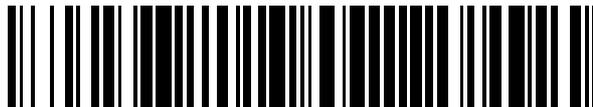


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 807**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2004 PCT/EP2004/050035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2004 WO04069135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2004 E 04703798 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 1589954**

54 Título: **Composición que comprende una mezcla de principios activos y procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

**05.02.2003 FR 0301308
13.02.2003 US 447198 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2016

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
21, RUE SAINT-MATHIEU
78550 HOUDAN, FR**

72 Inventor/es:

**CHENEVIER, PHILIPPE y
MARECHAL, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 590 807 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

Composición que comprende una mezcla de principios activos y procedimiento de preparación

5 La presente invención se refiere a partículas recubiertas que comprenden dos principios activos, al procedimiento de preparación de las mismas y a las tabletas multipartículas que comprenden dichas partículas.

Las formas farmacéuticas que comprenden dos principios activos ya existen, en formas unitarias como cápsulas de gelatina o tabletas.

10 En estas formas farmacéuticas, una primera alternativa consiste en formular cada principio activo individualmente.

Las dos poblaciones son entonces comprimidas sin un paso de mezclado previo, en forma de tabletas bicapa, técnicamente complejas de formar y que requieren un material específico para la compresión, o mezcladas, antes de ser comprimidas, colocadas en cápsulas de gelatina o en saquitos.

Una segunda alternativa consiste en formular simultáneamente los dos principios activos, por ejemplo por mezclado, seguido por un paso de granulación, posiblemente el producto resultante siendo comprimido entonces, colocado en cápsulas de gelatina o en saquitos.

20 Esas mezclas son con frecuencia complicadas de controlar puesto que llevan en conjunto varias poblaciones de principios activos y de excipientes de tamaño, masa y forma respectivos heterogéneos. Eso da lugar por lo tanto a un incremento en el riesgo de segregación, que conduce a una separación gradual de la mezcla de las dos poblaciones de partículas activas durante el propio mezclado o las operaciones farmacéuticas que siguen al mezclado, por ejemplo la compresión o la colocación en cápsulas de gelatina. La forma unitaria final contiene un contenido altamente variable de cada uno de los dos principios activos.

Se necesita un gran cuidado en la selección de las poblaciones de los principios activos y de los excipientes pero sin embargo no es suficiente para eliminar completamente este riesgo.

30 En el caso de una mezcla de principios activos, el riesgo de segregación, que ya es alto debido a la presencia de una población adicional, se vuelve incluso más desfavorable cuando la relación de la dosis entre el principio activo presente en la dosis más alta y aquella presente en la dosis más baja es alta, en particular cuando se hace igual a o mayor que 5, preferiblemente igual a o mayor que 10.

35 Para compensar esta relación de dosis desfavorable y para mantener una relación de las masas respectivas de cada fracción próxima a 1, un diluyente usualmente se añade adicionado a la fracción presente en la dosis más baja, con el cual el principio activo se granula.

40 La adición del diluyente a la formulación de las partículas conduce a un incremento en el tamaño y en el peso de la unidad de la forma farmacéutica para ser administrada al paciente, lo cual crea un obstáculo adicional para ser superado en la formulación del producto medicinal, y lo hace más difícil de administrar a pacientes que tengan dificultad para tragar.

45 Un segundo problema aparece en el caso de combinaciones de principios activos en los cuales por lo menos uno de los principios activos, o incluso ambos, requiere(n) un recubrimiento para enmascarar su(s) sabor(es) desagradable(s).

50 En ese caso, se incrementa el tamaño de las partículas por medio de la capa de recubrimiento polimérica que enmascara el sabor.

Por lo tanto sería ventajoso tener una composición en la cual aquellos riesgos de heterogeneidad en términos de la masa y del tamaño y, cuando sea apropiado, del contenido expuestos anteriormente sean evitados, y que sea adecuada para cualquier formulación subsiguiente, por ejemplo compresión, colocación en cápsulas de gelatina o recubrimiento.

55 El documento JP 2000/044404 revela partículas que comprenden dos principios activos diferentes. Todavía, esas partículas tienen un núcleo el cual necesariamente comprende un soporte sólido.

60 El documento WO 03/005993 revela partículas que comprenden dos principios activos diferentes. Todavía, esas partículas necesariamente contienen gel de silicato.

65 Para resolver este problema, el solicitante ha desarrollado partículas recubiertas que combinan dos principios activos de naturaleza diferente, respectivamente un primer principio activo el cual es un constituyente de todo o parte del núcleo y un segundo principio activo el cual es un constituyente de todo o de parte del recubrimiento.

En el resto de la descripción, la expresión "recubrimiento" denota un recubrimiento que comprende por lo menos una capa de recubrimiento. Si el recubrimiento consta de varias capas, cada capa tendrá la misma composición, aplicada en la práctica por medio de pulverización sobre el núcleo. Sin embargo, se debe observar que, puesto que uno de los objetivos es obtener partículas recubiertas tan pequeñas como sea posible en tamaño, la partícula estará recubierta de forma ventajosa con una capa única. El recubrimiento aplicado alrededor del núcleo deberá distinguirse de la capa funcional adicional a la cual se hará referencia posteriormente y que denota una capa adicional aplicada al recubrimiento básico.

En otras palabras, y de acuerdo con la invención, la misma partícula combina dos principios activos diferentes lo que hace posible resolver los problemas mencionados anteriormente con relación a la heterogeneidad de la población de las partículas usadas, en términos de tamaño y forma.

La invención por lo tanto se refiere a una partícula recubierta basada en un principio activo en la cual ambos del núcleo y el recubrimiento contienen principio activo, en la que el núcleo contiene un primer principio activo, mientras que el recubrimiento contiene un segundo principio activo, el cual es de naturaleza diferente.

El solicitante ha presentado, en la solicitud de patente WO 02/39981, un microgránulo sustancialmente esférico que consiste en un núcleo recubierto con por lo menos una capa de recubrimiento, conteniendo el núcleo y la capa de recubrimiento cada uno entre el 80 y el 95% en peso de principio activo, consistiendo el resto hasta el 100% en por lo menos un agente aglutinante. Según ese documento, el principio activo que constituye el núcleo es el mismo que el que está contenido en la capa de recubrimiento. Además, el conjunto de ejemplos describe únicamente formas de realización basadas en un principio activo único.

Un primer objeto de la invención es por lo tanto una partícula recubierta a base de un principio activo de un tamaño entre 50 μm , y 2 mm en la cual ambos el núcleo y el recubrimiento contienen principio activo, en la que el núcleo contiene ya sea el 100% en peso, ya sea desde el 60 hasta el 99% en peso, de un primer principio activo mientras que el recubrimiento contiene desde el 60 hasta el 99% en peso de un segundo principio activo, el cual es diferente en naturaleza, el resto hasta el 100% del recubrimiento y cuando es apropiado del núcleo consistiendo en por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente anti estático; en la que el agente aglutinante se elige a partir de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido alginico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar y glicoles de polietileno, solos o como una mezcla.

Para resolver el problema de la heterogeneidad del contenido del principio activo en los casos, por lo tanto, en los que los dos principios activos tienen una concentración diferente en la partícula recubierta, el núcleo contiene el principio activo presente en la dosis más alta, mientras que el recubrimiento contiene el principio activo presente en la dosis más baja.

En una forma de realización ventajosa, la relación de dosis entre el principio activo presente en la dosis más alta (primer principio activo) y aquél presente en la dosis más baja (segundo principio activo) es igual a o mayor que 5, preferiblemente igual a o mayor que 10.

La partícula recubierta comprende dos principios activos los cuales se pueden elegir a partir de cualquier familia de compuestos, por ejemplo a partir de sedantes gastrointestinales, antiácidos, analgésicos, antiinflamatorios, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos y cerebrales, agentes anti infecciosos, antibióticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes anti cáncer, ansiolíticos, neurolépticos, estimulantes del sistema nervioso central, antidepresivos, anti histaminas, agentes anti diarrea, laxantes, complementos nutritivos, inmunosupresores, agentes reductores del colesterol en la sangre, hormonas, enzimas, antiespasmódicos, agentes anti angina, productos medicinales que afectan el ritmo cardiaco, productos medicinales usados en el tratamiento de la hipertensión arterial, agentes anti migraña, productos medicinales que afectan a la capacidad de coagulación de la sangre, antiepilépticos, relajantes musculares, productos medicinales usados en el tratamiento de la diabetes, productos medicinales usados en el tratamiento de disfunciones de la tiroides, diuréticos, agentes anorécticos, anti asmáticos, expectorantes, antitusígenos, mucorreguladores, descongestionantes, hipnóticos, agentes anti náusea, agentes hematopoyéticos, agentes uricosúricos, extractos de plantas y agentes de contraste, o cualquier otra familia de compuestos, los principios activos combinados en la tableta siendo elegidos posiblemente a partir de la misma familia o de diferentes familias.

Las combinaciones, las cuales conciernen a productos medicinales de la misma familia o de diferentes familias, son estudiadas particularmente por la industria farmacéutica para tratar condiciones patológicas serias que requieran la prescripción de varios productos especializados en conjunto, puesto que hacen posible mejorar la adherencia a tratamientos haciendo disminuir el número de unidades que deben ser tomadas por el paciente, y algunas veces hacen posible obtener una sinergia de los efectos.

Las combinaciones de principios activos son de uso particular en el campo de la analgesia, cuando se busca un efecto sinérgico en el tratamiento del dolor combinando dos analgésicos razonablemente poderosos tales como, por ejemplo, oxicodona y paracetamol, hidrocodona y paracetamol, paracetamol y tramadol, o combinaciones que

combinan un analgésico opiode, por ejemplo oxicodona, con un antagonista de receptor de opiode, como la naloxona o naltrexona, de modo que se evite el uso incorrecto de productos medicinales por los drogadictos.

5 En el campo de los agentes anti úlcera, las combinaciones preferidas combinan un antiácido con un agente anti úlcera, por ejemplo antiácidos y omeprazol o lansoprazol, antiácidos y famotidina o ranitidina.

En el campo de los agentes que reducen el colesterol en la sangre y los agentes antidiabéticos, las combinaciones preferidas combinan fenofibrato con metformina o fenofibrato con simvastatina.

10 Otros ámbitos son particularmente estudiados, como aquellos de los productos medicinales efectivos contra el virus del SIDA o los agentes anti cáncer.

De acuerdo con la invención, la composición de las partículas recubiertas variará como una función del tamaño de las partículas de los principios activos usados y del contenido de cada principio activo en la partícula recubierta final.

15 En una primera forma de realización, el núcleo contiene el 100% en peso del primer principio activo, mientras que el recubrimiento contiene desde el 60 al 99% en peso del segundo principio activo, de manera ventajosa desde el 80% hasta el 99% en peso, consistiendo el resto hasta el 100% en por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente antiestático; en la que el agente aglutinante se elige a partir de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar y glicoles de polietileno, solos o como una mezcla.

20 En esta primera forma de realización, el resto hasta el 100% del recubrimiento también puede consistir exclusivamente en dicho agente aglutinante.

25 En una segunda forma de realización, el núcleo contiene desde el 60 hasta el 99% en peso del primer principio activo, de forma ventajosa desde el 80 al 99% en peso, mientras que el recubrimiento contiene desde el 60 hasta el 99% en peso del segundo principio activo, de forma ventajosa desde el 80 hasta el 95% en peso, el resto hasta el 100% del núcleo y del recubrimiento consistiendo en por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente antiestático; en la que el agente aglutinante se elige a partir de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar y glicoles de polietileno, solos o como una mezcla.

30 En esta segunda forma de realización, el resto hasta el 100% en peso del núcleo y del recubrimiento puede consistir exclusivamente en dicho agente aglutinante, el cual puede ser idéntico o diferente.

35 Como ya se ha mencionado, en todos los casos, se puede contemplar la adición de un agente antiestático a la suspensión o a la solución usada para el recubrimiento.

40 La elección del agente aglutinante se determinará como una función no sólo de su capacidad para aglutinar las partículas del principio activo entre sí dentro del núcleo recubierto, sino también de las características funcionales del núcleo recubierto deseado, ya sea en presencia como en ausencia de recubrimiento funcional subsiguiente. La expresión "característica funcional" denota en particular, pero no de forma limitativa, las propiedades de enmascaramiento del sabor y de la liberación modificada o no modificada del principio activo.

45 En la práctica, el agente aglutinante se elige a partir del grupo que comprende en particular polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar, glicoles de polietileno y mezclas de los mismos.

50 En el momento de la producción del núcleo o del recubrimiento, el agente aglutinante es pulverizado en un solvente elegido a partir del grupo que comprende agua y solventes orgánicos, como el etanol, isopropanol o acetona, solos o como una mezcla.

55 La capa funcional adicional se aplica mediante pulverización de una solución, o una suspensión, o también una dispersión coloidal, del polímero de recubrimiento en un solvente o una mezcla de solventes, para formar una película continua que cubra toda la superficie de cada partícula, cualquiera que sea su acabado superficial, en una cantidad suficiente para obtener, por ejemplo, un enmascaramiento del sabor que sea efectivo en el momento en el que se tome el producto medicinal y durante el tiempo en el que las partículas recubiertas permanezcan en la cavidad bucal.

60 El grosor de la película, el cual generalmente está entre 5 y 75 μm , lo más comúnmente depende de la solubilidad del principio activo contenido en el recubrimiento (segundo principio activo) del pH de la saliva y de la más o menos pronunciada naturaleza amarga del mismo.

65

El polímero de la capa funcional adicional se aplica en la superficie de las partículas recubiertas de la invención en proporciones que posiblemente fluctúan hasta un 40%, preferiblemente hasta un 20%, calculada como ganancia en peso con relación a la masa que se va a recubrir.

5 El solvente elegido para pulverizar el polímero de recubrimiento contenido en la capa funcional adicional puede ser agua, solvente orgánico, tal como etanol, isopropanol o acetona, o una mezcla de solventes.

La capa funcional adicional también comprende opcionalmente un plastificante, un tensoactivo, un agente antiestático, un lubricante.

10 El plastificante se utiliza en una proporción de como máximo el 40%, de manera preferible de entre el 15 y el 30%, expresado en peso con relación al peso en seco del polímero, y elegido a partir del grupo que comprende citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, triacetina, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, glicoles de polietileno, polisorbatos, glicéridos mono y diacetilato y mezclas de los mismos.

15 El tensoactivo se elige a partir de tensoactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos.

20 El agente antiestático se usa en una proporción de como máximo el 10% en peso, preferiblemente entre el 0 y el 3%, preferiblemente inferior al 1% en peso, calculado con relación al peso en seco del polímero, y elegido a partir del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil®200), sílice tratada (Aerosil®R972) o sílice precipitada (Syloid®FP244), y mezclas de los mismos.

25 El lubricante se usa en una proporción de como máximo el 10% en peso, preferiblemente entre el 0 y el 3%, preferiblemente inferior al 1% en peso, calculado con relación al peso en seco del polímero y se elige a partir del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, poli (oxietileno glicoles), benzoato de sodio y mezclas de los mismos.

30 El tamaño de las partículas recubiertas está de manera convencional entre 50 µm, y 2 mm, preferiblemente entre 100 y 800 µm incluso más preferible entre 200 y 500 µm, y se determina por procedimientos convencionales, por ejemplo, usando un conjunto de tamices de tamaño de malla calibrada, o por difracción de láser.

Un sujeto de la presente invención es también una composición farmacéutica o cosmética que contiene dichas partículas recubiertas.

35 Las partículas recubiertas, posiblemente cubiertas con una capa funcional adicional, pueden ser usadas en cualquier tipo de formulación que se pretenda para administración oral, pero son particularmente adecuadas cuando la forma farmacéutica elegida implica poner las partículas recubiertas en contacto con la saliva.

40 Las formas farmacéuticas particularmente preferidas son polvos que se pretenden para administración oral, empaquetados en forma de saquitos, o de suspensiones bebibles en forma líquida o para ser reconstituídas por la adición extemporánea de cierto volumen de agua, o también tabletas, en particular tabletas multipartículas las cuales son orodispersables o dispersables en un pequeño volumen de agua.

45 Las tabletas orodispersables definen tabletas que se pretende que se desintegren o solubilizan en la boca sin masticar, en el momento del contacto con la saliva, en menos de 60 segundos, preferiblemente en menos de 40 segundos, formando una suspensión de partículas, las cuales pueden o no pueden estar recubiertas, las cuales sean fáciles de tragar.

50 El tiempo de desintegración corresponde a la cantidad de tiempo entre el momento en el cual la tableta se coloca en la boca en contacto con la saliva y el momento en el cual la suspensión resultante de la desintegración o disolución sin masticar de la tableta en contacto con la saliva es tragada.

55 Este tipo de tableta se describe, por ejemplo, en los documentos EP 548356, EP 636364, EP 1003484, EP 1058538, WO 98/46215, WO 00/06126, WO 00/27357 y WO 00/51568, pero la partícula de la invención también se puede usar en cualquier otra formulación equivalente a aquéllas descritas en los documentos mencionados.

60 Inicialmente, las partículas recubiertas, son liberadas en el interior de la cavidad bucal después de que cada tableta se haya desintegrado o se haya disuelto por la acción de la saliva, y entonces liberan el principio activo rápidamente en el tracto gastrointestinal, en el estómago o en el duodeno.

Las tabletas orodispersables consisten en las partículas de la invención y de la mezcla de excipientes que comprenden por lo menos un agente desintegrante, un disolvente soluble, un lubricante y opcionalmente, un agente que aumenta el volumen, un agente permeabilizante, edulcorantes y saborizantes.

65 La proporción de la mezcla de excipientes con relación a las partículas recubiertas está convencionalmente entre 0,4 y 10, preferiblemente entre 1 y 5, partes en peso.

ES 2 590 807 T3

El agente de desintegración se elige a partir del grupo que comprende en particular carboximetilcelulosa sódica reticulada denotada en el mercado por el término croscarmelosa, crospovidona y mezclas de las mismas.

5 El agente de desintegración se usa en una porción de entre el 1 y el 20% en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15% en peso, en el caso de una mezcla, cada agente desintegrante está entre el 0,5 y el 15% en peso, preferiblemente entre el 5 y el 10% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

10 El diluyente se puede elegir a partir del grupo que comprende en particular agentes solubles con propiedades aglutinantes, preferiblemente polioles de menos de 13 átomos de carbono, lactosa, derivados de celulosa y preferiblemente celulosa microcristalina.

El poliol preferido de menos de 13 átomos de carbono se elige a partir de manitol, xilitol, sorbitol y maltitol.

15 El diluyente se usa en una proporción de entre el 20 y el 90% en peso, preferiblemente entre el 30 y el 50% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

20 El diluyente soluble está en forma de un producto directamente compresible el diámetro medio de las partículas del cual es de 100 a 500 μm , o en forma de un polvo el diámetro medio de las partículas del cual es inferior a 100 μm , el polvo siendo usado solo o como una mezcla con el producto directamente compresible.

En una forma de realización preferida, el poliol se usa en la forma de producto directamente compresible.

25 En una segunda forma de realización preferida, un poliol directamente compresible y un poliol en forma de un polvo se mezclan, siendo el poliol en este caso idéntico o diferente, las proporciones respectivas del poliol directamente compresible y del poliol en polvo siendo desde 99/1 hasta 20/80, preferiblemente desde 80/20 hasta 20/80.

El lubricante se selecciona a partir del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, poli (oxietileno glicoles), benzoato de sodio y mezclas de los mismos.

30 El lubricante se usa en una proporción de entre el 0,02 y el 2% en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

35 El lubricante se dispersa en la mezcla de excipientes de compresión pulverizado en la superficie de la tableta en el momento de la compresión, completa o parcialmente.

El agente que hace aumentar el volumen se elige a partir del grupo que comprende celulosa microcristalina, almidones y almidones modificados.

40 El agente que hace aumentar el volumen se usa en una proporción de entre el 1,0 y el 15% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

45 El agente permeabilizante se elige a partir del grupo que comprende en particular sílices que tienen mayor afinidad con los solventes acuosos, tales como la sílice precipitada, más bien conocida bajo el nombre comercial de Syloid®, maltodextrinas, β -ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

El agente permeabilizante se usa en una proporción de entre el 0,5 y el 5,0% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

50 El agente antiestático se puede elegir a partir del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil®200), sílice tratada (Aerosil®R972) o sílice precipitada (Syloid® FP244), y mezclas de los mismos.

El agente antiestático se usa en una proporción de entre el 0,5 y 5,0% en peso, calculado con relación al peso de la tableta.

55 El edulcorante se puede elegir a partir del grupo que comprende en particular aspartamo, acesulfamo potásico, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, glicirricinato de monoamonio, y mezclas de los mismos.

60 Los saborizantes y tintes son aquéllos convencionalmente usados en farmacia para preparar tabletas.

La invención también se refiere al procedimiento para preparar las partículas recubiertas descritas antes en este documento como un primer objeto de la invención.

65 El procedimiento para producir una partícula según el primer objeto de la invención comprende los siguientes pasos:

- preparar un núcleo que comprende ya sea el 100% en peso, ya sea el 60 - 90% en peso, del primer principio activo, y cuando sea apropiado por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente antiestático
- 5 - recubrir el núcleo así obtenido mediante la pulverización de una solución o suspensión que comprende desde el 60 hasta el 99% en peso del segundo principio activo y por lo menos un agente aglutinante, y opcionalmente un agente antiestático
- secar.
- 10 En una primera forma de realización preferida, las partículas se preparan de acuerdo con los siguientes pasos:
 - granulación del primer principio activo en forma de un polvo, usando un agente aglutinante en forma de una solución acuosa u orgánica o una mezcla de solventes, y entonces secar,
- 15 - recubrir el núcleo así obtenido mediante la pulverización de la solución o la suspensión que comprende el segundo principio activo y por lo menos un agente aglutinante,
 - secar.
- 20 En una segunda forma de realización preferida, las partículas se preparan de acuerdo con los siguientes pasos:
 - selección granulométrica de microcristales de entre 50 μm y 400 μm de tamaño que constituyen el primer principio activo,
- 25 - recubrimiento de los microcristales mediante la pulverización de la solución o la suspensión que comprende el segundo principio activo y por lo menos un agente aglutinante,
 - secar.
- 30 Según esta forma de realización, los pasos pueden ser llevados a cabo en diferentes dispositivos o en el mismo dispositivo.

Para la granulación, se usa de forma ventajosa, un granulador de alta energía, un mezclador planetario o un lecho de aire fluidizado.
- 35 En el caso de la granulación en un lecho de aire fluidizado, la mezcla de polvo que contiene el principio activo y opcionalmente el diluyente y el agente antiestático, se introduce en el dispositivo, antes de ser granulada, mediante pulverización sobre dicha mezcla de polvo de una solución o suspensión de excipientes que comprende al menos un agente aglutinante.
- 40 Cuando los dos principios activos son incompatibles uno con el otro, de modo que se observe una degradación acelerada de uno de ellos, es posible aplicar, entre el núcleo que comprende el primer principio activo y el recubrimiento que comprende el segundo principio activo, una capa polimérica opcional que separe los dos principios activos. Dicha capa consiste entonces en un polímero el cual puede ser usado como un agente aglutinante, idealmente el mismo polímero que se usó como agente aglutinante en uno o más de los pasos para preparar la partícula, sin que la cantidad de polímero aplicado exceda del 15%, preferiblemente que no exceda del 5%, calculada como ganancia en peso con relación a la masa que se va a recubrir.
- 45 Si las características organolépticas de la partícula lo hacen necesario, se lleva a cabo un paso adicional de recubrir los núcleos recubiertos así obtenidos mediante la pulverización de una capa funcional adicional la cual enmascara el sabor, seguido por secado.
- 50 Todos los pasos del procedimiento según la invención pueden ser llevados a cabo en una bandeja de recubrimiento de azúcar o en una bandeja perforada o en un lecho de aire fluidizado.
- 55 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, todos los pasos para preparar el núcleo recubierto y para recubrirlo con la capa adicional se llevan a cabo en un lecho de aire fluidizado.
- 60 El lecho de aire fluidizado está equipado con una boquilla de pulverización, la dirección y posición de pulverización de la cual se pueden elegir.
- 65 Esta elección hace posible controlar la cinética de crecimiento de las partículas y evitar el fenómeno de adherencia, relacionado con la naturaleza del principio activo, a la composición del aglutinante o composición de recubrimiento pulverizada, y a los diferentes parámetros del procedimiento (temperatura, presión del aire, por ejemplo, caudal de la solución).

Según una forma de realización ventajosa, el agente aglutinante usado para preparar la partícula y el polímero usado para enmascarar el sabor de la partícula son idénticos.

5 La invención también se refiere al procedimiento para preparar tabletas multipartículas que comprenden las partículas recubiertas.

El procedimiento según la invención comprende los siguientes pasos:

10 - mezclado en seco de las partículas, obtenidas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con los excipientes de compresión,

- compresión de la mezcla para obtener una forma unitaria.

15 La compresión de la mezcla se puede llevar a cabo en una máquina de compresión alternativa o giratoria.

Las restricciones ejercidas durante el paso de compresión pueden fluctuar desde 5 kN hasta 50 kN, preferiblemente desde 5 kN hasta 15 kN.

20 La dureza de esas tabletas, preferiblemente está entre 1 y 10 kp, más preferiblemente entre 1 y 5 kp, medidas de acuerdo con el procedimiento de la Farmacopea Europea (2.9.8), siendo 1 kp igual a 9,8 N.

25 Preferiblemente, la dureza de la tableta multipartículas es adecuada para obtener una friabilidad, medida de acuerdo con el procedimiento de la Farmacopea Europea, de menos del 2%, conservando al mismo tiempo un perfil de disolución idéntico a aquél de las partículas recubiertas solas y para las tabletas multipartículas, y que permita un tiempo de desintegración para la tableta en la boca inferior o igual a 60 segundos, preferiblemente inferior o igual a 40 segundos.

30 Las tabletas pueden tener un diámetro de entre 6 mm y 17 mm. Pueden ser de forma redonda, ovalada u oblonga, tener una superficie plana o cóncava, y opcionalmente tener ranuras.

En el caso de las tabletas orodispersables, también se pueden usar punzones en forma de "polo".

Las tabletas tienen una masa de entre 0,1 gramos y 2,0 granos.

35 La invención se comprenderá más claramente por medio de los ejemplos de preparación de las partículas recubiertas y de las tabletas multipartículas según la invención. Estos ejemplos se proporcionan únicamente a título de ilustración y de formas de realización ventajosas de la invención y en modo alguno constituyen una limitación a la misma.

40 MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS ANALITICOS

Excipientes usados:

45 Manitol: Pearlitol®200SD comercializado por ROQUETTE.

Celulosa microcristalina: Avicel® PH102 comercializado por FMC.

Sílice coloidal: Syloid® 244FP comercializado por BASF.

50 HPMC: Pharmacoat® 603 comercializado por SHIN-ETSU.

Copolímero de metacrilato: Eudragit®100 comercializado por RÖHM.

55 Aspartamo: comercializado por Nutrasweet.

Procedimiento para disolver a pH 1,2

Dispositivo: USP tipo III

60 Velocidad de la cuchilla: 50 rpm

Volumen: 900 ml

Temperatura: 37°C ± 0,5°C

Detección: espectrofotometría UV a 210 nm para el bitartrato de hidrocodona, 280 nm para el hidrato de oxicodona, 298 nm para el paracetamol.

Medio de solución: HCl 0,1 N

5

Ejemplos

Ejemplo 1: Partículas recubiertas que combinan clorhidrato de oxicodona y paracetamol

Una solución acuosa que contiene 30,8 gramos de oxicodona HCl ("oxicodona") y 8,0 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") como agente aglutinante (25% en peso con relación a la oxicodona) es pulverizada sobre 1000 gramos de cristales de paracetamol que tienen un tamaño medio de 350 µm en un lecho de aire fluidizado del tipo GPCG-3, equipado con una boquilla de Würster ("pulverización desde abajo").

1038 gramos de partículas obtenidas después del paso de agregación descrito anteriormente son recubiertos, en un lecho de aire fluidizado GLATT GPCG-3 equipado con un inserto de Würster, mediante la pulverización de una solución de alcohol de Eudragit®E100, que comprende el 10% en peso de sílice coloidal, calculado con relación al peso en seco del polímero.

Se aplica a las partículas una cantidad total de Eudragit®E100 que corresponde al 20% calculado en la ganancia en peso con relación a la masa inicial de las partículas.

La formulación final de las partículas recubiertas aparece en la tabla 1:

Tabla 1

25

	% (p/p)
Paracetamol	78,9
Clorhidrato de oxicodona	2,4
HPMC	0,6
Eudragit E100	16,5
Sílice coloidal	1,6
Alcohol desnaturalizado	n/a
Agua purificada USP	n/a
TOTAL	100

Ejemplo 2: Tabletas orodispersables que contienen 325 mg de paracetamol y 10 mg de clorhidrato de oxicodona

Las partículas recubiertas obtenidas en el ejemplo 1 son mezcladas con excipientes, de acuerdo con la tabla 2, la mezcla así obtenida se comprime entonces en una prensa SVIAC PR6 equipada con 6 punzones planos, redondeados, de 15 mm de diámetro, de modo que se obtenga una dosis unitaria promedio de 325 mg de paracetamol y 10 mg de oxicodona.

La formulación final de las tabletas así obtenidas aparece en la tabla 2:

35

Tabla 2

	% (p/p)	mg/tableta
Partículas recubiertas	42,6	447,61
Manitol	33,0	346,1
Crospovidona CL	10,0	105,0
Celulosa microcristalina	10,0	105,0
Aspartamo	2,0	21,0

ES 2 590 807 T3

Sabor menta	0,5	5,25
Sílice coloidal	0,5	5,25
Estearato de magnesio	1,25	13,13
TOTAL	100	1050

Estas tabletas tienen las siguientes características (tabla 3):

Tabla 3

5

Peso (mg)	1050
Dureza (kp)	3,5
Friabilidad (%)	0,6
Desintegración en la boca (s)	25

Se llevó a cabo una prueba de disolución en un medio con un pH de 1,2 de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, para determinar la cinética de liberación in vitro de cada uno de los dos principios activos (tabla 4):

10

Tabla 4

Tiempo (minutos)	% (p/p) de paracetamol liberado	% (p/p) de oxicodona HCl liberada
2,5	45	80
15	100	100
30	100	100
60	100	100

Ejemplo 3: Partículas recubiertas que combinan bitartrato de hidrocodona y paracetamol

15

Una solución acuosa que contiene 30,8 gramos de bitartrato de hidrocodona ("hidrocodona") y 9,2 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") como aglutinante (30% en peso con relación a la hidrocodona) se pulveriza sobre 1000 gramos de cristales de paracetamol que tienen un tamaño medio de 350 µm, en un lecho de aire fluidizado del tipo GPCG-3, equipado con una boquilla de Würster ("pulverización desde abajo").

20

1039 gramos de las partículas obtenidas después del paso de agrupación descrito anteriormente se recubren en un lecho de aire fluidizado GLATT GPCG-3 equipado con un inserto de Würster, mediante la pulverización de una solución alcohólica de Eudragit®E100, que comprende el 10% en peso de sílice coloidal, calculada con relación al peso en seco del polímero.

25

Una cantidad total de Eudragit®E100 que corresponde al 20% calculada como la ganancia en peso con relación a la masa inicial de la partícula, se aplica a las partículas.

30

La formulación final de las partículas recubiertas aparece en la tabla 5:

Tabla 5

	% (p/p)
Paracetamol	79,5
Bitartrato de hidrocodona	2,5
HPMC	0,7
Eudragit E100	15,7
Sílice coloidal	1,6

ES 2 590 807 T3

Alcohol desnaturalizado	n/a
Agua purificada USP	n/a
TOTAL	n/a

Ejemplo 4: Tabletas orodispersables que contienen 325 mg de paracetamol y 10 mg de bitartrato de hidrocodona

5 Las partículas recubiertas obtenidas en el ejemplo 3 se mezclan con excipientes de acuerdo con la tabla 5, la mezcla así obtenida se comprime entonces en una prensa SVIAC PR6 equipada con 6 punzones planos, redondeados, de 15 mm de diámetro, de modo que se obtiene una dosis unitaria media de 325 mg de paracetamol y 10 mg de hidrocodona.

10 La formulación final de las tabletas así obtenidas aparece en la tabla 6:

Tabla 6

	% (p/p)	mg/tableta
Partículas recubiertas	30,6	428,0
Manitol	55,7	780,0
Crospovidona CL	10,0	140,0
Aspartamo	2,0	28,0
Sabor menta	0,2	3,5
Sílice coloidal	0,5	7,0
Estearato de magnesio	1,0	14,0
TOTAL	100	1400

15 Estas tabletas tienen las siguientes características (tabla 7):

Tabla 7

Peso (mg)	1400
Dureza (kp)	4,0
Friabilidad (%)	0,4
Desintegración en la boca (s)	30

20 Se lleva a cabo una prueba de disolución media con un pH de 1,2 de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, para determinar la cinética de liberación in vitro de cada uno de los dos principios activos (tabla 8):

Tiempo (minutos)	% (p/p) de paracetamol liberado	% (p/p) de oxycodona HCl liberada
2,5	35	80
15	75	100
30	90	100
60	100	100

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una partícula recubierta basada en un principio activo de un tamaño entre 50 µm, y 2 mm en la cual ambos el núcleo y el recubrimiento contienen principio activo, en la que el núcleo contiene ya sea el 100% en peso, ya sea desde el 60 hasta el 99% en peso, de un primer principio activo mientras el recubrimiento contiene desde el 60 hasta el 99% en peso de un segundo principio activo, el cual es diferente en naturaleza, el resto hasta el 100% del recubrimiento y cuando es apropiado del núcleo consistiendo en por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente en un agente anti estático; en la que el agente aglutinante se elige a partir de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar y glicoles de polietileno, solos o como una mezcla.
- 10 2. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 en la que el núcleo contiene el principio activo presente en la dosis más alta mientras que el recubrimiento contiene el principio activo presente en la dosis más baja.
- 15 3. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 2 caracterizada por que la relación de la dosis entre el primer principio activo y el segundo principio activo es igual a o mayor que 5, preferiblemente igual a o mayor que 10.
- 20 4. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 en la que el núcleo contiene 100% en peso del primer principio activo, mientras que el recubrimiento contiene desde el 80 hasta el 99% en peso del segundo principio activo.
- 25 5. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 en la que el núcleo contiene desde el 60 hasta el 99% en peso del primer principio activo, mientras que el recubrimiento contiene desde el 80 hasta el 95% en peso del segundo principio activo.
- 30 6. La partícula recubierta como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 en la que el resto hasta el 100% del recubrimiento y, donde sea apropiado, del núcleo consiste exclusivamente de un agente aglutinante, el cual puede ser idéntico o diferente.
- 35 7. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 en la que el núcleo y/o el recubrimiento contiene también por lo menos un agente antiestático en proporciones que varían respectivamente hasta el 10% en peso, hasta el 3% en peso, con relación al peso del núcleo y hasta el 10% en peso, hasta el 3% en peso, con relación al peso del recubrimiento.
- 40 8. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 la cual comprende, además del recubrimiento, una capa funcional adicional, la composición de la cual se elige como una función de las características deseadas del enmascaramiento del sabor y/o de liberación del principio activo.
- 45 9. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 8 en la que la capa adicional funcional consiste en por lo menos un polímero de recubrimiento elegido a partir del grupo que comprende polímeros celulósicos y polímeros acrílicos, solos o como una mezcla.
- 50 10. La partícula recubierta como se reivindica en la reivindicación 1 la cual comprende, entre el núcleo y el recubrimiento, una capa intermedia basada en un polímero elegido a partir del grupo que comprende polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sucrosas y derivados de los mismos, goma guar y glicoles de polietileno, solos o como una mezcla.
- 55 11. Una composición farmacéutica o cosmética que comprende partículas recubiertas las cuales son el sujeto de una de las reivindicaciones 1 a 10.
- 60 12. La composición como se reivindica en la reivindicación 11, la cual está en forma de tabletas, en particular tabletas multipartículas las cuales son orodispersables o dispersables.
13. La composición como se reivindica en la reivindicación 11, la cual es una composición farmacéutica en forma de saquitos.
14. Un procedimiento para producir una partícula recubierta con un principio activo, el núcleo de la cual contiene un primer principio activo, mientras que el recubrimiento contiene un segundo principio activo, según la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

- preparar el núcleo que comprende ya sea el 100% en peso, ya sea desde el 60 hasta el 99% en peso, del primer principio activo y cuando es apropiado por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente antiestático,
- 5 - recubrir el núcleo así obtenido mediante la pulverización de una solución o suspensión que comprende desde el 60 hasta el 99% en peso de un segundo principio activo y por lo menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente antiestático,
- secar.
- 10 15. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14 en el que el paso para preparar el núcleo consiste en la granulación del primer principio activo en forma de un polvo, usando un agente aglutinante en forma de una solución acuosa u orgánica o una mezcla de solventes, y entonces secar.
- 15 16. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14 en la que la preparación del núcleo consiste en la selección granulométrica de micro cristales de entre 50 μm y 400 μm en tamaño, que constituyen el primer principio activo,
- 20 17. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14 el cual contiene un paso adicional de recubrir con una capa funcional adicional, la composición la cual se elige como una función de las características deseadas de enmascaramiento del sabor y/o de liberación de un principio activo.
- 25 18. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14 en el que el agente aglutinante se elige a partir de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, povidonas, copovidonas, alcoholes de polivinilo, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosos y derivados de los mismos, goma y glicoles de polietileno, solos o como mezcla.