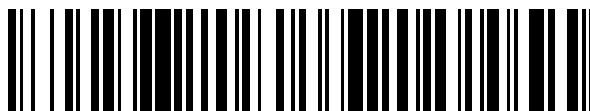


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 402**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011 E 11788458 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2645996**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene IBP**

30 Prioridad:

**29.11.2010 DE 102010052847**

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

**17.06.2016**

73 Titular/es:

**TEMLER WERKE GMBH (100.0%)  
Temmlerstr. 2  
35039 Marburg, DE**

72 Inventor/es:

**WEISS, GERD;  
PROFITLICH, THOMAS;  
SCHWITZER, KARL;  
WAGNER, CORNELIA;  
SCHWITZER, MANFRED y  
HUBER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 574 402 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**

Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene IBP

- 5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene un inhibidor de la bomba de protones y, eventualmente, un antirreumático no esteroideo en forma de pellets (comprimidos). La invención también se refiere a los preparados farmacéuticos que se pueden obtener mediante este procedimiento y particularmente a los que tienen un perfil de disolución definido.
- 10 **Antecedentes de la Invención**  
Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), designados también como represores de la bomba de protones, son fármacos que reprimen la formación de ácido gástrico mediante la inhibición de la ATPasa de  $H^+/K^+$  - una denominada bomba de protones - en las células parietales del estómago. El omeprazol, como fármaco más conocido entre los inhibidores de la bomba de protones, se ha acreditado en el tratamiento de úlceras duodenales, 15 úlceras gástricas, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison. En este caso, se utilizaron medicamentos parenterales y perorales sólidos.
- 20 En condiciones ácidas, el omeprazol y sus derivados se degradan muy rápidamente dando lugar a compuestos inactivos, y aparentemente, el mero contacto del principio activo en estado sólido de agregado con grupos ácidos (por ej., polímeros entéricos) produce degradación. Por consiguiente, los medicamentos orales sólidos (comprimidos, pellets, gránulados) de omeprazol y principios activos similares deben protegerse por completo de los jugos gástricos. Por ejemplo, en solución acuosa el omeprazol, a valores de pH inferiores a 2, tiene una semivida inferior a 10 minutos (Pilbrandt A. y Cederberg C. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1985, Suppl. 108).
- 25 Además, debe tenerse en cuenta que la absorción de omeprazol se produce en la parte superior del duodeno, y por lo tanto, conviene que el principio activo se libere lo más rápidamente posible después de pasar por el píloro.
- 30 Por lo tanto, es preciso proveer el omeprazol con un recubrimiento que, por una parte sea insoluble en el medio ácido del estómago pero que, por otra parte pueda disolverse en la región neutra a ligeramente alcalina del duodeno.
- 35 Sin embargo, cuando se utilizan pellets en los medicamentos farmacéuticos, cabe recordar que estos deben tener un tamaño claramente inferior a 2000  $\mu m$  para conseguir que pasen por el píloro y evitar así períodos de tiempo irregulares de paso por el estómago. No obstante, los pellets deberían tener un tamaño mínimo superior a 500  $\mu m$  para permitir que el proceso de recubrimiento sea siquiera económicamente eficiente, puesto que la superficie aumenta desproporcionadamente en relación con el peso y por lo tanto para el mismo espesor de capa se necesitan grandes cantidades de material de recubrimiento para conseguir el mismo espesor en la capa (K.H. Bauer, et al., Coated Pharmaceutical Dosage Forms, CRC Press, 1998, págs. 133). En este caso, junto al intervalo de tamaños de grano preferido, también es ventajosa una distribución lo más estrecha posible de los tamaños de grano para permitir el envase uniforme de las cápsulas empleadas para la administración de los pellets. Finalmente, es ventajoso un procedimiento lo más económico posible, con pasos de proceso rápidos y rendimientos relativamente elevados.
- 40 La solicitud de patente europea EP 0 247 983 A2 describe la producción de preparados farmacéuticos de omeprazol, en la que el principio activo se elabora junto con un coadyuvante de reacción alcalina para formar los núcleos de los pellets, que se recubren a continuación con una capa aislante y otra entérica. Si bien los disolventes orgánicos y el agua se citan como desventajosos para la estabilidad del omeprazol, la producción de los núcleos de los pellets tiene lugar utilizando una suspensión acuosa de omeprazol (con principio activo parcialmente disuelto). El procedimiento consta de numerosos pasos de producción y por consiguiente, exige mucho tiempo. Además, el empleo de agua durante la producción dificulta el secado de los pellets obtenidos.
- 45 La solicitud de patente pendiente de examen DE 42 19 390 A1 describe la producción de las formas de administración orales tales como pellets o comprimidos para pantoprazol que se componen de un núcleo, una capa intermedia y una capa entérica exterior. La producción de los núcleos de los pellets tiene lugar mediante el recubrimiento de pellets de sacarosa con hidroxipropilmetilcelulosa a partir de una solución acuosa, y la posterior aplicación del principio activo a partir de una solución hidroalcohólica, en un lecho fluidizado. Este procedimiento de producción es muy limitado, puesto que requiere la no utilización de ciertos rellenos, respectivamente aglutinantes. Además, este procedimiento sólo sirve para principios activos sensibles al agua bajo ciertas condiciones, puesto que éstos se descomponen en caso de un secado insuficiente.
- 50 El documento WO 03/080029 A1 da a conocer la producción de preparados farmacéuticos que contienen un AINE liberador de NO. Para la producción de pellets con recubrimiento entérico los AINE liberadores de NO se suspenden en agua y se pulverizan sobre materiales soporte porosos.
- 55 El documento WO 97/25064 describe la producción de preparados farmacéuticos orales que, además, de un IBP con recubrimiento entérico en forma de película, también pueden contener uno o más AINE. La producción de los
- 60
- 65

núcleos de los pellets tiene lugar por pulverización de los pellets en un lecho fluidizado, en la cual generalmente se utiliza agua como líquido granulador.

5 El documento EP 0 567 201 da a conocer pellets que se preparan a partir de mezclas granuladas de IBP con al menos un componente de carácter básico, al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un alcohol para la obtención de núcleos que contengan IBP. Los núcleos se secan y a continuación se revisten con una capa intermedia inerte y después se cubren con una película entérica (resistente a los jugos gástricos).

10 Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento perfeccionado para producir preparados farmacéuticos que contengan un IBP (inhibidor de la bomba de protones) en forma de gránulos esféricos con recubrimiento entérico (pellets). Por consiguiente, el objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la producción de pellets con recubrimiento entérico, con el cual en tiempos de proceso cortos, se pueda conseguir mayores rendimientos de pellets, con un estrecho intervalo de tamaños de partícula. Este objetivo se logra mediante la utilización de un procedimiento de aglomeración especial, empleando una mezcladora rápida. En especial, el procedimiento se realiza sin la utilización de agua ni líquidos de granulación que contienen agua, seleccionando parámetros de proceso que favorezcan un movimiento de rodadura del gránulo, por lo cual se pueden obtener aglomerados esféricos.

20 El procedimiento es especialmente ventajoso al utilizar núcleos de pellets que contienen IBP, puesto que por la exclusión de agua durante la producción permite evitar lo más posible las degradaciones del IBP.

25 El procedimiento también tiene la ventaja de ser mayormente independiente de las propiedades fisicoquímicas de los principios activos a elaborar, especialmente, de la solubilidad en agua. Por ello, también es posible elaborar varios principios activos simultáneamente para formar núcleos de pellets esféricos, para que así sean tratados conjuntamente en los pasos posteriores del proceso.

30 Otra ventaja del procedimiento descrito son los cortos tiempos de proceso y la eficiencia económica de la fabricación, asociada a ello. En comparación con los procedimientos habituales, tales como el recubrimiento de núcleos base en un tambor granulador o en un lecho fluidizado con extrusión / esferización, la producción de los núcleos en forma de pellet se acelera sensiblemente puesto que se prescinde de la suspensión del principio activo, la formación de los gránulos esféricos tiene lugar en poco tiempo y se requieren tiempos de secado claramente más cortos.

#### 35 Sumario de la Invención

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene un IBP (inhibidor de la bomba de protones) en forma de gránulos esféricos (pellets), que comprende los siguientes pasos:

- 40 (a) granulación del IBP: al menos de un componente de carácter básico, al menos de un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos de un alcohol, preferentemente etanol y/o isopropanol, especialmente isopropanol, utilizando una mezcladora rápida para obtener núcleos que contienen IBP,  
 (b) secado de los núcleos,  
 (c) recubrimiento de los núcleos secos con una capa intermedia inerte,  
 (d) recubrimiento con una capa entérica en forma de película de los núcleos revestidos, y  
 45 (e) secado de los núcleos recubiertos con la película entérica hasta una humedad residual inferior o igual a 1,5% en peso, preferentemente inferior o igual a 1% en peso, para obtener pellets de IBP,

50 siendo la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, y se sitúa más preferentemente en el intervalo de 70 a 140 rpm, y el tiempo de granulación preferentemente inferior o igual a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, de modo particularmente preferido inferior o igual a 8 minutos, y muy preferentemente de 5 a 8 minutos. La granulación en el paso (a) tiene lugar en ausencia de agua, tal como se ha definido anteriormente.

55 La granulación del paso (a) se realiza sin utilización de agua ni de disolventes que contienen agua. Es especialmente preferible que la granulación se complete en ausencia de agua, siempre que esto sea técnicamente posible. En este contexto, ausencia de agua significa que el disolvente preferentemente no contiene más de 10,0% en peso, especialmente no más de 5,0% en peso y preferentemente no más de 1,0% en peso de agua. Particularmente preferido, es utilizar etanol al 96% en vol, respectivamente etanol al 99,9% en peso o isopropanol al 99,5% en peso. También puede ser ventajoso en este caso utilizar mezclas de disolventes.

60 La invención también se refiere a un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que junto a IBP también contenga un AINE (antiinflamatorio no esteroideo), en forma de pellets, en el cual una parte del AINE

- 65 (i) en forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio, junto con el IBP se granula, se seca, se reviste, se recubre con una película y se vuelve a secar según los pasos (a) a (e), y/o  
 (ii) en estado libre o en forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio, se granula independientemente del IBP junto con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un alcohol, preferentemente

5 etanol y/o isopropanol, especialmente isopropanol, utilizando una mezcladora rápida, para obtener núcleos que contienen AINE, los núcleos se secan y recubren con una capa entérica en forma de película, y los núcleos recubiertos de forma entérica se secan hasta una humedad residual inferior o igual a 4,0% en peso, preferentemente inferior o igual a 3,0% en peso, y más preferentemente inferior o igual a 2,5% en peso, para obtener pellets de AINE con recubrimiento entérico en forma de película, que luego se mezclan con los pellets de IBP (que opcionalmente pueden contener AINE); en donde la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida es superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, y más preferentemente se sitúa en el intervalo de 70 a 140 rpm, y el tiempo de granulación es preferentemente inferior a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, en especial preferentemente inferior o igual a 8 minutos y lo más preferentemente de 5 a 8 minutos.

15 La granulación del AINE tanto en la variante (i) como en la variante (ii) preferentemente se realiza sin utilización de agua ni de disolventes que contengan agua. Es especialmente preferible que la granulación se realice en ausencia de agua, siempre que esto sea técnicamente posible. En este contexto, ausencia de agua significa que el disolvente preferentemente no contiene más de 10,0% en peso, especialmente no más de 5,0% en peso, y preferentemente no más de 1,0% en peso de agua. Es particularmente preferible, utilizar etanol al 96% en vol o etanol al 99,9% en peso o isopropanol al 99,5% en peso. También puede ser ventajoso usar mezclas de disolventes.

20 Asimismo, la invención también se refiere al procedimiento anterior para la producción de un preparado farmacéutico que junto al IBP también contiene un AINE en forma de pellets, en el cual, una parte (adicional) del AINE se elabora a pellets que luego se envuelven en una membrana difusora con permeabilidad retardada para el AINE para obtener pellets de AINE con liberación retardada, para luego mezclar los pellets de AINE con liberación retardada con los pellets de IBP y eventualmente con los pellets de AINE resistentes a los jugos gástricos. En la producción de pellets de AINE de liberación retardada es preferible que estos se sequen hasta una humedad residual inferior o igual a 2% en peso, preferentemente inferior o igual a 1,5% en peso, y en particular preferentemente inferior o igual a 1,0% en peso.

30 Además, la invención también se refiere a preparados farmacéuticos que pueden obtenerse mediante este procedimiento de producción, especialmente aquellos en los que los pellets están encerrados en una cápsula de gelatina, preferentemente una cápsula de gelatina dura. Igualmente preferidos son los preparados farmacéuticos de este tipo con una velocidad de disolución que, medida *in vitro* en un aparato de disolución de cesta o paleta según la Farmacopea Europea Versión 6, en tampón fosfato con una cantidad de disolvente de 900 ml, a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerde con el siguiente perfil de disolución:

35 (i) después de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del IBP total, y  
(ii) después de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, y después de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP.

40 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra dos curvas de liberación de núcleos de pellets que contienen omeprazol conforme a la invención (no lacados) a un pH de 6,8.  
La Figura 2 muestra las curvas de liberación de los núcleos de pellets que contienen omeprazol conforme a la invención, a pH 6,8 después de su almacenamiento en diversas condiciones de estrés.  
45 La Figura 3a y la Figura 3b muestran las curvas de liberación de núcleos con capa entérica en forma de película que contienen omeprazol conforme a la invención, a pH 6,8 después de 2 horas de pretratamiento a pH 1,2, respectivamente pH 4,5.  
La Figura 4 muestra el perfil de liberación *in vitro* de pellets entéricos que contienen diclofenaco conforme a la invención, a pH 1,2 (120 min), seguido de pH 6,8.  
50 La Figura 5 muestra el perfil de liberación *in vitro* de pellets entéricos que contienen diclofenaco de liberación retardada conforme a la invención, a pH 1,2 (120 min), seguido de pH 6,8.  
La Figura 6 muestra el perfil de liberación *in vitro* de una mezcla de pellets que contienen diclofenaco conforme a la invención a pH 1,2 (120 min), seguido de pH 6,8.  
La Figura 7 muestra el perfil de liberación *in vitro* de una mezcla de pellets que contienen omeprazol y diclofenaco conforme a la invención, a pH 1,2 (120 min), y a continuación a pH 6,8.  
55 La Figura 8 muestra el perfil de liberación *in vitro* de un preparado combinado conforme a la invención de pellets con recubrimiento entérico en forma de película que contienen 20 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco, a pH 1,2 (120 min) y a continuación a pH 6,8.  
La Figura 9 muestra el perfil de liberación *in vitro* de un preparado combinado conforme a la invención de pellets con recubrimiento entérico en forma de película que contienen 10 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco, a pH 1,2 (120 min) y a continuación a pH 6,8.

60 Descripción detallada de la Invención

65 La invención se refiere a un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene un IBP (inhibidor de la bomba de protones) en forma de gránulos esféricos (pellets), que comprende los siguientes pasos:

- (a) granulación del IBP, al menos de un componente de carácter básico, al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, y al menos un alcohol, preferentemente etanol y/o isopropanol, especialmente, isopropanol, utilizando una mezcladora rápida para obtener núcleos que contienen IBP,
- (b) secado de los núcleos,
- (c) recubrimiento de los núcleos secados con una capa intermedia inerte,
- (d) recubrimiento con una capa entérica en forma de película de los núcleos revestidos, y
- (e) secado de los núcleos recubiertos con la película entérica hasta una humedad residual inferior o igual a 1,5% en peso, preferentemente a un valor inferior o igual a 1% en peso, para obtener pellets de IBP,

siendo la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, y se sitúa más preferentemente en el intervalo de 70 a 140 rpm, y el tiempo de granulación es preferentemente inferior o igual a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, de modo particularmente preferido inferior o igual a 8 minutos, y muy preferentemente de 5 a 8 minutos. La granulación en el paso (a) tiene lugar en ausencia de agua, tal como se ha definido anteriormente.

En este procedimiento es especialmente preferible que en el paso(a) se use carbonato de magnesio como componente de carácter básico e isopropanol como alcohol, en particular a una velocidad en la paleta de la mezcladora rápida en el intervalo de 70 a 140 rpm, puesto que de este modo, con un tiempo de granulación inferior o igual a 10 minutos (o mejor, inferior o igual a 8 minutos e incluso aún mejor de 5 a 8 minutos), pueden obtenerse pellets de IBP caracterizados por una estrecha distribución de tamaños de partícula y un elevado rendimiento de pellets esféricos en el intervalo de 700 µm a 1250 µm.

En el caso del IBP se trata preferentemente de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol o rabeprazol, y en especial omeprazol.

En otra forma de realización, el procedimiento conforme a la invención se utiliza para la producción de un preparado farmacéutico que, además de IBP, también contiene un AINE (antiinflamatorio no esteroideo) en forma de pellets, en el que una parte del AINE en forma de una sal, por ejemplo, como sal de sodio o sal de potasio, junto con el IBP se granula, se seca, se reviste, se recubre con la capa entérica en forma de película, y se vuelve a secar conforme a los pasos (a) a (e), de modo a obtener pellets de IBP cuyos núcleos contienen tanto un IBP como un AINE.

Alternativamente, el preparado farmacéutico que, además de IBP, también contiene un AINE en forma de pellets, se puede producir mediante la granulación del AINE en estado libre o en forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio o sal de potasio, independientemente del IBP, junto con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un alcohol, preferentemente etanol y/o isopropanol, en particular isopropanol, preferentemente en ausencia de agua, como ya se ha definido anteriormente (por ej. utilizando etanol al 96% en vol o etanol al 99,9% en peso, respectivamente isopropanol al 99,5% en peso), utilizando una mezcladora rápida para obtener núcleos que contienen AINE, que a continuación se secan y se recubren con una capa entérica, y los núcleos con recubrimiento entérico en forma de película se secan hasta una humedad residual inferior o igual a 4,0% en peso, preferentemente inferior o igual a 3,0% en peso, en particular preferentemente inferior o igual a 2,5% en peso, para obtener pellets de AINE con recubrimiento entérico en forma de película, y los pellets de AINE con recubrimiento entérico en forma de una película se mezclan con los pellets de IBP (que eventualmente contienen AINE), en donde la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida es superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, situada más preferentemente en el intervalo de 70 a 140 rpm, y el tiempo de granulación es preferentemente inferior a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, en particular preferentemente inferior o igual a 8 minutos y más preferentemente de 5 a 8 minutos.

El procedimiento conforme a la invención tiene la ventaja de posibilitar la producción de preparados farmacéuticos que permiten la administración simultánea tanto de los IBP, por ej., omeprazol, como también de los AINE, por ej., diclofenaco. Además, preferentemente el AINE se encuentra por una parte en pellets con recubrimiento entérico, y por otra parte en pellets de AINE de liberación retardada. En el procedimiento para la producción de estos preparados farmacéuticos, una parte del AINE se elabora junto con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptado para formar núcleos que contienen AINE, los cuales se envuelven en una membrana de difusión con permeabilidad retardada para el AINE para obtener pellets de AINE de liberación retardada.

Eventualmente, los pellets de AINE de liberación retardada se secan hasta una humedad residual inferior o igual a 2% en peso, preferentemente inferior o igual a 1,5% en peso, y en particular preferentemente inferior o igual a 1,0% en peso. Los pellets de AINE de liberación retardada eventualmente secados se mezclan a continuación con los pellets de IBP, y eventualmente con los pellets de AINE entéricos.

El AINE se selecciona preferentemente de entre diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam, meloxicam, ácido acetilsalicílico, celecoxib, parecoxib y etoricoxib. En el marco de la presente invención es particularmente preferible utilizar diclofenaco, en especial, diclofenaco sódico, como AINE.

En el procedimiento conforme a la invención la relación molar de AINE en los pellets entéricos en relación con los pellets de AINE de liberación retardada es de 0,1:1 a 1:1, preferentemente 0,5:1 a 1:1, y en especial, 0,5:1.

Según el procedimiento conforme a la invención es especialmente preferible que los pellets de IBP tengan, después de la producción, un contenido de agua inferior o igual a 1,0% en peso, preferentemente inferior o igual a 0,5% en peso.

El al menos un componente de carácter básico que se utiliza en el procedimiento conforme a la invención es especialmente carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, citrato de calcio, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, fosfato sódico, citrato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico y/o citrato potásico, preferentemente carbonato de magnesio.

El al menos un coadyuvante utilizado en el procedimiento conforme a la invención es preferentemente manitol, sorbitol, isomalt, sílice coloidal, celulosa microcristalina, dextrina, maltodextrina, almidón de maíz, sacarosa, lactosa y/o laurilsulfato sódico, preferentemente manitol y/o laurilsulfato sódico.

La capa intermedia inerte anteriormente descrita comprende en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y mezclas de los mismos, especialmente, hidroxipropilmetilcelulosa. La capa intermedia inerte puede contener también antiadherentes tales como talco.

La capa entérica se selecciona preferentemente de forma independiente de entre: copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmacrilato, ftalato-acetato de polivinilo, ftalato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, en especial, copolímero de ácido metacrílico- etilacrilato, tal como por ej., Eudragit L 30 D-55®. La capa entérica también puede contener plastificantes tales como polietilenglicol (por ej., PEG 6000) o citrato de trietilo, antiadherentes tales como talco y/o pigmento blanco tal como dióxido de titanio.

Las mezcladoras rápidas utilizadas en el procedimiento conforme a la invención son preferentemente las que se pueden adquirir de DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Alemania (por ej., Diosna P1200 o VAC 1200), Glatt Prozess Technology GmbH, Alemania (por ej., Glatt VG 1500 o TDG1500), L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH, Alemania, Collette / GEA Pharma Systems AG, Suiza (por ej., Collette Gral 1200), Zanchetta / I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A., Italia, Fielder-Aeromatic / GEA Pharma Systems AG, Suiza y Gebr. Lödige Maschinenbau GmbH, Alemania.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere con un preparado farmacéutico obtenible por un procedimiento conforme a la invención, en particular un preparado que contiene omeprazol como el IBP y diclofenaco, en particular diclofenaco sódico como el AINE. En este caso, es especialmente preferible que el diclofenaco se encuentre presente tanto en forma de pellets con capa entérica como también en forma de pellets de liberación retardada. También es particularmente ventajoso que las proporciones en peso de omeprazol:diclofenaco sódico (con recubrimiento entérico) : diclofenaco sódico (con liberación retardada) sean 1,0 : 1,0-3,0 : 1,5-5,0, en particular 1,0 : 1,25-2,5 : 2,5-5,0, preferentemente 1,0 : 1,25 : 2,5 ó 1,0 : 2,5 : 5,0; en particular preferentemente 1,0 : 1,25 : 2,5.

En una forma de realización especialmente ventajosa, la presente invención proporciona un preparado farmacéutico, obtenible según el procedimiento conforme a la invención, en el que los pellets tienen una velocidad de liberación que, medida *in vitro* en un aparato de disolución de cesta o paleta según la Farmacopea Europea Versión 6 en tampón fosfato con 900 ml (o 1000 ml) de disolvente, a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerde con el siguiente perfil de disolución: al cabo de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se libera 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP.

En otra forma de realización particularmente ventajosa, la presente invención proporciona un preparado farmacéutico, obtenible según el procedimiento conforme a la invención, en el que los pellets tienen una velocidad de disolución que, medida *in vitro* en un aparato de disolución de cesta o paleta según la Farmacopea Europea Versión 6 en ácido clorhídrico, respectivamente tampón fosfato con 900 ml de disolvente a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerda con el siguiente perfil de disolución: (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del IBP total, e (ii) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, y al cabo de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP.

En otra forma de realización particularmente ventajosa, la presente invención proporciona un preparado farmacéutico, obtenible según el procedimiento conforme a la invención, en el que los pellets con capa entérica en forma de película tienen una velocidad de disolución que, medida *in vitro* en un aparato de disolución de cesta o paleta según la Farmacopea Europea Versión 6 en ácido clorhídrico, respectivamente tampón fosfato con 900 ml de disolvente a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerda con el siguiente perfil de disolución: (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos del AINE, y (ii) al cabo de un tiempo de medición de 1 h (tras la medición a las dos horas a pH 1,2 y/o como medición independiente) a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más del AINE.

En otra forma de realización particularmente ventajosa, la presente invención proporciona un preparado farmacéutico, obtenible según el procedimiento conforme a la invención, el cual, medido *in vitro* en un aparato de disolución de cesta o paleta según la Farmacopea Europea Versión 6 en ácido clorhídrico, respectivamente tampón fosfato con 900 ml de disolvente a 100 rpm y 37° C, esencialmente tiene la siguiente velocidad de disolución:

- (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del IBP total y 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del AINE total,
- (ii) al cabo de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP total, y
- (iii) al cabo de un tiempo de medición de 1 h a pH 6,8, se ha disuelto 40 a 70% del AINE total, y durante un período de medición adicional de 5 h a pH 6,8, se ha disuelto adicionalmente de 2,5 a 10% del AINE total por hora.

Las mediciones (ii) y (iii) anteriormente descritas a un pH de 6,8 pueden efectuarse a continuación de la medición (i) a pH 1,2, pero también sin la medición (i) previa a pH 1,2. La composición conforme a la invención, que comprende pellets de IBP y pellets de AINE, muestra preferentemente:

- (a) una liberación muy baja (es decir, 10% o menos, preferentemente 5% o menos) de los respectivos principios activos en un período de 120 minutos a un pH de 1,2;
- (b) una liberación muy rápida de IBP (superior a 80%, preferentemente superior a 90%) durante un corto período de tiempo (en 20 min o menos, en especial en 10 min o menos) a pH 6,8;
- (c) una liberación muy rápida de una parte del AINE (alrededor del 40 al 70%, especialmente alrededor del 50 al 60%) durante un corto período de tiempo (40 a 80 min, especialmente alrededor de 40 a 60 min) a pH 6,8, y una liberación retardada de una parte del AINE (alrededor del 20 al 60%, especialmente alrededor del 30 al 50%) después de la liberación rápida, durante un período de tiempo más prolongado (alrededor de 5 horas o más, preferentemente alrededor de 7 horas o más, en especial preferentemente alrededor de 12 horas o más), en donde particularmente es ventajosa una velocidad de disolución del AINE de 2,5%/h a 10%/h, preferentemente de 4%/h a 8%/h durante este período de tiempo más prolongado.

Se describe además un preparado farmacéutico que comprende pellets que contienen IBP y pellets que contienen AINE, en el cual:

los pellets que contienen IBP comprenden un núcleo que comprende IBP, al menos un componente de carácter básico y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está recubierto con una capa intermedia inerte y con una capa entérica en forma de película, y una parte de los pellets que contienen AINE comprenden un núcleo, que comprende el AINE y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está revestido con una capa entérica en forma de película, y otra parte de los pellets que contienen AINE comprenden un núcleo, que comprende el AINE y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está envuelto en una membrana difusora con permeabilidad retardada para el AINE, en donde:

el AINE se presenta en forma libre o en forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio, el preparado farmacéutico contiene 5 mg a 40 mg, preferentemente 10 mg a 30 mg, en especial 10 mg, 15 mg, 20 mg o 30 mg de IBP, y 50 mg a 150 mg, preferentemente 50 mg, 75 mg o 150 mg, en especial 75 mg de AINE, el IBP se selecciona de entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, preferentemente de omeprazol, el AINE se selecciona de entre diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam, meloxicam, ácido acetilsalicílico, celecoxib, parecoxib y etoricoxib, preferentemente de diclofenaco, y el al menos un componente de carácter básico se selecciona independientemente del grupo formado por: carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, citrato de calcio, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, fosfato sódico, citrato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico y citrato potásico, y es preferentemente carbonato de magnesio.

Se describe, además, un preparado farmacéutico que comprende pellets que contienen IBP y pellets que contienen AINE, en el cual:

los pellets que contienen IBP comprenden un núcleo que comprende IBP, al menos un componente de carácter básico y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está recubierto con una capa intermedia inerte y con una capa entérica en forma de película, y

una parte de los pellets que contienen AINE comprenden un núcleo, que comprende el AINE y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está recubierto con una capa entérica en forma de película, y

5 otra parte de los pellets que contienen AINE comprenden un núcleo, que comprende el AINE y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo está envuelto en una membrana difusora con permeabilidad retardada para el AINE, en donde:

10 el preparado farmacéutico contiene 5 mg a 40 mg, preferentemente 10 mg a 30 mg, en especial 10 mg, 15 mg o 20 mg de IBP, y 50 mg a 150 mg, preferentemente 50 mg, 75 mg o 150 mg, en especial 75 mg de AINE, el IBP se presenta en forma de omeprazol y el AINE, en forma de diclofenaco o diclofenaco sódico, y el al menos un componente de carácter básico es carbonato de magnesio.

15 Los preparados farmacéuticos conformes a la invención, que contienen tanto IBP como también AINE, en los que el IBP es de liberación rápida y el AINE es parcialmente de liberación rápida y parcialmente de liberación retardada, presentan la ventaja que (i) se produce un rápido inicio de acción del AINE, (ii) se mantiene el nivel necesario de AINE en la sangre durante un espacio de tiempo de varias horas y (iii) los efectos secundarios del AINE, que pueden presentarse especialmente en la administración a largo plazo, tales como problemas gástricos e intestinales que puede ser causados por una inhibición de COX-1 presente en la mucosa gástrica, se reducen o evitan por completo mediante la administración simultánea de un IBP. Esto fomenta, además, el cumplimiento del tratamiento, puesto que no es necesario tomar dos o tres medicamentos diferentes. Por ello aumenta, además, la seguridad de su administración.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la producción y caracterización del procedimiento conforme a la invención y su utilización para la producción de los preparados farmacéuticos. Si bien estos ejemplos describen formas de realización especiales de la invención, sólo sirven para ilustrar la invención y no se debe considerar de modo alguno limitativos de la invención. Como es conocido por el experto en la materia, se pueden efectuar numerosas modificaciones sin salirse del marco de protección de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas de esta patente.

#### Ejemplos

Cabe destacar que los datos porcentuales, a menos que se indique de otro modo, se refieren a porcentajes en peso (% en peso).

35 La humedad residual (contenido de agua) de los núcleos recubiertos con capa entérica en forma de película o de liberación retardada (pellets de IBP o pellets de AINE) se determinó después del secado mediante la titulación de Karl Fischer conforme a la Farmacopea Europea, Versión 6, (por ej., con un instrumento Methrom KF Titrino 701) utilizando reactivos Hydranal.

40 La merma por secado se midió con un analizador de humedad halógeno, por ej., Mettler Toledo HR73, a 85° C durante 10 min.

Ejemplo 1: Ensayos de titulación en núcleos de pellets de omeprazol con diversos componentes de carácter básico

45 Para optimizar el núcleo del pelet se incorporaron diversos componentes de carácter básico a recetas exentas de un principio activo, que comprendían manitol, hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato sódico, que fueron titulados a continuación con HCl 0,1 N. Para esto, se utilizaron diversas cantidades de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MgCO<sub>3</sub> y meglumina.

50 El objeto de las investigaciones era seleccionar una base con buena acción tamponadora para el núcleo del pelet para evitar la degradación del omeprazol al incorporar pequeñas cantidades de ácido durante el paso por el estómago (o durante la prueba de resistencia al jugo gástrico). Además, después de abrirse el polímero entérico debería presentarse un pH levemente alcalino para evitar la posible degradación del principio activo *in vivo*.

55 Para Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> se investigó un intervalo de 0,5-1,0 g. Se renunció a cantidades más elevadas puesto que el Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> tiene propiedades higroscópicas que pueden tener un efecto adverso sobre la estabilidad del omeprazol. Para MgCO<sub>3</sub> (obtenible, por ej., de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania o de Magnesia, Lüneburg, Alemania) se investigó un intervalo de 1 g a 10 g, y para la meglumina (N-metil-D-glucamina), de 1 g a 5 g (en cada caso, relativo a 79 g de núcleos de pellets sin principio activo).

Para fines comparativos, también se incluyó en la serie de pruebas una receta sin base en el núcleo en bolita.

60 Los resultados, detallados en las Tablas 1a y 1b, pueden resumirse de la siguiente manera:

- La receta sin base no muestra ninguna acción tamponadora; el pH después de la suspensión en agua está dentro de la zona de pH ligeramente ácido (aprox. pH 6,1) después de agitar durante unos 15 min.
- La adición de MgCO<sub>3</sub> a la mezcla de coadyuvantes provoca un aumento del valor del pH a aproximadamente 9,5 a 10 después de la suspensión en agua. Si bien los valores de pH de las recetas con 1 g a 10 g de MgCO<sub>3</sub> en agua sólo difieren ligeramente, puede observarse un claro aumento de la acción



5

tamponadora con una mayor cantidad de base. Se pueden neutralizar cantidades de ácido claramente más elevadas antes de que se produzca una reducción del valor del pH.

- La adición de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> a la mezcla de coadyuvantes produce igualmente la alcalinización de la suspensión. A aproximadamente pH 8,0-8,5, los valores son algo inferiores que con MgCO<sub>3</sub>, y la acción tamponadora también es mucho menos acusada.

- La meglumina muestra un comportamiento similar al de MgCO<sub>3</sub>, con valores de pH de la suspensión acuosa de aprox. pH 10 y acción tamponadora comparable.

Tabla 1a. Acción tamponadora de las diferentes bases

Coadyuvante	Sin base		Recetas con MgCO <sub>3</sub>											
	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]
Manitol	78,00	98,7	77,00	97,5	73,00	92,4	68,00	86,1	68,00	86,1	68,00	86,1	68,00	86,1
MgCO <sub>3</sub> pesado	-	-	1,00	1,27	5,00	6,3	10,00	12,7	-	-	-	-	-	-
MgCO <sub>3</sub> ligero	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidroxipropilcelulosa	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63
Lauril sulfato sódico	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63
Suma de coadyuvantes	79,00	100	79,00	100	79,00	100	79,00	100	79,00	100	79,00	100	79,00	100
pH (suspensión al 10%)	6,12		9,69		9,58		9,87		9,87		9,87		9,87	
Consumo de HCl 0,1N hasta aprox. pH 8,0	0		aprox., 2,5 ml		10 ml		> 10 ml		> 10 ml		> 10 ml		> 10 ml	
Consumo de HCl 0,1N hasta aprox. pH 7,0	0		< 5 ml		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	
n.d.: no determinado														

Tabla 1b. Acción tamponadora de las diferentes bases

Coadyuvante	Recetas con Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>				Recetas con meglumina			
	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]	cantidad [g]	cantidad [% en p]
Manitol	77,50	98,1	77,00	97,5	77,00	97,5	77,00	97,5
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> × 2H <sub>2</sub> O	0,50	0,63	1,00	1,27	-	-	-	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (anhidro)	-	-	-	-	1,00	1,27	-	-
Meglumina	-	-	-	-	-	-	1,00	1,27
Hidroxipropilcelulosa	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63
Lauril sulfato sódico	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63	0,50	0,63
Suma de coadyuvantes	79,00	100	79,00	100	79,00	100	79,00	100
pH (suspensión al 10%)	8,19		8,34		8,34		9,85	
Consumo de HCl 0,1N hasta aprox. pH 8,0	< 0,03 ml		0,04 ml		0,03 ml		2,4 ml	
Consumo de HCl 0,1N hasta aprox. pH 7,0	0,25 ml		0,46 ml		0,54 ml		2,6 ml	
							10,06	
							12 ml	
							12,4 ml	

Ejemplo 2. Rendimiento de pellets de omeprazol en función de las condiciones / escala de producción

5 Se investigó el efecto de diversos parámetros en la producción de los núcleos de los pellets (cantidad de isopropanol (agente de granulación) añadida, tiempo de granulación, velocidad de la mezcladora) sobre el rendimiento de pellets a escala de producción (cantidad total de sólidos en un lote de 300 kg).

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Lote	Cantidad de agente de granulación (isopropanol) (kg)	Tiempo de granulación (min)	Mezcladora (rpm)	Rendimiento de pellets de 700-1250 µm (kg)
A	50-53	25-30	40	10-20
B	50-53	17-19	40	50-60
C	56-59	10-15	50	65-75
D	56-59	10-15	60	80-90
E	62-65	9-10	65	120-140
F	62-65	5-8	70-80	170-200

10 Se puede apreciar que el rendimiento de los pellets en el intervalo especialmente importante de 700-1250 µm se puede aumentar notablemente si se acorta el tiempo de granulación a menos de 20 minutos (en especial a un tiempo inferior o igual a 8 minutos), mediante el aumento del agente de granulación, y mediante el aumento de la velocidad de la mezcladora durante la granulación a un valor superior o igual a 50 rpm, en especial a un valor superior o igual a 65 rpm.

15 Ejemplo 3. Ejemplos de producción para pellets de omeprazol  
Se pueden preparar recetas con diferentes proporciones de principio activo y coadyuvantes según el procedimiento descrito. La siguiente Tabla 2 aporta ejemplos de distintas recetas en función de la composición del núcleo del pelet, de la capa protectora y de la capa entérica. Los ejemplos de receta descritos se refieren a tamaños de lote de 1 kg de núcleos de pellets.

Tabla 2. Ejemplos de receta para pellets de omeprazol

Ejemplo de receta	1	2	3	4	5
<b>Núcleo del pelet</b>					
Omeprazol	100	180	180	360	540
Manitol	874	760	755	515	330
Carbonato de magnesio	20	50	50	100	100
Hidroxipropilcelulosa	1	5	5	5	10
Lauril sulfato sódico	5	5	10	20	20
<b>Capa intermedia</b>					
Hidroxipropilcelulosa (6cP)	3,12	3,12	4,35	4,35	4,35
Carbonato de magnesio	4,87	4,87	---	---	---
Talco	3,12	3,12	4,35	4,35	4,35
<b>Capa entérica</b>					
Eudragit L30-D55 (sólido)	35,01	35,01	31,06	24,15	31,06
NaOH para ajustar el pH a pH 5,2	q.s.	q.s	---	q.s	---
Talco	7,00	7,00	12,42	9,66	12,42
PEG 6000	3,50	3,50	---	2,42	---
Citrato de trietilo	---	---	3,11	---	3,11
Dióxido de titanio	2,10	2,10	---	2,10	---

25 Una vez pesados, los componentes del núcleo del pelet se transfieren a una mezcladora rápida para uso farmacéutico y se mezclan. Bajo continua mezcladura /granulación se agrega isopropanol a la mezcla en polvo en la mezcladora hasta obtener pellets de la calidad deseada (esfericidad, diámetro aprox. de 1 mm). El tiempo de mezcladura es de 1 a 10 min, generalmente de 5 a 8 min, para conseguir una calidad y un rendimiento adecuados.

30 Los pellets humedecidas con isopropanol se secan a continuación en un secador con una temperatura del aire de entrada de aprox. 50-70° C durante aprox. 30-60 min, hasta obtener una merma por secado inferior a 1% en peso, preferentemente inferior a 0,3% en peso. Los pellets con el diámetro deseado inferior a 2 mm, en especial los que tienen un diámetro de 700 a 1250 µm, se separan a continuación por un tamiz.

5 A continuación, los pellets, en un lecho fluidizado, se revisten (en forma de película) con la suspensión acuosa de la capa intermedia (producida mediante técnicas farmacéuticas habituales) y, después de un paso de secado intermedio, con la suspensión acuosa de la capa entérica (producida mediante técnicas farmacéuticas habituales) bajo condiciones adecuadas, y después se secan hasta alcanzar una humedad residual (contenido de agua) inferior o igual a 1,5% en peso, preferentemente inferior o igual a 1% en peso.

Los pellets con recubrimiento entérico en forma de película se tamizan a continuación y se envasan en cápsulas de gelatina dura.

10 Ejemplo 4. Liberación y estabilidad de los pellets de omeprazol

Núcleos de los pellets

15 La velocidad de disolución del omeprazol a partir de los núcleos de pellets puros se midió utilizando un aparato de agitación de paleta conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, a 100 rpm y 37° C, en tampón fosfato con 900 ml de disolvente y un pH de 6,8. El omeprazol disuelto (o liberado) se determinó utilizando un aparato para medir la liberación, de la firma Distec (Premiere 5100 – Sistema de Disolución con sistema de UV en línea Agilent 8453) con medición de la absorción de UV en línea a 301 nm y corrección de fondo a 345 nm utilizando cubetas de cuarzo con un espesor de capa de 5 mm a 10 mm. La velocidad de disolución del omeprazol para los ejemplos de receta 3 y 4 se muestra de forma gráfica en la Figura 1.

20 Como puede verse en esta figura, los núcleos de los pellets se desintegran rápidamente y liberan el principio activo muy rápidamente en la prueba de liberación, es decir en el espacio de tiempo de 10 min se disuelve más del 95% del omeprazol.

25 Para determinar la estabilidad de los núcleos de los pellets, se almacenaron núcleos de pellets preparados conforme al ejemplo de receta 3, bajo condiciones de estrés, y a continuación se examinó la velocidad de disolución del omeprazol según se describió anteriormente.

30 Se aplicaron las siguientes condiciones de estrés:

- Receta 3                      Ejemplo de receta 3, sin tratamiento
- W02/40 40° C, 75% de humedad del aire, recipiente de vidrio abierto, 2 semanas
- W02/60 60° C, recipiente de vidrio cerrado, 2 semanas
- M01/25 25° C, 60% de humedad del aire, recipiente de vidrio abierto, 1 mes
- 35 M01/40 40° C, 75% de humedad del aire, recipiente de vidrio abierto, 1 mes
- W02/40 PE                  40° C, 75% de humedad del aire, frasco de PE cerrado y agente de secado (gel de sílice), 2 semanas
- M03/25 25° C, 60% de humedad del aire, recipiente de vidrio abierto, 3 meses

40 Las velocidades de disolución se indican en la Tabla 3 y se ilustran de forma gráfica en la Figura 2.

Tabla 3. Velocidad de disolución del ejemplo de receta 3

Tiempo (min)	Liberación (%)						
	Receta 3	W02/40	W02/60	M01/25	M01/40	M01/40 PE	M03/25
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	84,6	82,5	84,4	81,7	77,1	81,5	82,0
4	96,2	94,0	94,9	95,5	92,4	96,4	94,5
6	98,5	96,3	97,0	98,5	96,0	98,9	97,1
8	99,0	97,9	98,0	99,5	97,9	100,0	98,2
10	99,1	99,0	99,0	100,0	98,0	100,3	98,7
15	99,3	100,3	100,1	100,2	99,3	100,5	99,0
20	99,2	100,8	100,7	100,4	100,0	100,5	98,9
30	99,3	101,1	100,7	100,4	100,1	100,4	98,3

45 Como se puede ver a partir de estas investigaciones, los núcleos de los pellets preparados conforme al ejemplo de la receta 3 tienen excelente estabilidad, e incluso tras su almacenamiento bajo condiciones de estrés liberan por completo el principio activo muy rápidamente en un tiempo de 10 min. Esta excelente estabilidad podría deberse a la estructura química y la baja humedad residual de los núcleos de los pellets.

50 Comparación

Con objeto de determinar la influencia de los componentes utilizados en los núcleos de los pellets sobre la estabilidad de los pellets, se prepararon recetas comparativas conforme al estado de la técnica. La composición de los núcleos de los pellets para el ejemplo de receta comparativa V1 se seleccionó conforme a la solicitud de patente europea EP-A-0 247 983. Esta difiere esencialmente de los ejemplos de receta 1 a 5 anteriormente citados,

especialmente en el componente de carácter básico utilizado: hidrógenofosfato disódico en lugar de carbonato de magnesio. Los núcleos de los pellets conformes al ejemplo de receta comparativa V1 se recubrieron en forma de película con una capa protectora y una capa entérica bajo condiciones de proceso similares a las de los ejemplos de receta 1 a 5. La composición se indica en la Tabla 4 siguiente. El ejemplo de receta indicado se refiere a un tamaño del lote de partida de 1 kg de núcleos de pellets.

Tabla 4. Ejemplo de receta comparativa de pellets de omeprazol

<b>Ejemplo de receta</b>	V 1
<b>Núcleo del pelet</b>	
Omeprazol	100
Manitol	790
Lactosa anhidra	40
Celulosa microcristalina	20
Hidrógenofosfato disódico, dihidrato	10
Hidroxipropilcelulosa	30
Lauril sulfato sódico	10
<b>Capa intermedia</b>	
Hidroxipropilcelulosa (6cP)	4,35
Talco	4,35
<b>Capa entérica</b>	
Eudragit L30-D55 (sólido)	24,15
NaOH para ajustar el pH a pH 5,2	q.s.
Talco	9,66
PEG 6000	--
Citrato de trietilo	2,42
Dióxido de titanio	2,10

- 10 Los ejemplos de receta 2 y 3 y la receta comparativa V1 se utilizaron para llenar cápsulas de gelatina dura con cantidades de pellets correspondientes a 20 mg de omeprazol, que se almacenaron durante 2 semanas para las pruebas de estabilidad bajo condiciones de estrés. El almacenamiento tuvo lugar en recipiente abierto a 40° C / 75% de humedad relativa (hr) y frasco de vidrio cerrado con tapa a rosca, a 60° C. A continuación, se investigó la cantidad total de impurezas en los pellets mediante HPLC en comparación con el valor inicial. Los resultados obtenidos se representan en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5. Examen de estabilidad comparativa de los pellets de omeprazol

<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Cantidad total de impurezas (% de superficie)</b>		
	Ejemplo de receta 2	Ejemplo de receta 3	Ejemplo comparativo V1
Inicio	0,10	0,10	0,06
2 semanas abierto 40° C/75% h.r.	0,45	0,37	6,01
2 semanas en frasco de vidrio cerrado, 60° C	0,47	0,51	1,85

- 20 Como se desprende de esta tabla, los ejemplos de las recetas 2 y 3 que contienen carbonato de magnesio son mucho más estables que el ejemplo V1, en el que se usó dihidrógenofosfato sódico.

Pellets entéricos lacados (con recubrimiento en forma de película)

- 25 Puesto que el omeprazol no es estable en medio ácido, se aplicaron diversas cantidades de capa entérica (Eudragit L30-D55) sobre los núcleos de los pellets conforme al ejemplo de la receta 3 y se examinó la estabilidad de los núcleos recubiertos de la siguiente manera.

- 30 Con objeto de determinar la resistencia al jugo gástrico, los núcleos con recubrimiento en forma de película (lacados) que contienen omeprazol se expusieron por dos horas a 500 ml de disolvente a pH 1,2 (ácido clorhídrico como medio) respectivamente pH 4,5 (tampón de acetato sódico) utilizando un aparato de paleta conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, a 100 rpm y 37° C. A continuación se decantó el medio de liberación, se aislaron los núcleos y se determinó la cantidad de omeprazol intacto mediante cromatografía en fase líquida de alta presión con medición de la absorción de UV a 280 nm. La relación porcentual entre el contenido de omeprazol después de la prueba de liberación durante dos horas y el contenido de omeprazol previo a la prueba de liberación se señala como la resistencia al jugo gástrico (%). Los resultados se indican en la Tabla 6.

Tabla 6. Estabilidad de los núcleos de omeprazol con recubrimiento entérico

Aplicación de laca entérica (%) <sup>*</sup>	Resistencia al jugo gástrico (%)	
	pH 1,2	pH 4,5
10,0	< 50	< 50
15,0	72	< 50
20,0	97	91
25,0	96	93
27,5	97	97
30,0	100	100

<sup>\*</sup>Laca entérica aplicada (%): relación en peso de la capa entérica (laca) respecto al peso total (núcleo, capa intermedia y capa entérica)

5 Se puede apreciar que para conseguir la resistencia al jugo gástrico deseada, es necesaria la aplicación de espesores de 20% o más, preferentemente 25% o más a la capa de laca entérica, incluso para conseguir también una resistencia al jugo gástrico similar a los dos niveles de pH utilizados. Los espesores de al menos 20% prácticamente no liberan el principio activo y protegen el principio activo del ataque químico del medio ácido.

10 A continuación se modificó el pH del medio de disolución por adición de 400 ml de solución tampón fosfato con concentración adecuada para conseguir un pH 6,8 (que refleja el medio de pH neutro del intestino). Como puede verse en la Figura 3a y la Figura 3b, a pH 6,8, con la aplicación del revestimiento de laca de al menos 25%, el principio activo se libera en más de un 80% en un tiempo de 10 min y en más del 90% en un tiempo de 20 min. Durante la prueba de resistencia al jugo gástrico, el pH sólo ejerce un leve efecto sobre la velocidad de disolución.

15 Ejemplo de referencia 5. Ejemplos para la producción de pellets de diclofenaco  
La siguiente Tabla 7 aporta ejemplos de receta referidos a la composición de núcleos de pellets que contienen diclofenaco recubiertos con una capa entérica, respectivamente con una capa de liberación retardada. Los ejemplos de receta se refieren a tamaños de lote de 1 kg de núcleos de pellets.

20

Tabla 7. Ejemplos de receta de pellets de diclofenaco

Ejemplo de receta	6	7
<b>Núcleo de pelet</b>		
Diclofenaco sódico	500	500
Celulosa microcristalina	440	440
Polivinilpirrolidona	40	40
Sílice coloidal	20	20
<b>Capa entérica</b>		
Eudragit L30-D55 (sólido)	200	--
NaOH para ajustar el pH a pH 5,2	q.s.	--
Propilenglicol	20	--
Talco	100	--
<b>Capa de liberación retardada</b>		
Eudragit RS100	--	40
Eudragit RL100	--	8.0
Citrato de trietilo	--	4.8
Talco	--	36

25 Una vez pesados, los componentes del núcleo del pelet, se transfieren a una mezcladora rápida para uso farmacéutico y se mezclan. Bajo continua mezcladura /granulación se agrega isopropanol a la mezcla en polvo en la mezcladora hasta obtener pellets de la calidad deseada (esfericidad, diámetro aprox. de 1 mm). El tiempo de mezcladura es de 1 a 10 min, generalmente de 5 a 8 min, para conseguir una calidad y un rendimiento adecuados.

30 Los pellets humedecidas con isopropanol se secan a continuación en un secador con una temperatura del aire de entrada de aprox. 50-70° C durante aprox. 30-60 min, hasta obtener una merma por el secado inferior a 2% en peso, aún mejor inferior a 1,0% en peso. Los pellets con el diámetro deseado inferior a 2 mm, en especial los que tienen un diámetro de 700 a 1250 µm, se separan a continuación por un tamiz.

35 Para el lacado entérico, los pellets se revisten a continuación (se recubren en forma de película) en un lecho fluidizado bajo las condiciones de proceso ya descritas con la suspensión acuosa del polímero entérico, en la que se

disuelve propilenglicol y se suspende talco (preparados conforme a técnicas farmacéuticas habituales), y a continuación se secan hasta una humedad residual (contenido de agua) inferior o igual a 4,0% en peso, preferentemente inferior o igual a 3,0% en peso, y en especial preferentemente inferior o igual a 2,5% en peso.

5 Para el revestimiento de liberación retardada, los pellets se revisten (se recubren en forma de película) en un lecho fluidizado bajo las condiciones de proceso ya descritas con una solución orgánica (isopropanol/acetona) del polímero de liberación retardada, en la que se disuelve citrato de trietilo y se suspende talco (preparados siguiendo técnicas farmacéuticas habituales), y a continuación se secan hasta conseguir una humedad residual (contenido de agua) inferior o igual a 2% en peso, preferentemente inferior o igual a 1,5% en peso, y en especial preferentemente inferior o igual a 1,0% en peso.

Los pellets recubiertos se tamizan a continuación, se mezclan y se envasan en cápsulas de gelatina dura.

15 Ejemplo de referencia 6. Liberación de los pellets de diclofenaco

Curvas de liberación de los pellets de diclofenaco

Las velocidades de disolución de los pellets de diclofenaco de los ejemplos de receta 6 y 7 y de la mezcla de ambas se examinaron con diversos valores de pH. Se examinaron para ello pellets con película entérica con 25 mg de diclofenaco sódico, pellets revestidas con laca de liberación retardada que contenían 50 mg de diclofenaco sódico, así como una combinación de pellets con capa entérica que contenían 25 mg de diclofenaco sódico y pellets revestidos con laca de liberación retardada, que contenían 50 mg de diclofenaco sódico.

25 Se utilizó un aparato con cesta rotativa conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, con 1000 ml de disolvente a 100 rpm y 37° C. Al cabo de 2 horas de la prueba de liberación con ácido clorhídrico como medio (pH 1,2), el medio de liberación se reemplazó por un tampón fosfato (pH 6,8) y la velocidad de disolución se investigó durante otras 6 horas. El diclofenaco disuelto se determinó mediante absorción de UV a 281 nm.

Las velocidades de disolución se indican en la Tabla 8, Tabla 9 y la Tabla 10 y se muestran de forma gráfica en la Figura 4, Figura 5 y Figura 6.

30 Tabla 8. Velocidades de disolución del ejemplo de receta 6

	pH 1,2	pH 1,2	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
Tiempo (min)	0	120	130	140	165
Liberación (%)	0	2	69	88	100

35 Tabla 9. Velocidades de disolución del ejemplo de receta 7

	pH 1,2	pH 1,2	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
Tiempo (min)	0	120	180	240	480
Liberación (%)	0	2	35	50	85

Tabla 10. Velocidades de disolución de la mezcla de los ejemplos de receta 6 y 7

	pH 1,2	pH 1,2	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
Tiempo (min)	0	120	180	240	480
Liberación (%)	0	2	57	67	90

40 Importancia farmacológica del perfil de liberación

A partir de las curvas de liberación se puede deducir la siguiente información:

- 45
- A pH 1,2 prácticamente no se produce liberación alguna de diclofenaco sódico
  - Después de modificar el pH a pH 6,8 se produce una completa liberación del diclofenaco de los pellets con recubrimiento entérico dentro de un tiempo de 45 min

- Después de modificar el pH a pH 6,8, tiene lugar la liberación de los pellets con capa de liberación retardada, de forma continua durante un tiempo superior a 6 horas
- Después de modificar el pH a pH 6,8, la mezcla de pellets muestra la suma de las liberaciones de diclofenaco sódico previamente mencionadas, con la ventaja de una liberación rápida de la parte entérica (dosis inicial) y la liberación lenta de la parte con liberación retardada (dosis continua) durante un tiempo de 6 horas o más.

Por ello se asegura, *in vivo*, un rápido inicio del efecto (a través de la dosis inicial de la parte entérica) y el mantenimiento de niveles adecuados en la sangre durante un tiempo más prolongado (a través de la parte con liberación retardada), lo que es especialmente ventajoso farmacológicamente, especialmente para el tratamiento de afecciones reumatoideas.

Ejemplo 7. Preparado farmacéutico que contiene una combinación de pellets de omeprazol y pellets de diclofenaco

Se llenó una cápsula de gelatina dura con pellets de omeprazol con capa entérica en forma de película conforme a la invención (contenido total: 20 mg de omeprazol), pellets de diclofenaco sódico con capa entérica en forma de película (contenido total: 25 mg de diclofenaco sódico) y pellets de diclofenaco sódico de liberación retardada (contenido total: 50 mg de diclofenaco sódico) para obtener un compuesto farmacéutico que contiene una combinación de ambos principios activos. Los pellets de omeprazol con capa entérica en forma de película se prepararon conforme al Ejemplo 3 (ejemplo de receta 3). Los pellets de diclofenaco sódico con capa entérica y de liberación retardada se prepararon conforme al Ejemplo 5 (ejemplos de receta 6 y 7 respectivamente).

A continuación se examinó la liberación de los principios activos a distintos valores de pH. Se empleó un aparato con cesta rotativa conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, con 900 ml de disolvente a 100 rpm y 37° C. Al cabo de 2 horas de la prueba de liberación utilizando ácido clorhídrico como medio (pH 1,2) tuvo lugar el cambio del medio de liberación por un tampón fosfato (pH 6,8) y se observó la velocidad de disolución durante otras 6 horas. Ambos principios activos se determinaron después de su separación por cromatografía en fase líquida de alta presión mediante la absorción de UV a 280 nm. El omeprazol liberado al cabo de 2 horas se obtuvo indirectamente mediante la determinación del contenido residual de omeprazol de los pellets aislados en una prueba paralela de resistencia al jugo gástrico utilizando condiciones de ensayo idénticas (pH 1,2 durante 2 horas). Las velocidades de disolución se indican en Tabla 11 y se muestran en forma gráfica en la Figura 7.

Tabla 11. Velocidad de disolución del preparado combinado

	pH 1,2	pH 1,2	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
Tiempo (min)	0	120	165	240	480
Liberación de omeprazol (%)	0	1*	90	No determinado	No determinado
Liberación de diclofenaco (%)	0	2	57	74	89

\* Dato referido al contenido residual de omeprazol en las pruebas de resistencia al jugo gástrico bajo condiciones de ensayo idénticas (pH 1,2 durante 2 horas)

Ejemplo 8. Pellets con capa entérica en forma de película, que contienen una combinación de omeprazol y diclofenaco

También se pueden preparar pellets con recubrimiento entérico en forma de película que contienen una combinación de omeprazol y diclofenaco sódico en diversas proporciones conforme al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. La siguiente Tabla 12 indica ejemplos de receta referentes a la composición del núcleo del pellet, la capa protectora y la capa entérica. Los ejemplos de receta indicados se refieren a tamaños de lote de 1 kg de núcleos de pellets.



Tabla 12. Ejemplos de recetas de pellets con capa entérica en forma de película que contienen omeprazol y diclofenaco

<b>Ejemplo de receta</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Núcleo del pelet</b>			
Omeprazol	250	180	90
Diclofenaco sódico	250	225	270
Manitol	430	520	560
Carbonato de magnesio	50	50	50
Hidroxipropilcelulosa	10	15	25
Lauril sulfato sódico	10	10	5
<b>Capa intermedia</b>			
Hidroxipropilcelulosa (6cP)	4,35	4,35	3,12
Carbonato de magnesio	--	--	4,87
Talco	4,35	4,35	3,12
<b>Capa entérica</b>			
Eudragit L30-D55 (sólido)	31,06	31,06	35,01
NaOH para ajustar el pH a pH 5,2	--	--	q.s.
Talco	12,42	12,42	7,00
PEG 6000	--	--	3,50
Citrato de trietilo	3,11	3,11	--
Dióxido de titanio	--	--	2,10

- 5 Los pellets con capa entérica en forma de película obtenidos según el procedimiento de producción conforme a la invención se tamizan y se envasan en cápsulas de gelatina dura. A continuación, los pellets con capa entérica se envasan en cápsulas de gelatina dura en una dosis de 20 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco sódico, así como en una dosis de 10 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco sódico.
- 10 La liberación de los principios activos de las formas de presentación conforme a los ejemplos de receta 9 y 10 se examinó a diversos valores de pH, análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (aparato con cesta rotativa, 900 ml, 100 rpm, 37° C). Al cabo de 2 horas de pruebas de liberación, tuvo lugar el cambio de medio de pH 1,2 a pH 6,8, continuándose la medición de la velocidad de disolución durante otros 45 minutos. Ambos principios activos se determinaron a través del análisis descrito en el Ejemplo 7.
- 15 Las velocidades de disolución se indican en la Tabla 13 y la Tabla 14, y se muestran en forma gráfica en la Figura 8 y la Figura 9.
- 20 Tabla 13. Velocidad de disolución de un preparado combinado que comprende 20 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco sódico

	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 1,2</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>pH 6,8</b>	<b>pH 6,8</b>
Tiempo (min)	0	120	135	150	165
Liberación de Omeprazol (%)	0	1*	91	98	97
Liberación de Diclofenaco (%)	0	2	85	96	97

\* Dato referido al contenido residual de omeprazol en la prueba de resistencia al jugo gástrico bajo idénticas condiciones de ensayo (pH 1,2 durante 2 horas)

Tabla 14. Velocidad de disolución de un preparado combinado que comprende 10 mg de omeprazol y 25 mg de diclofenaco sódico

	pH 1,2	pH 1,2	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
Tiempo (min)	0	120	135	150	165
Liberación de Omeprazol (%)	0	2*	93	97	97
Liberación de Diclofenaco (%)	0	2	82	91	92
* Dato referido al contenido residual de omeprazol en la prueba de resistencia al jugo gástrico bajo idénticas condiciones de ensayo (pH 1,2 durante 2 horas)					

- 5 La liberación de ambos principios activos tuvo lugar después del cambio del pH muy rápidamente y por completo.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico que contiene un IBP (inhibidor de la bomba de protones) en forma de gránulos esféricos (pellets), y que comprende los siguientes pasos:
- 10 (a) granulación del IBP, al menos de un componente de carácter básico, al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, y al menos un alcohol, preferentemente etanol y/o isopropanol, en especial isopropanol, utilizando una mezcladora rápida, para la obtención de núcleos que contienen IBP,
- 15 (b) secado de los núcleos,
- (c) recubrimiento de los núcleos secos con una capa intermedia inerte,
- (d) recubrimiento de los núcleos revestidos con una capa entérica en forma de película, y
- (e) secado de los núcleos recubiertos con la película entérica hasta una humedad residual inferior o igual a 1,5% en peso, preferentemente inferior o igual a 1% en peso, para la obtención de pellets de IBP,
- siendo la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, se sitúa aún más preferentemente en el intervalo de 70 a 140 rpm, el tiempo de granulación preferentemente inferior a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, en particular preferentemente inferior o igual a 8 minutos y más preferentemente de 5 a 8 minutos, y la granulación (a) se realiza preferentemente en ausencia de agua.
- 20 2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el IBP se selecciona de entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, preferentemente omeprazol.
- 25 3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1 ó 2, en el que el preparado farmacéutico contiene, además, un AINE (antiinflamatorio no esteroideo) en forma de pellets, en el cual una parte del AINE
- 30 (i) en la forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio, se granula junto con el IBP, se seca, se reviste, se recubre con una capa entérica en forma de película y se vuelve a secar según los pasos (a) a (e), y/o
- 35 ii) en estado libre o en la forma de una sal, por ejemplo como sal de sodio, se granula independientemente del IBP junto con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un alcohol, preferentemente etanol y/o isopropanol, en especial isopropanol, utilizando una mezcladora rápida, para la obtención de núcleos que contienen AINE, los núcleos se secan, se recubren con una capa entérica en forma de película y los núcleos revestidos con una capa entérica se secan hasta una humedad residual inferior o igual a 4,0% en peso, preferentemente inferior o igual a 3,0% en peso, y en especial preferentemente inferior o igual a 2,5% en peso, para la obtención de pellets de AINE con capa entérica, y mezcla de los pellets entéricos con pellets de IBP, en el que la velocidad de la paleta de la mezcladora rápida es superior o igual a 50 rpm, preferentemente superior o igual a 65 rpm, y aún más preferentemente está situada en el intervalo de 70 a 140 rpm, el tiempo de granulación es preferentemente inferior a 20 minutos, más preferentemente inferior o igual a 10 minutos, en especial preferentemente inferior o igual a 8 minutos y más preferentemente de 5 a 8 minutos, y la granulación preferentemente se realiza en ausencia de agua.
- 40 4. Procedimiento conforme a la reivindicación 3, en el que otra parte del AINE se elabora junto con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para formar núcleos que contienen AINE, y éstos se recubren con una membrana difusora con permeabilidad retardada para el AINE para la obtención pellets de AINE de liberación retardada, y los pellets de AINE de liberación retardada eventualmente se secan hasta una humedad residual inferior o igual a 2% en peso, preferentemente inferior o igual a 1,5% en peso, en especial preferentemente inferior o igual a 1,0% en peso, y estas pellets de AINE de liberación retardada se mezclan con los pellets de IBP y eventualmente con los pellets de AINE con capa entérica.
- 45 50 5. Procedimiento conforme a la reivindicación 3 ó 4, en el que el AINE se selecciona de entre diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam, meloxicam, ácido acetilsalicílico, celecoxib, parecoxib y etoricoxib, preferentemente diclofenaco.
- 55 6. Procedimiento conforme a la reivindicación 4 ó 5, en el que la relación molar de AINE en los pellets con capa entérica, respecto del AINE en los pellets de liberación retardada, es de 0,1:1 a 1:1, y preferentemente de 0,5:1 a 1:1.
- 60 7. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los pellets de IBP después de la producción tienen un contenido de agua inferior o igual a 1,0% en peso, y preferentemente inferior o igual a 0,5% en peso.
- 65 8. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el al menos un componente de carácter básico se selecciona independientemente del grupo formado por: carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, citrato

de calcio, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, fosfato sódico, citrato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico y citrato potásico, preferentemente carbonato de magnesio.

5 9. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el al menos un coadyuvante se selecciona independientemente del grupo formado por: manitol, sorbitol, isomalt, sílice coloidal, celulosa microcristalina, dextrina, maltodextrina, almidón de maíz, sacarosa, lactosa y laurilsulfato sódico, y preferentemente de entre manitol y lauril sulfato sódico.

10 10. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa intermedia inerte comprende de o se selecciona independientemente de entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y combinaciones de los mismos, y en especial hidroxipropilmetilcelulosa.

15 11. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la capa entérica se selecciona independientemente de entre: copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, ftalato-acetato de polivinilo, ftalato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, en especial copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato.

20 12. Preparado farmacéutico obtenible por un procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los pellets están contenidos preferentemente en una cápsula de gelatina, y en especial, una cápsula de gelatina dura.

25 13. Preparado farmacéutico conforme a la reivindicación 12, en el que los pellets revestidos con capa entérica tienen una velocidad de disolución que, medida *in vitro* en un aparato de cesta o paleta conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, en tampón de fosfato con 900 ml de disolvente, a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerda con el siguiente perfil de disolución:

30 (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del IBP total, y  
(ii) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, y al cabo de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP.

35 14. Preparado farmacéutico conforme a la reivindicación 12 ó 13, en el que los pellets revestidos con capa entérica tienen una velocidad de disolución que, medida *in vitro* en un aparato de cesta o paleta conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, en ácido clorhídrico o tampón fosfato con 900 ml de disolvente, a 100 rpm y 37° C, esencialmente concuerda con el siguiente perfil de disolución:

40 (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos, del AINE, y  
(ii) al cabo de un tiempo de medición de 1 h a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más del AINE.

45 15. Preparado farmacéutico conforme a la reivindicación 12, 13 ó 14 que, medido *in vitro* en un aparato de cesta o paleta conforme a la Farmacopea Europea Versión 6, en ácido clorhídrico, o tampón de fosfato con 900 ml de disolvente, a 100 rpm y 37° C, esencialmente presenta la siguiente velocidad de disolución:

50 (i) al cabo de un tiempo de medición de 2 h a pH 1,2, se ha disuelto 10% o menos, preferentemente 5% o menos del IBP total y 10% o menos, preferentemente 5% o menos del AINE total,  
(ii) al cabo de un tiempo de medición de 10 min a pH 6,8, se ha disuelto 80% o más, preferentemente 90% o más del IBP total, y  
(iii) al cabo de un tiempo de medición de 1 h a pH 6,8, se ha disuelto 40 a 70% del AINE total, y durante un período adicional de 5 h de medición a pH 6,8, se ha disuelto otro 2,5 a 10% del AINE total por hora.

55 16. Preparado farmacéutico conforme a la reivindicación 12, 13, 14 ó 15, en el que el al menos un componente de carácter básico se selecciona independientemente del grupo formado por: carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de calcio, fosfato de calcio y citrato de calcio, preferentemente carbonato de magnesio.

60 17. Preparado farmacéutico conforme a la reivindicación 12, 13, 14, 15, 16 ó 17, para su utilización en el tratamiento de dolor e inflamación, en especial en el caso de reumatismo, contusiones, esguinces y artrosis, preferentemente en reumatismo.

Figura 1

Fig. 1

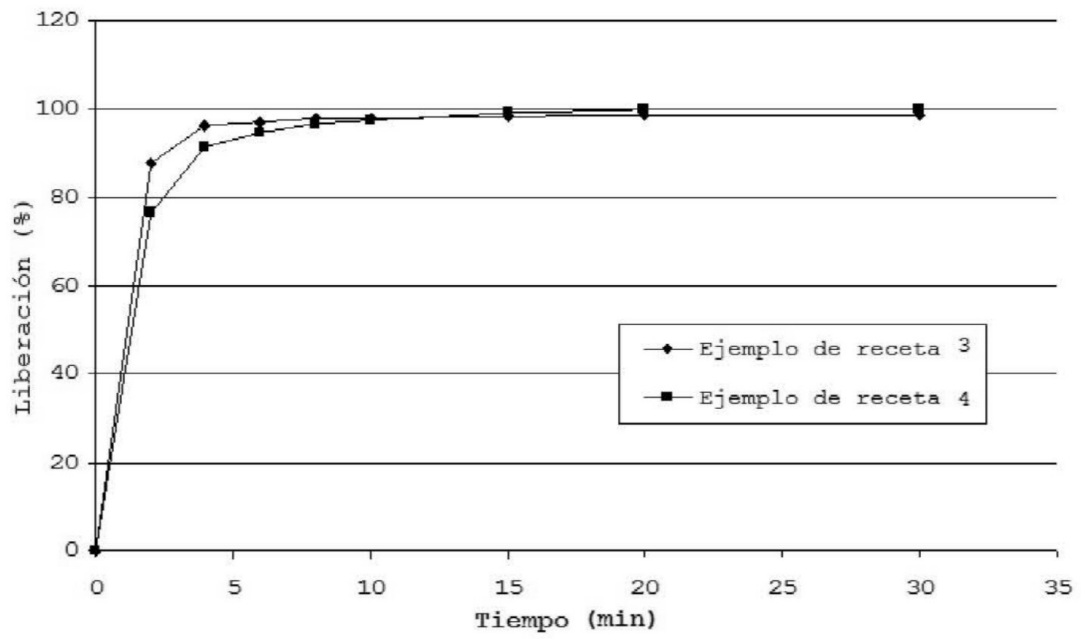


Fig. 2

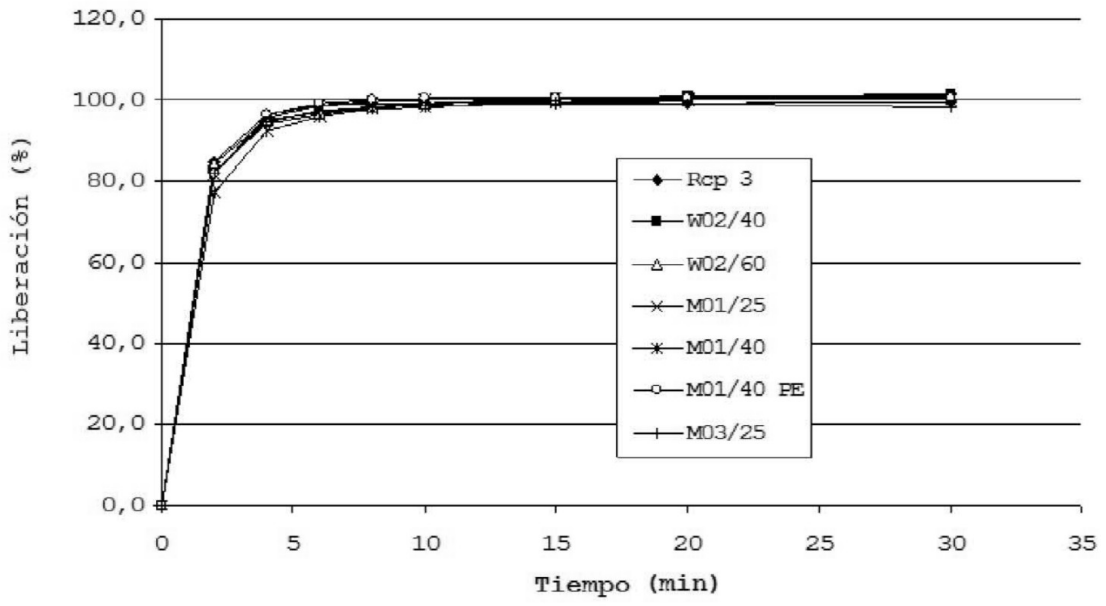


Fig. 3a

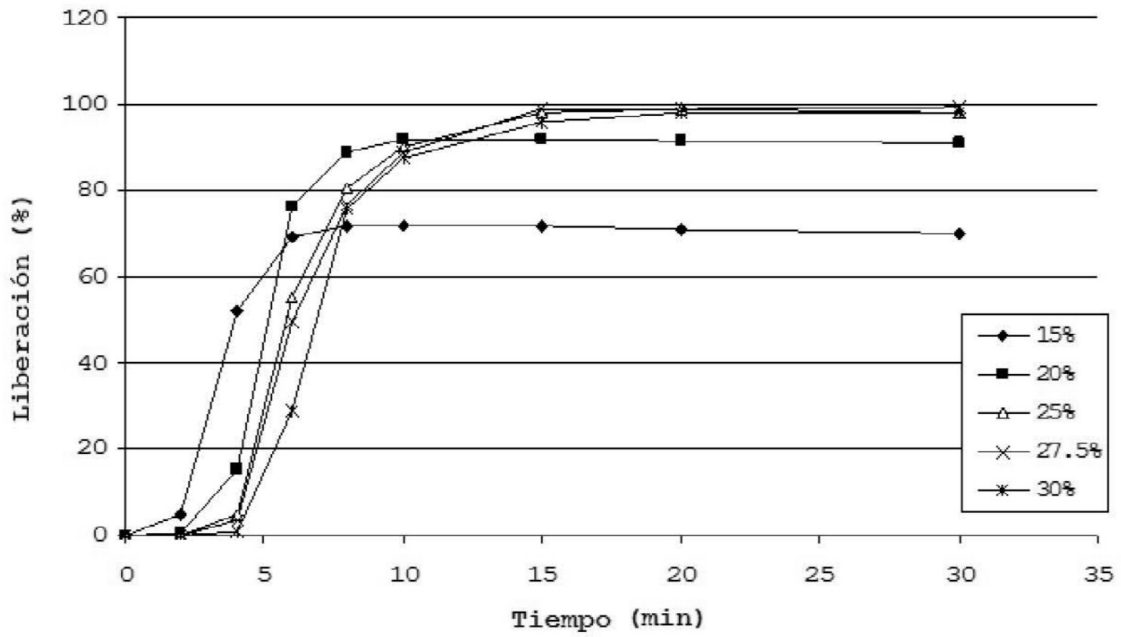


Fig. 3b

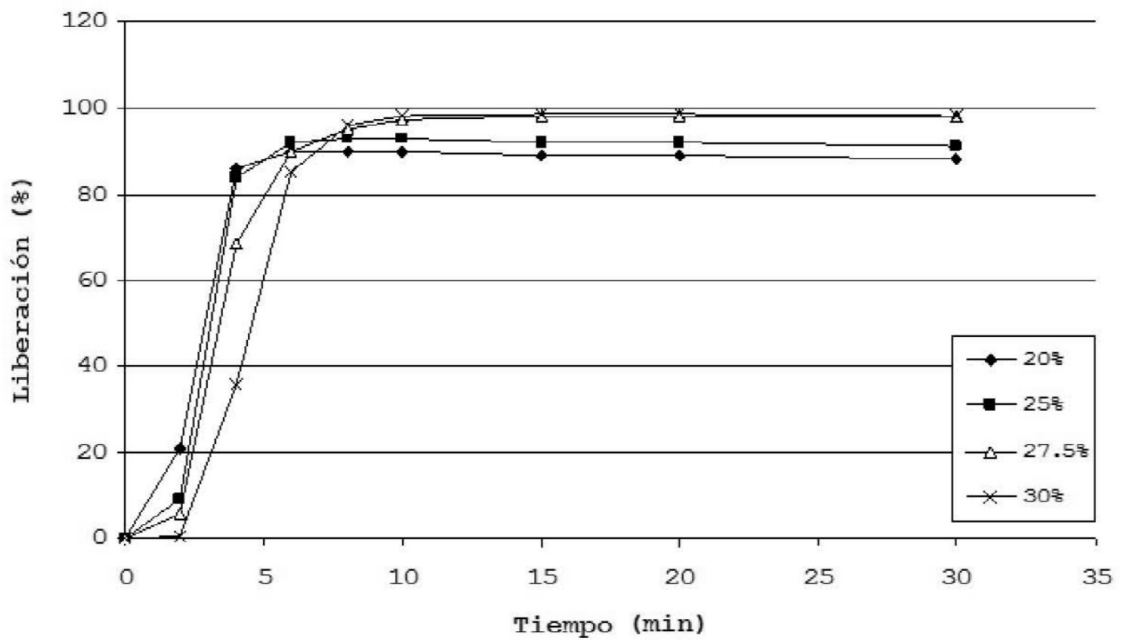


Fig. 4

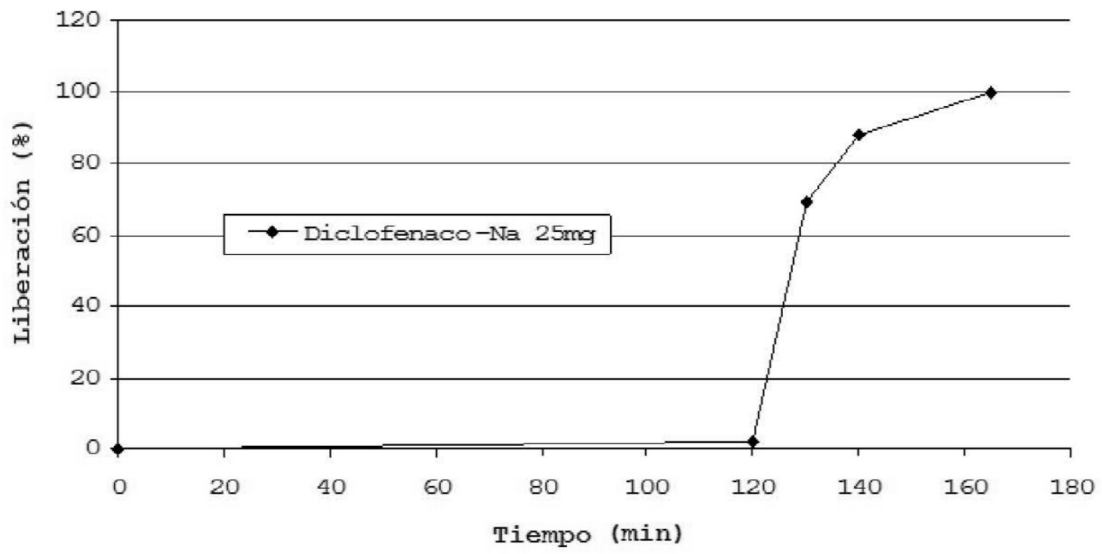




Fig. 5

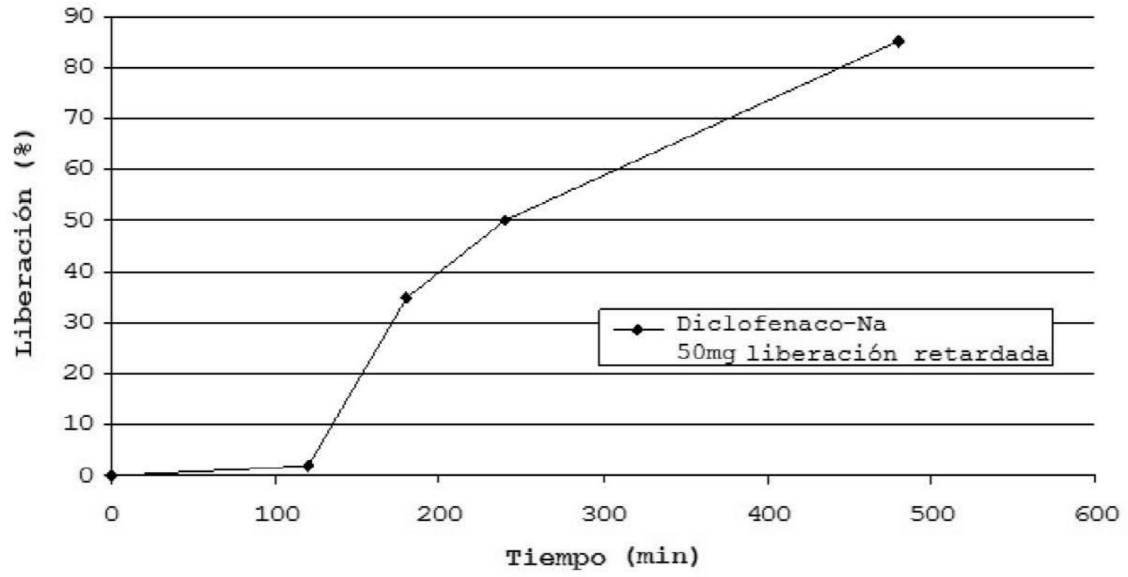


Fig. 6

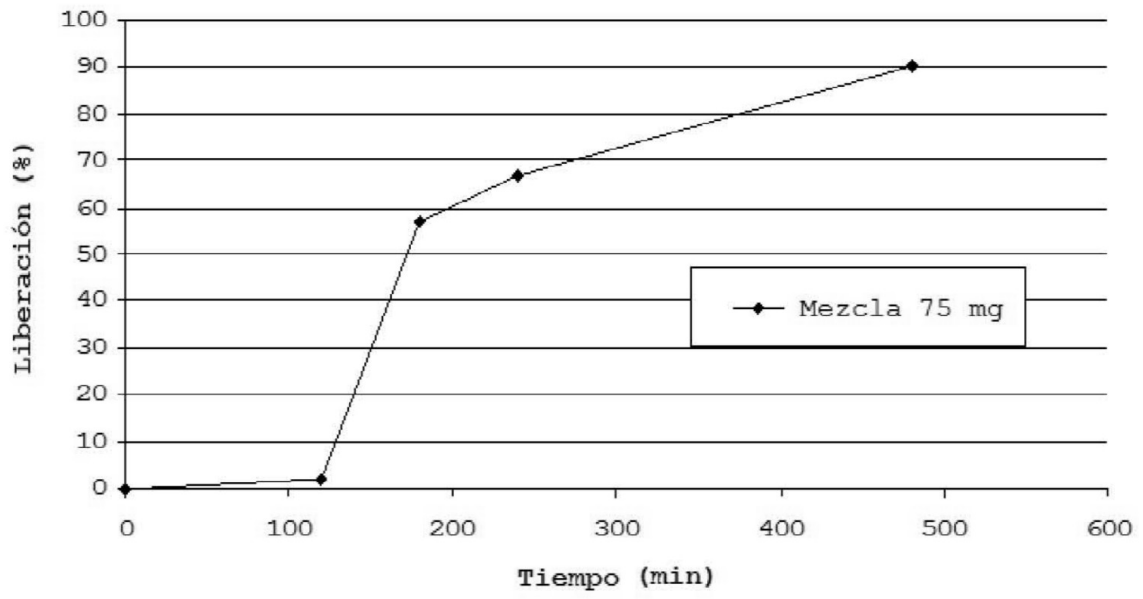


Fig. 7

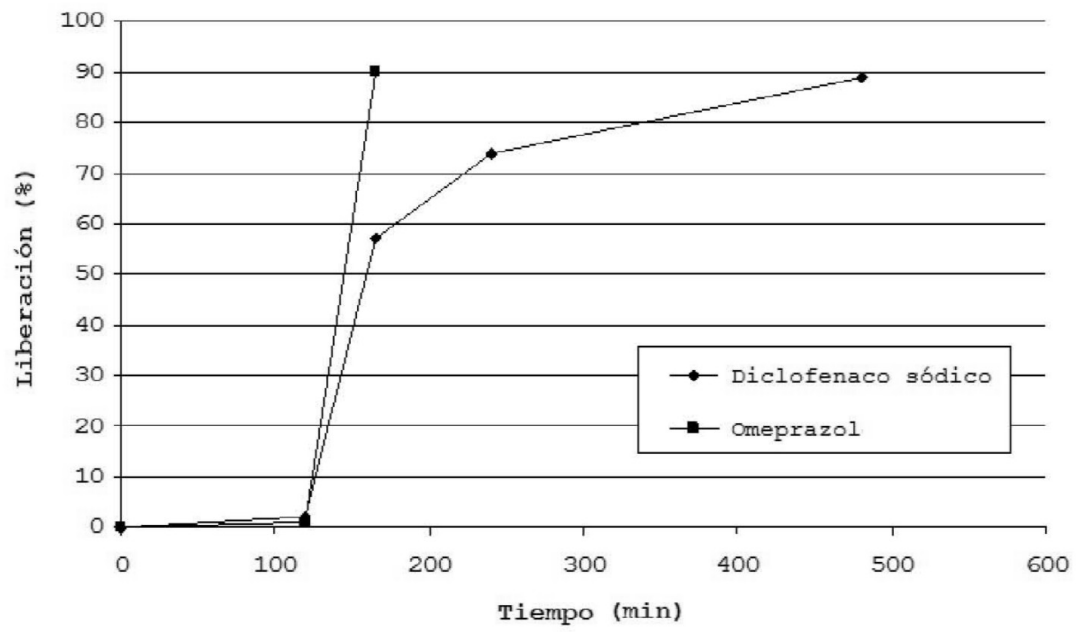


Fig. 8

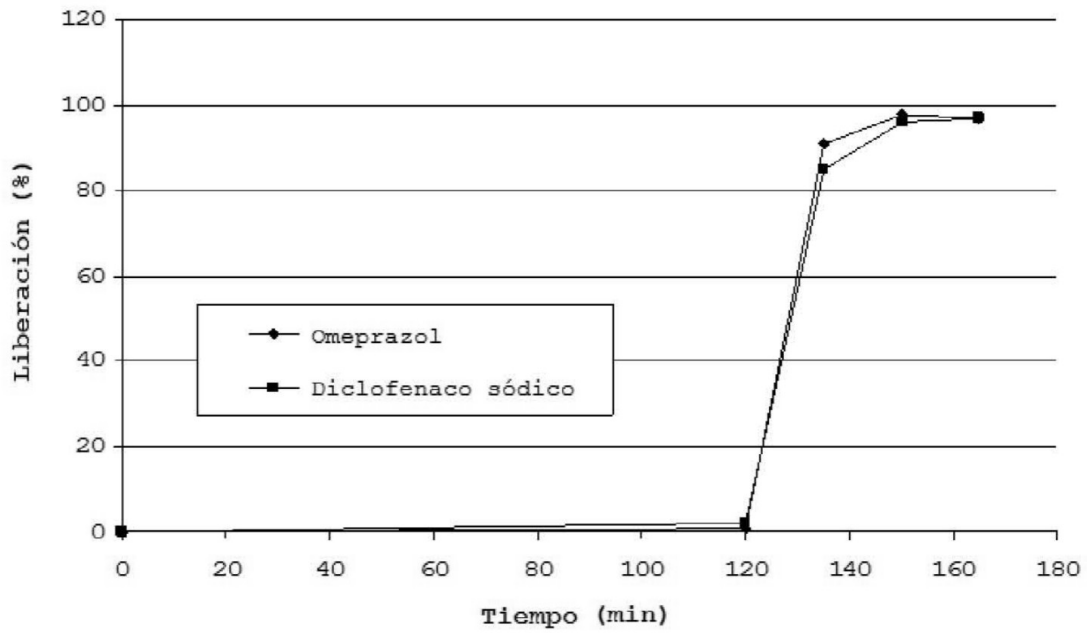


Fig. 9

