo inferior al 9%, 8%, 7%, 6%, 5%.

40 En las formas de ejecución de la presente invención, en donde las partículas esféricas (II) contienen uno o varios componentes activos, la proporción del componente activo en el peso total de las partículas esféricas preferentemente asciende al menos al 70%, por ejemplo al menos al 75%, de forma especialmente preferente al 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% y de forma aún más preferente al menos al 90%, por ejemplo al menos al 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98%.

45 El contenido de la primera clase de pellets (I) en el primer componente activo, así como el contenido cumulativo de la primera clase de pellets (I) en el primer componente activo y en el otro componente activo o en los otros componentes activos, en el estado no recubierto, se ubica preferentemente en el rango de 50-100%. En formas de ejecución a modo de ejemplo, el contenido del componente activo se ubica al menos en 60% o 75%, o al menos en 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% o al menos en 90%, por ejemplo al menos en 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hasta el 100 %. Por ejemplo, en el caso del ibuprofeno, puede realizarse un contenido de componente activo al 100% en peso.

De este modo se proporcionan procedimientos de producción o de granulación y comprimidos correspondientes también para componentes activos con dosis elevadas en combinación con productos de pellets o componentes activos (I) recubiertos, con una proporción elevada de componente activo, para posibilitar al mismo tiempo buenas propiedades de procesamiento, de desintegración y de disolución de todos los componentes, efectivos desde el punto de vista medicinal, de una forma de administración, donde durante la fabricación las propiedades de los pellets (I) incorporados se mantienen esencialmente invariables, en particular las vinculadas a la disolución.

Con la ayuda de la presente invención pueden proporcionarse en particular preparados de combinación ventajosos de dos o más componentes activos en forma de comprimidos, en donde al menos un componente activo se libera de forma modificada, por ejemplo donde dos componentes activos se liberan de forma modificada. La presente invención se considera particularmente ventajosa además en el caso de una dosis elevada del componente activo o de los componentes activos.

Durante la fabricación de esas partículas esféricas (II) que se agregan a los productos de pellets (I), partes de la fase externa de un comprimido multiparticulado, en particular la parte de celulosa microcristalina, puede reemplazarse por partículas esféricas (II), de manera que la relación de fases, de la fase interna con respecto a la fase externa, de ese comprimido multiparticulado, se ajusta al comprimido clásico. Al economizar en la fase externa, aun en el caso de un contenido elevado de componente activo y en el caso de preparados de combinación, puede alcanzarse un comprimido con dimensiones aceptables y condiciones aceptables para el tragado.

Las partículas esféricas (II) producidas con el procedimiento antes descrito y con la composición antes descrita, presentan preferentemente un diámetro de entre 5 µm y 1500 µm, en particular de entre 50 µm y 500 µm, por ejemplo inferior a 400 µm, inferior a 300 µm, superior a 100 µm y superior a 150 µm.

Los agregados esféricos (II) preferentemente son esferoidales y presentan una esfericidad de 0,8 - 1,0, por ejemplo de 0,85 a 1,0, de 0,9 a 1,0 y en particular de 0,95 a 1,0. La esfericidad se calcula según la siguiente fórmula:

$$SPHT = 4\pi A/U^2$$

donde A = superficie y U = circunferencia.

La esfericidad puede realizarse con aparatos para analizar el tamaño y la forma de las partículas, con un análisis de imágenes dinámico. Por ejemplo, un aparato adecuado para ello es el CAMSIZER de la empresa Retsch.

Se considera además preferente que la relación del ancho con respecto al largo de los agregados esféricos (II) se ubique en el rango de 0,8 a 1,0, en particular de 0,9 a 1,0. La relación del ancho con respecto al largo se calcula según la siguiente fórmula:

$$b/l = \min(x_c)/\text{Max}(x_{Fe})$$

donde  $x_{Fe}$  = diámetro de Feret y  $x_c$  = ancho máximo de la partícula.

También la relación de ancho - largo puede determinarse por ejemplo con el CAMSIZER de la empresa Resch.

La densidad aparente, determinada según los métodos documentados en las farmacopeas actuales, de los agregados esféricos producidos con el rotor de paletas es  $\leq 0,8$  g/ml, por ejemplo  $\leq 0,7$  g/ml, sin embargo preferentemente a  $\leq 0,6$  g/ml y en particular  $\leq 0,5$  g/ml.

La porosidad absoluta, es decir el porcentaje del volumen total del espacio hueco con respecto al volumen aparente, de las partículas esféricas (II), preferentemente se ubica en el rango de 0,5 y 30 %, por ejemplo de 1 a 20 %, de 1 a 10 % o de 2 a 10 %.

Los rangos preferentes mencionados anteriormente para las propiedades de las partículas esféricas (II), solas o en combinación, aplican igualmente de forma preferente para los pellets (I) utilizados en los comprimidos.

Después de agregar las partículas esféricas (II) para formar un producto de pellet (I) y del subsiguiente pastillado, por ejemplo el comportamiento de liberación del pellet (I), en particular de los pellets (I) que liberan de forma modificada, se modifica sólo de modo mínimo o no se modifica en absoluto en comparación con los pellets no

pastillados, y la mezcla del pastillado puede procesarse para producir comprimidos con una uniformidad de peso y de contenido aceptables, así como con una resistencia mecánica suficiente.

Ejemplos de componentes activos o clases de componentes activos que pueden utilizarse ventajosamente dentro del marco de la presente invención, son:

- 5 Medicamentos para el tratamiento de dolores y para la terapia de dolores con analgésicos que actúan de forma periférica, analgésicos que actúan de forma central y anti analgésicos adyuvantes. En este caso se trata de los siguientes analgésicos y sustancias adyuvantes, de forma individual o en combinación: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, paracetamol, metamizol, celecoxib, parecoxib, tramadol, petidina, codeína, dihidrocodeína, piritramida, tilidina, morfina, hidromorfona, oxicodona, levometadona, fentanilo, sufentanilo, buprenorfina, pentazocina, naloxona, flupirtina, carbamazepina, metoprolol, metoclopramida, amitriptilina, doxepina, clomipramina, mianserina, maprotilina, triptanos, como por ejemplo naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, zolmitriptano, antagonistas de calcio, como: flunarizina, topiramato, ácido valproico, fenitoína, baclofeno, otros agentes, como: toxina botulínica, ergotamina, lisurida, metisergida, pizotifeno, oxcarbazepina, gabapentina y lamotrigina, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, diazepam, tetrazepam, tizanidina, butilscolopamina, combinación de tilidona y naloxona.

- 15 Medicamentos/productos farmacéuticos para el tratamiento del sistema central, solos o en combinación, por ejemplo epilepsias (clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam, clobazam, fenitoína, clometiazol, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato, etosuximida, levetiracetam, mesuximida, primidona, nitrazepam, vigabatrina), síndrome de Parkinson (Levodopa, con benserazida/carbidopa, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, pergolida mesilato, pramipexol, ropinirol, apomorfina, biperideno, metixeno hidrocloreuro, trihexifenidilo, entacapona, amantadina, bupidina, selegilina, apomorfina), apoplejía (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, heparina, fenprocoumona, warfarina, protamina, fitomenadiona, nimodipina, paracetamol, tramadol, buprenorfina), aumento de la presión intracraneal (furosemida, manitol), tremor (propranolol, clozapina, alprazolam, primidona).

- 25 Medicamentos/productos farmacéuticos, solos o en combinación, para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como trastornos de ansiedad (alprazolam, diazepam, fluoxetina, paroxetina, clorprotixeno, levomepromazina, tioridazina, flupentixol, fluspirileno, etc.), depresiones (imipramina, amitriptilina, desipramina, maprotilina, minaserina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, trazodona, moclobemida, miratazepam, etc.), psicosis y esquizofrenia (sulpirida, promazina, melperona, tioridazina, clorprotixeno, perazina, pimozida, flufenazina, olanzapina, risperidona, etc.), 30 disturbios del sueño (triazolam, brotizolam, oxazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, zolpidem tartrato, zopiclona, prometazina, clorprotixeno, pipamperona, tioridazina, hidrato de coral, etc.) estados de ansiedad y estados de confusión (alprazolam, oxazepam, doxepina, clomipramina, imipramina, tioridazina, perazina, etc.), demencia del tipo Alzheimer (donepezilo, rivastigmina, tacrina, memantina, nimodipina, seleginina etc.).

- 35 Medicamentos/productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, solos o en combinación, como cardiopatías coronarias/angina de pecho (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroglicerina, molsidomina, trapidilo, metoprolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, carvedilol, nitrendipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo, benazepril, lisinopril, ramipril, fosinopril, enalapril, etc.), infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (mononitrato y dinitrato de isosorbida, clopidogrel, ticlopidina, captoprol, ramipril, lisinopril, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, clortalidona, xipamida, hidrocloreotiazida, furosemida, piretanida, triamtereno, glucósidos digitálicos, carvedilol, metoprolol, prazosina, etc.), 40 arritmias cardíacas (ajmalina, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, propranolol, carvedilol, amiodarona, verapamilo, diltiazem, etc.), hipertensión (metoprolol, atenolol, urapidil, clonidina, dihidralazina, clortalidona, hidrocloreotiazida, furosemida, felodipina, isradipina, lacidipina, diltiazem, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, verapamilo, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, doxazosina, bunazosina, prazosina, terazosina, moxonidina, dihidralazina, minoxidil).

- 45 Medicamentos/productos farmacéuticos, solos o en combinación, para el tratamiento de las vías respiratorias y del pulmón (teofilina, metilprednisolona, flucortolona, dexametasona, montekulast, roxitromicina, eritromicina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, levofloxacina, ofloxacina, doxiciclina, ampicilina y sulbactam, amoxicilina, cefuroxima, clindamicina, cefotiam, cefuroxima, cefotiam, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina, moxifloxacina, etc.).

- 50 Medicamentos/productos farmacéuticos, solos o en combinación, para el tratamiento del tracto gastrointestinal y del páncreas (fluconazol, mesalazina, sulfasalazina, budenosida, azatioprina, prednisona, metronidazol, infliximab, loperamida, cotrimoxazol, ciprofloxacina, metronidazol, vancomicina, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, sucralfato, misoprostol, metoclopramida, pirenzepina, semillas de plantago, bisacodilo, domperidona, sulpirida, alzaprida, dimenhidrinato, cinnarizina, flunarizina, levomeprazina, ondansetrona, betahistidina, aprepitant, etc.).

- 55 Medicamentos/productos farmacéuticos, solos o en combinación para la defensa de infecciones con antibióticos o sustancias efectivas de modo antiviral (aciclovir, amantadina, azitromicina, bacampicilina, cefaclor, cefazolina,

- 5 cefixima, cefprozil, ceftriaxona, cloroquina, ciprofloxacina, clotrimazol, dicloxacilina, doxiciclina, econazol, eritromicina, etambutol, fosfomicina, flucloxacilina, fluconazol, ácido fusídico, gramicidina, idoxuridina, indinavir, interferona, itraconazol, isoniazida, josamicina, ketoconazol, lamivudina, lomefloxacina, mafenida, mebendazol, mesalazina, mezlocilina, mupirocina, miconazol, naftifina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, oxitetraciclina, piperacilina, praziquantel, primaquima, proguanil, ribavirina, rifabutina, rimantadina, roxitromicina, saquinavir, espectinomocina, espiramicina, estavudina, sulbactam, teicoplanina, terbinafina, tetraciclina, tetroxoprima, ticarcilina, tinidazol, tromantadina, tolnaftato, vancomicina, zidovudina, zalcitabina, etc.).

Medicamentos/productos farmacéuticos para el tratamiento de la disfunción eréctil, solos o en combinación (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, cafeína, teofilina, etc.)

- 10 Los preparados de combinación son en particular combinaciones de componentes activos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo hipertensión arterial, para el tratamiento del sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo la enfermedad de Parkinson o depresiones, para la defensa de infecciones con antibióticos o sustancias efectivas de modo antiviral, para la anticoncepción oral, para el tratamiento de gastropatías y en la algología.
- 15 El comprimido puede ser por ejemplo un comprimido oral o con capacidad de dispersión (oral dispersible tablet). De manera alternativa, el comprimido formulado de modo típico puede desintegrarse en sus subunidades una vez alcanzados sectores más profundos del tracto gastrointestinal.

A continuación, la invención se describe haciendo referencia a varios ejemplos de ejecución y a las siguientes figuras. Las figuras muestran:

- 20 Figura 1: el porcentaje en peso de la fase interna y externa de comprimidos convencionales, multiparticulados, así como de comprimidos en el sentido de esta invención;

Figura 2: el perfil de disolución de un comprimido según un primer ejemplo de ejecución de la invención en comparación con el perfil de disolución de los pellets utilizados; y

- 25 Figura 3: el perfil de disolución de un comprimido según un segundo ejemplo de ejecución de la invención en comparación con el perfil de disolución de los pellets utilizados;

Figura 4: el perfil de disolución de un comprimido según un tercer ejemplo de ejecución de la invención en comparación con el perfil de disolución de los pellets utilizados.

**Ejemplo 1:**

<b>Comprimidos de ibuprofeno que liberan de forma modificada</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Pellet</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
Pellets de ibuprofeno	200,0	28,57
<b>Recubrimiento de película retardador</b>		4,29
Ethocel Standard 10 Premium	30,0	
HPC-L	30,0	4,29
<b>Partículas esféricas</b>		
Pearlitol 25 C	391,3	55,90
Kollidon CL-M	43,5	6,21
<b>Fase externa</b>		0,75
Estearil fumarato de sodio	5,3	

<b>Comprimidos de ibuprofeno que liberan de forma modificada</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Pellet</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
<b>Total</b>	700,00	100,00

5 300 -1000 g de pellets de ibuprofeno del tamaño de partículas 100-200 µm se recubren en un aparato de lecho fluidizado con inserción de tipo Wurster (GPCG 1, de la empresa Glatt, con inserción de tipo Wurster 6") con una solución que contiene 2,5 % de Ethocel Standard 10 Premium de Colorcon y 2,5 % HPC-L de la empresa Nisso en etanol a una temperatura del producto de 30 °C y con una tasa de pulverización de aproximadamente 5-10 g/min.

10 Para producir las partículas esféricas se mezclan Kollidon CL-M de la empresa BASF y Pearlitol 25 C de Roquette en la relación de masa 10:90 en la mezcladora rápida, VG 10, de la empresa Glatt, y se humedece previamente en agua de forma homogénea con una solución al 15 % de Pearlitol 160 C. La humedad residual de ese producto asciende aproximadamente al 10 % (secador Mettler Halogen, aproximadamente 5 g, 105 C, 1 mg/30 sec). A continuación, el material previamente humedecido se esferifica en el rotor de paletas formando partículas esféricas, añadiendo agua desmineralizada, hasta que el tamaño medio de los granulos asciende aproximadamente a 200 µm. Para ello, el rotor de paletas CPS 3, de la empresa Glatt, se encuentra provisto de una placa del rotor de 30°. En el área del proceso se encuentran cuatro álabes planos para alinear de forma correspondiente el movimiento del producto. La temperatura del aire de entrada durante la esferización asciende a 35°C. La cantidad de aire

15 aproximadamente a 75 m<sup>3</sup>/h. La velocidad del rotor asciende a 350 UpM. La humedad residual de este material asciende al 20 %, determinada según el procedimiento antes indicado. Las partículas esféricas así obtenidas a continuación se secan en el lecho fluidizado a una temperatura del aire de entrada de 60°C, hasta que la humedad residual del producto seco alcanza un valor de aproximadamente < 0,2 %. La densidad aparente de esas partículas esféricas asciende a 0,6 g/ml.

20 Los pellets de ibuprofeno recubiertos en la proporción antes indicada se mezclan con las partículas esféricas compuestas por Pearlitol 25 C y Kollidon CL-M y se agregan al estearil fumarato de sodio (Pruv, JRS) en el Turbula T2C (Bachofen).

25 A continuación se producen comprimidos con un diámetro de 16 mm, con una prensa para comprimidos, por ejemplo Korsch EK 0. La dureza de los comprimidos asciende a 30 N. El comportamiento de liberación de los pellets recubiertos y del comprimido puede observarse en la figura 2.

#### Ejemplo 2:

<b>Comprimidos de ácido acetilsalicílico que enmascaran el sabor</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Componente activo</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
Acido acetilsalicílico	250,0	41,67
<b>Recubrimiento que enmascara el sabor</b>		
Ethocel Standard 10 Premium	30,0	5,00
HPC-L	7,5	1,25
<b>Partículas esféricas</b>		
Pearlitol 25 C	262,4	43,73
Kollidon CL-M	29,2	4,86
<b>Fase externa</b>		

<b>Comprimidos de ácido acetilsalicílico que enmascaran el sabor</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Componente activo</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
Aerosil 200	3,0	0,50
Lubritab	18,0	3,00
<b>Total</b>	<b>600,00</b>	<b>100,00</b>

5 750 g de ácido acetilsalicílico se pulveriza en el lecho fluidificado con un recubrimiento que enmascara el sabor de 80 % de Ethocel Standard 10 Premium (de la empresa Colocon) y 20 % de HPC-L (de la empresa Nisso) en el lecho fluidificado en el procedimiento top spray, a una temperatura del producto de 30°C. Los componentes (Ethocel y HPC) se disuelven en etanol. La proporción de sólidos de dicha solución de pulverización asciende al 5%.

10 Para producir las partículas esféricas se mezclan Kollidon CL-M de la empresa BASF y Pearlitol 25 C de Roquette en la relación de masa 10:90 en la mezcladora rápida, VG 10, de la empresa Glatt, y se humedece previamente en agua de forma homogénea con una solución al 15 % de Pearlitol 160 C. La humedad residual de ese producto asciende aproximadamente al 10 % (secador Mettler Halogen, aproximadamente 5 g, 105 °C, 1 mg/30 sec). A continuación, el material previamente humedecido se esferifica en el rotor de paletas formando partículas esféricas, añadiendo agua desmineralizada, hasta que el tamaño medio de los gránulos asciende aproximadamente a 200 µm. Para ello, el rotor de paletas CPS 3, de la empresa Glatt, se encuentra provisto de una placa del rotor de 30°. En el área del proceso se encuentran cuatro álabes planos para alinear de forma correspondiente el movimiento del producto. La temperatura del aire de entrada durante la esferización asciende a 35°C. La cantidad de aire asciende aproximadamente a 75 m<sup>3</sup>/h. La velocidad del rotor asciende a 350 UpM. La humedad residual de este material asciende aproximadamente al 20 %, determinada según el procedimiento antes indicado. A continuación, los pellets se secan en el lecho fluidizado a una temperatura del aire de entrada de 60°C, hasta que la humedad residual del producto seco alcanza un valor de aproximadamente < 0,2 %. La densidad aparente de esas partículas esféricas asciende a 0,6 g/ml.

20 El ácido acetilsalicílico recubierto, en la proporción antes indicada, se mezcla con las partículas esféricas compuestas por Pearlitol 25 C y Kollidon CL-M y Lubritab (JRS) y Aerosil 200 (Evonik) en el Turbula T2C (Bachofen).

25 A continuación se producen comprimidos con un diámetro de 13 mm, con una prensa para comprimidos, por ejemplo Korsch EK 0. La dureza de los comprimidos asciende a 30 N. El comportamiento de liberación del ácido acetilsalicílico recubierto y del comprimido producido puede observarse en la figura 3.

### Ejemplo 3:

<b>Comprimido de ácido acetilsalicílico/cafeína</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Pellets de cafeína</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
Cafeína	50,0	8,82
Pearlitol 25 C	14,3	2,52
Kollidon K 30	7,1	1,25
<b>Recubrimiento que enmascara el sabor</b>		
Ethocel Standard 10 Premium	17,1	3,02
HPC-L	4,3	0,76

<b>Comprimido de ácido acetilsalicílico/cafeína</b>		
<b>Componente</b>	<b>Dosis individual</b>	
<b>Pellets de cafeína</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Proporción (%)</b>
<b>Partículas esféricas de ácido acetilsalicílico</b>		
Ácido acetilsalicílico	250,0	44,09
Pearlitol 25 C	73,3	12,93
Kollidon K 30	37,5	6,61
<b>Fase externa</b>		
Kollidon CL	56,7	10,00
Pearlitol 160 C	49,6	8,75
Aerosil 200	2,8	0,50
Estearil fumarato de sodio	4,3	0,75
<b>Total</b>	<b>567,0</b>	<b>100,00</b>

5 En la mezcladora rápida se mezclan cafeína, Pearlitol 25 C (Roquette), Kollidon K 30 (BASF) y se humedecen previamente con una solución acuosa de Kollidon K 30 (10 %) y Pearlitol 25 C (10 %). La humedad residual del material asciende al 6 % (Mettler Halogentrockner, 105 °C, 5 g, 1 mg/30sec). La masa así humedecida se redondea en el rotor de paletas, donde se pulveriza agua de forma simultánea, produciendo pellets. Para ello, el rotor de paletas CPS 3, de la empresa Glatt, se encuentra provisto de una placa del rotor de 45 °. En el área del proceso se encuentran cuatro álabes planos para alinear de forma correspondiente el movimiento del producto. La temperatura del aire de entrada durante la esferización asciende a 35°C. La cantidad de aire aproximadamente a 30 m<sup>3</sup>/h. La velocidad del rotor asciende a 800 +/- 100 UpM. Los pellets de cafeína producidos de este modo se secan a una temperatura del aire de entrada de 60°C en el lecho fluidizado (Glatt, GPCG 1). La humedad residual del material asciende al 0,4 %. El tamaño medio de los gránulos, determinado mediante análisis granulométrico por tamizado, asciende aproximadamente a 200 µm.

15 Para enmascarar el sabor, 300 - 1000 g de pellets de cafeína se recubren con una cubierta que enmascara el sabor de 80 % de Ethocel Standard 10 Premium (de la empresa Colorcon) y 20 % de HPC-L (de la empresa Nisso) en el lecho fluidizado con inserción de tipo Wurster (GPCG1, Glatt, inserción de tipo Wurster 6 ") a una temperatura del producto de 30 °C. Los componentes (Ethocel y HPC) se disuelven en etanol. La proporción de sólidos de la solución asciende al 5 %.

20 En la mezcladora rápida se mezclan ácido acetilsalicílico, Pearlitol 25 C, Kollidon K 30 y se humedecen previamente con una solución acuosa de Kollidon K 30 (10 %) y Pearlitol 25 C (10 %). La masa así humedecida se redondea en el rotor de paletas, donde se pulveriza agua de forma simultánea, produciendo partículas esféricas. Para ello, el rotor de paletas CPS 3, de la empresa Glatt, se encuentra provisto de una placa del rotor de 30°. En el área del proceso se encuentran cuatro álabes planos para alinear de forma correspondiente el movimiento del producto. La temperatura del aire de entrada durante la esferización asciende a 35°C. La cantidad de aire aproximadamente a 50 m<sup>3</sup>/h. La velocidad del rotor asciende a 500 UpM. Los pellets de ácido acetilsalicílico producidos de este modo se secan a una temperatura del aire de entrada de 60°C en el lecho fluidizado (Glatt, GPCG 1). La humedad residual del material asciende a < 0,2 %. El tamaño medio de los gránulos, determinado mediante análisis granulométrico por tamizado, asciende aproximadamente a 125 µm. La densidad aparente asciende aproximadamente a 0,5 g/ml.

30 Los pellets de cafeína recubiertos, en la proporción antes indicada, se mezclan con las partículas esféricas de ácido acetilsalicílico, las cuales junto con el componente activo se componen de Pearlitol 25 C (Roquette) y Kollidon K 30 (BASF), así como con los componentes de la fase externa (Kollidon CL (BASF), Pearlitol 160 C (Roquette), Aerosil 200 (Evonik) y estearil fumarato de sodio (Pruv, JRS) en el Turbula T2C (Bachofen).

## ES 2 566 507 T3

A continuación se producen comprimidos con una prensa para comprimidos, por ejemplo Korsch EK 0; comprimidos con un diámetro de 13 mm. La dureza de los comprimidos asciende a 30 N. El comportamiento de liberación de los pellets de cafeína recubiertos y de los comprimidos producidos puede observarse en la figura 4.

**REIVINDICACIONES**

1. Comprimido, el cual contiene  
una fase interna, que comprende
- 5 a) una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente activo y que presentan una cubierta y/o que liberan el componente activo de forma modificada, o
- b) una primera clase de un primer componente activo (I) recubierto,  
mezclado con
- c) partículas esféricas (II),  
10 y una fase externa con uno o con varios excipientes que se encuentran presentes de forma no granulada antes del pastillado, seleccionados de disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo, agentes de carga y aglutinantes,  
donde el peso de la fase externa no asciende a más del 25 por ciento del peso total del comprimido y donde las partículas esféricas (II) presentan una densidad inferior a 0,8 g/ml.
2. Comprimido según la reivindicación 1,  
15 donde la primera clase de pellets (I) está recubierta por una película que modifica la liberación del primer componente activo desde el pellet (I).
3. Comprimido según la reivindicación 1,  
donde el recubrimiento del primer componente activo es un recubrimiento que modifica la disolución del componente activo.
- 20 4. Comprimido según una de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas esféricas (II) contienen un segundo componente activo.
5. Comprimido, el cual contiene:  
una primera clase de pellets (I) que contienen un primer componente activo y que presentan una cubierta y/o que liberan el componente activo de forma modificada, o una primera clase de un primer componente activo (I)  
25 recubierto, mezclado con partículas esféricas (II), donde la diferencia de los perfiles de disolución de la primera clase de pellets (I) después de la adición de las partículas esféricas (II) y del subsiguiente pastillado asciende a menos del 20 %, y donde las partículas esféricas (II) presentan una densidad inferior a 0,8 g/ml.
6. Comprimido, el cual contiene:  
30 una fase interna que contiene partículas esféricas (II), las cuales contienen un componente activo, y una fase externa con uno o con varios excipientes que se encuentran presentes de forma no granulada antes del pastillado, seleccionados de disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo, agentes de carga y aglutinantes, donde el peso de la fase externa no asciende a más del 25 % del peso total del comprimido, por ejemplo a no más del 20%, 17,5%, 15%, 12,5%, 10%, 7,5% o 5%, y donde las partículas esféricas (II) presentan una densidad inferior a 0,8 g/ml.
- 35 7. Comprimido según la reivindicación 6, donde la proporción del componente activo en el peso de las partículas esféricas (II) asciende por lo menos al 80%.
8. Comprimido según una de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas esféricas (II) están producidas mediante un procedimiento de granulación húmeda.
- 40 9. Comprimido según la reivindicación 8, donde las partículas esféricas están producidas mediante granulación rotacional.

10. Comprimido según la reivindicación 9, donde las partículas esféricas están producidas mediante la utilización de un rotor de paletas.

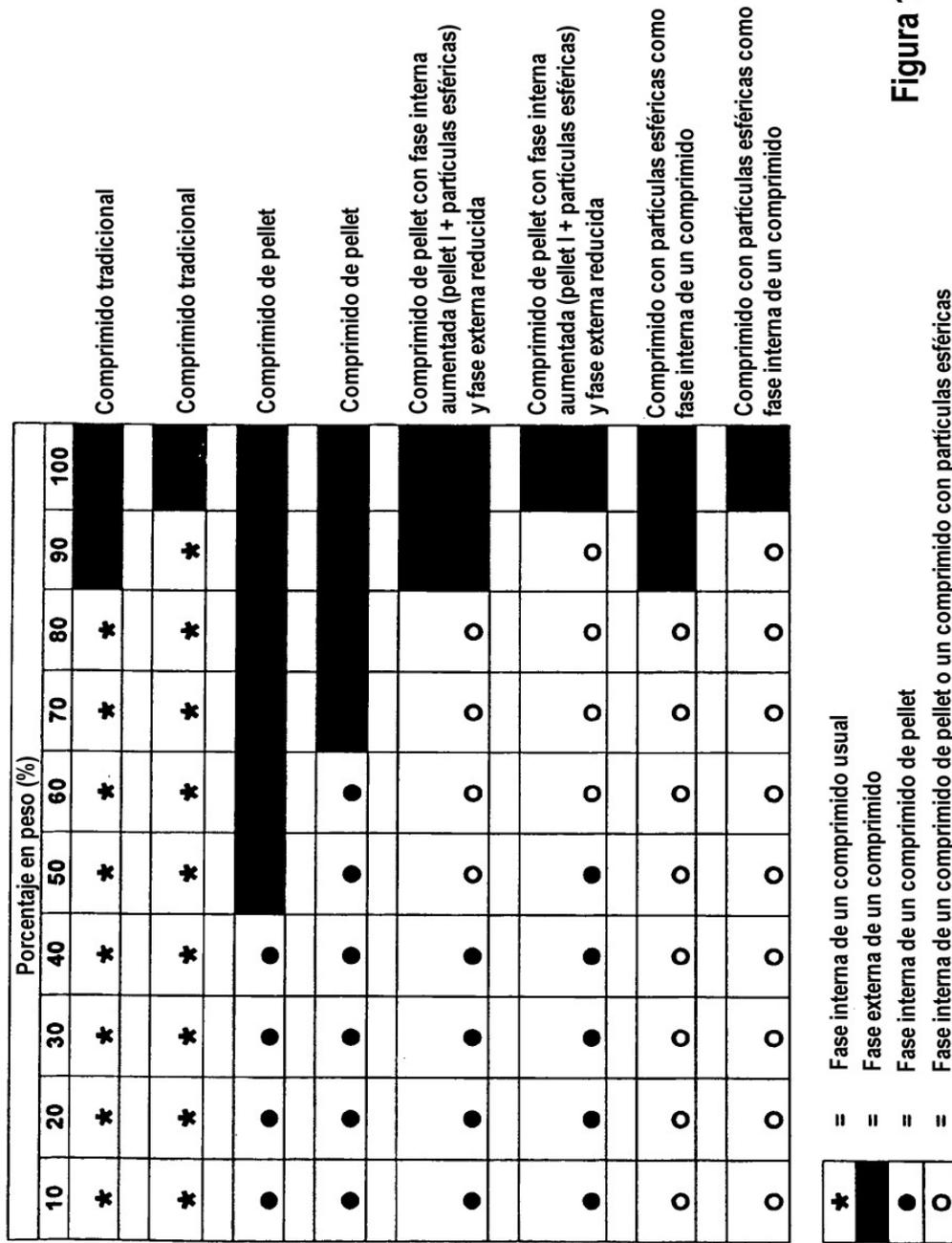


Figura 1

Perfil de disolución de pellets y comprimidos de ibuprofeno que liberan de forma modificada, en 900 ml de solución tampón de fosfato pH 7.2, 37°C, agitador de paletas 50 UpM

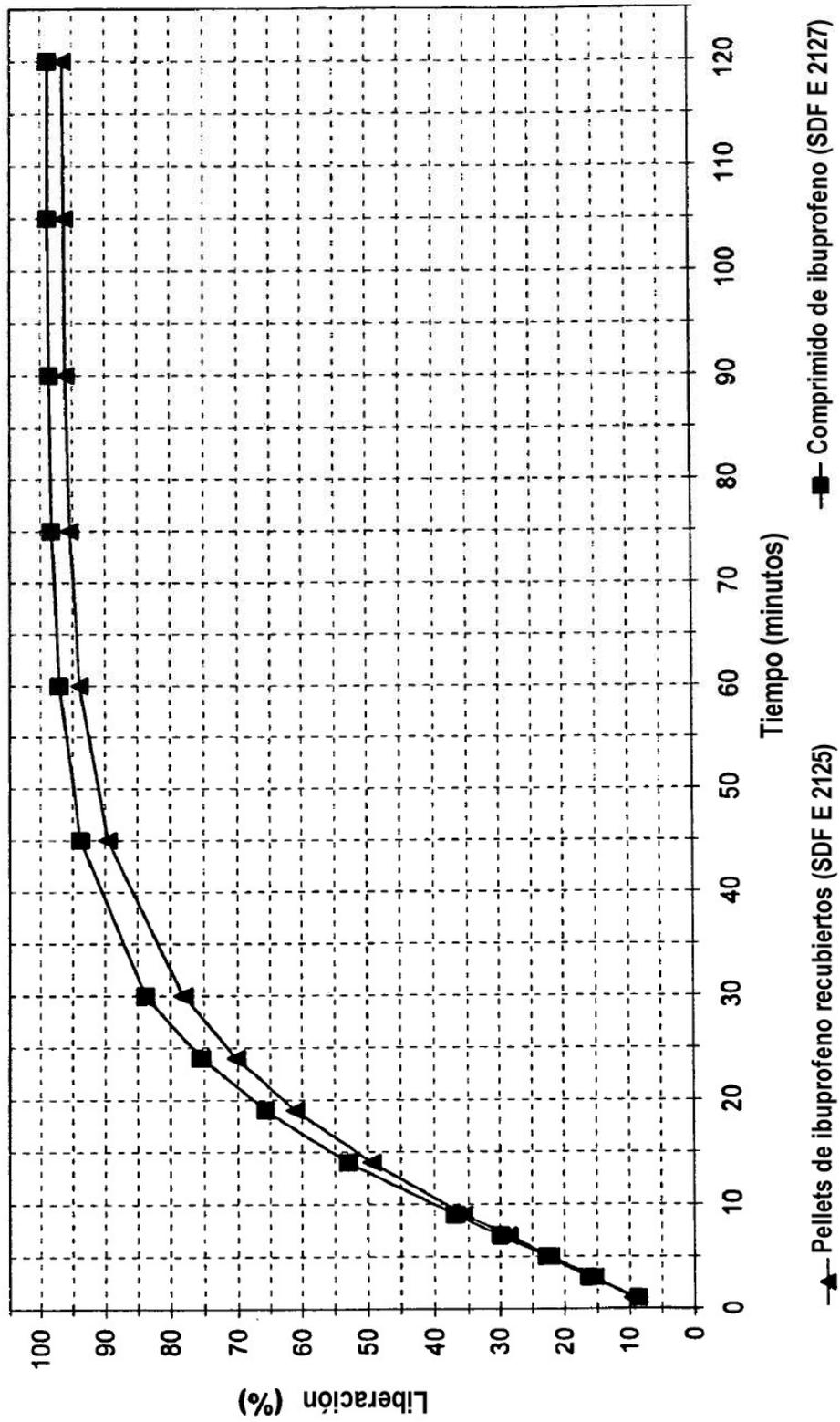


Figura 2

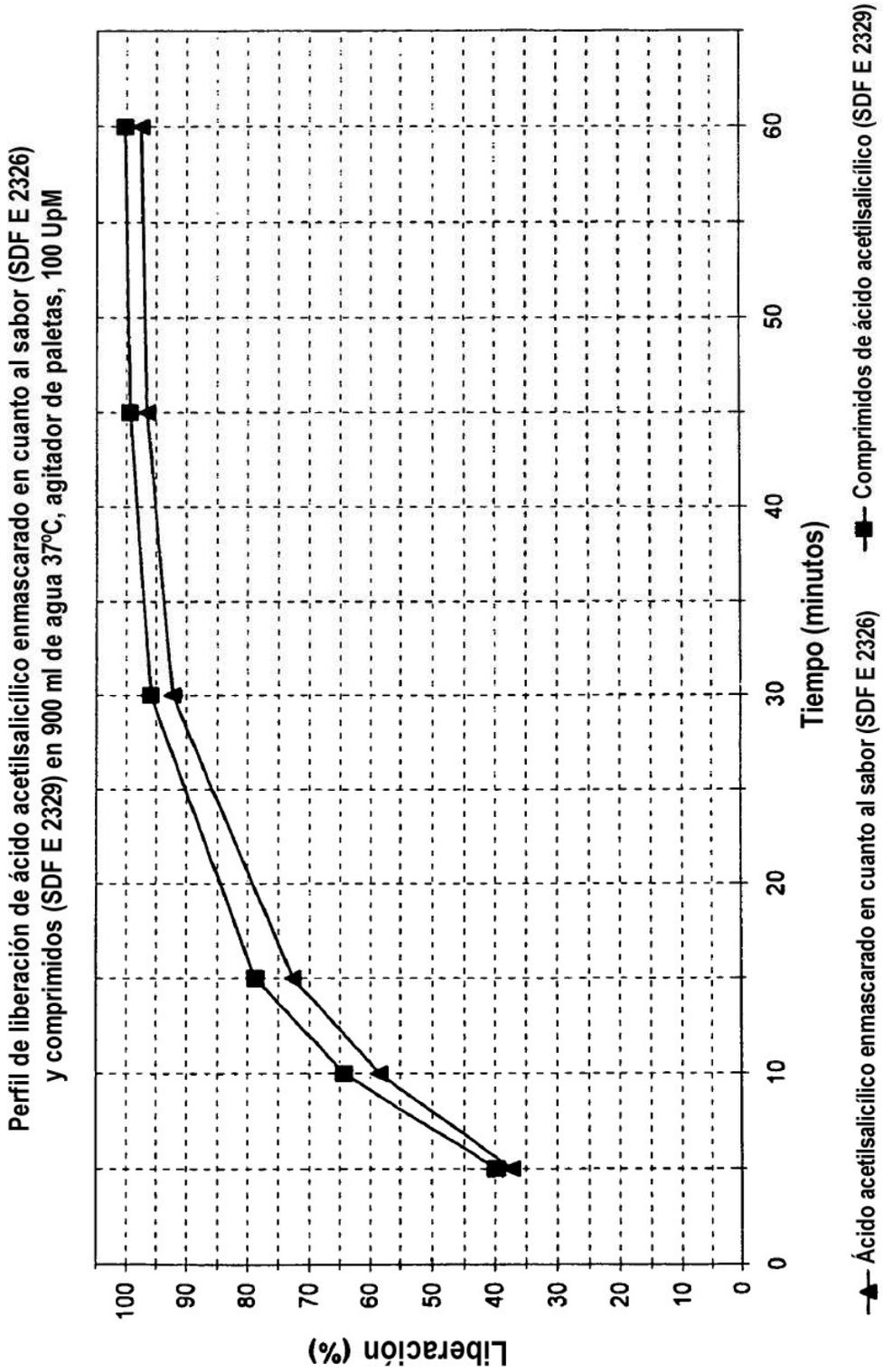


Figura 3

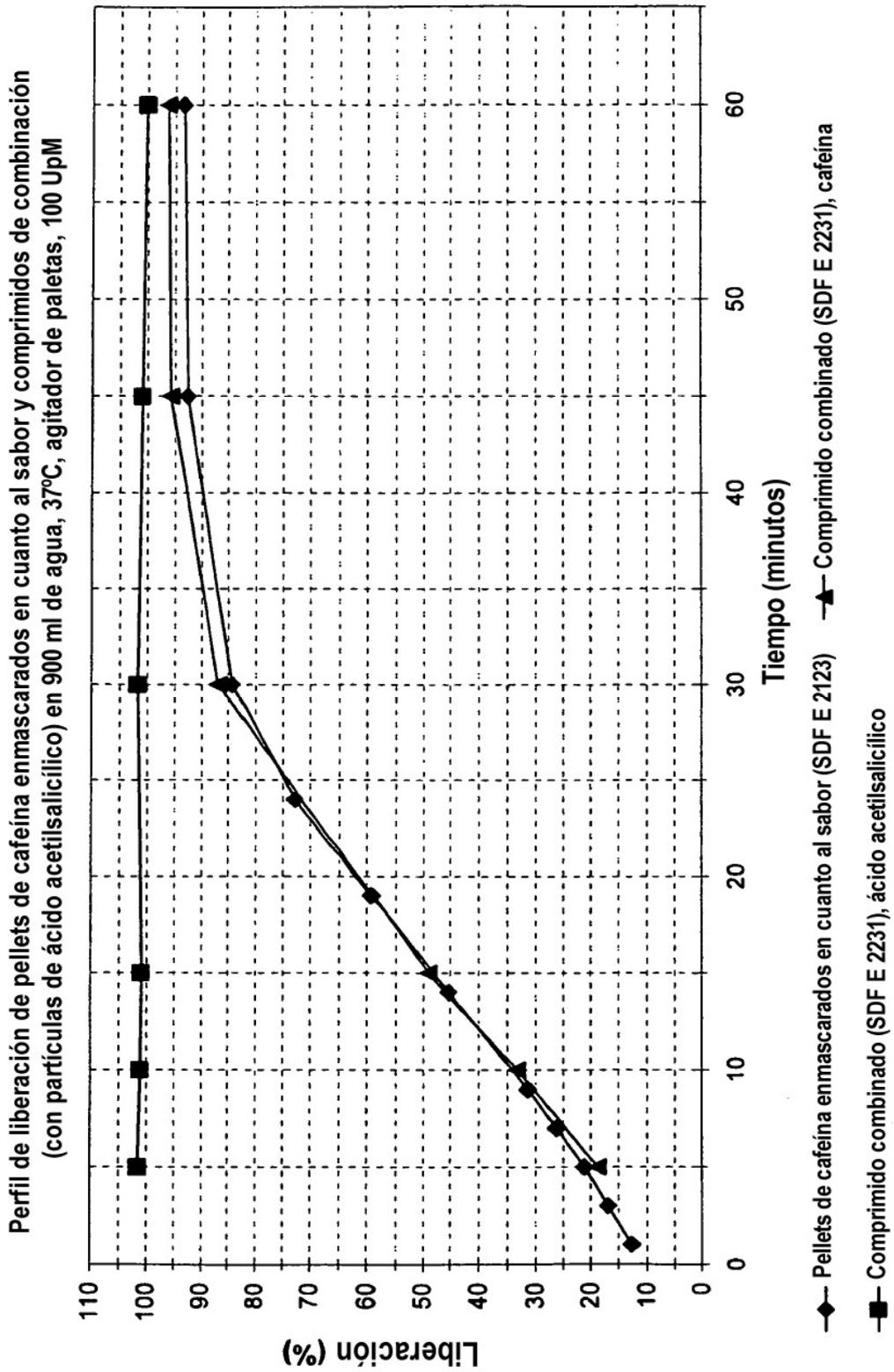


Figura 4