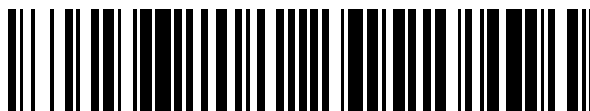


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 832 300**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014 PCT/MX2014/000117**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014 E 14831491 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3028706**

54 Título: **Composición farmacéutica con agentes antiinflamatorios y proceso de producción**

30 Prioridad:

02.08.2013 MX 2013008992

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

10.06.2021

73 Titular/es:

**LABORATORIO RAAM DE SAHUAYO, S.A. DE C.V. (100.0%)
Boulevard Lázaro Cárdenas No.794 Sur, Col. La Noria de Montes
59000 Sahuayo, Michoacán, MX**

72 Inventor/es:

**AMEZCUA AMEZCUA, FEDERICO y
COVARRUBIAS PINEDO, AMADOR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 832 300 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 farmacéutica con agentes antiinflamatorios y proceso de producción

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas que comprenden un sistema trifásico de liberación de al menos tres capas para formar al menos una unidad de dosificación oral, que consta de al menos dos capas externas, con al menos un núcleo ubicado espacialmente. Las capas pueden presentar un sistema de liberación retardada o prolongada o un sistema de liberación inmediata y contienen al menos un agente corticosteroide, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para el tratamiento del dolor corporal y la inflamación de áreas afectadas. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de novedosas composiciones farmacéuticas.

15 **Antecedentes de la invención**

Las glándulas suprarrenales son órganos endocrinos multifuncionales que segregan diversos esteroides, que pueden dividirse en corticosteroides, basados en un núcleo de 21 carbonos y en corticoides sexuales, principalmente andrógenos, basados en un núcleo de 19 carbonos. Los corticosteroides se dividen tradicionalmente en sus actividades metabólicas, en aquellos con acciones glucocorticoides, de los cuales el cortisol (hidrocortisona) es el ejemplo endógeno más importante, y aquellos de regulación de electrolitos que son primariamente mineralocorticoides, de los cuales la aldosterona es el más importante. Los glucocorticoides son los que más aplicación terapéutica poseen.

(Sweetman, S. 2002)

Numerosas observaciones experimentales y clínicas han demostrado que las glándulas suprarrenales son imprescindibles para la vida. Sus secreciones desempeñan una amplia variedad de funciones fisiológicas, como regulación de la glucosa sanguínea, recambio proteico, metabolismo de la grasa, equilibrio de sodio, potasio y calcio, modulación de la respuesta tisular ante lesiones o infecciones y, sobre todo, supervivencia ante cualquier estrés. (Berne, L. 1998)

Los glucocorticoides son potentes supresores de la inflamación. Estos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de los glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. De modo similar, los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables, incluyendo padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral, como urticaria. (Goodman y Gilman. 2003)

Los efectos de los corticosteroides incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones y músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales. Los corticoides también tienen efecto a nivel de la absorción y excreción de calcio, produciendo una disminución de las reservas de calcio en el organismo. (Goodman y Gilman, Sweetman, S. 2003, 2002)

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener sodio, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y glucogénesis) y efectos antiinflamatorios como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Potencias relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos.

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na+	Duración de acción	Dosis equivalente ♦mg
Cortisol	1	1	B	20
Cortisona	0,8	0,8	B	25
Fludrocortisona	10	125	I	**
Prednisona	4	0,8	I	5
Prednisolona	4	0,8	I	5
6α-metilprednisolona	5	0,5	I	4
Tiamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	P	0,75
Dexametasona	25	0	P	0,75

(continuación)

B, breve (vida media biológica de 8 a 12 h);
I, intermedia (vida media biológica de 12 a 36 h);
P, prolongada (vida media biológica de 36 a 72 h).
 ♦ Esas relaciones de dosis sólo se aplican al uso por vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de administración por vía intramuscular o intraarticular.
 **Este compuesto no se utiliza para obtener efectos glucocorticoides.

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides los convierten en agentes terapéuticos invaluable en numerosas enfermedades, aunque éstos no ataquen la causa fundamental de la enfermedad.

5 Los glucocorticoides tienen influencia sobre el tráfico de leucocitos circulantes y las células inmunes accesorias. Estos suprimen la activación inmunológica de estas células, inhiben la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, y producen resistencia a las citoquinas. Disminuyen o previenen la respuesta de los tejidos a los procesos inflamatorios, por lo que reducen el desarrollo de los síntomas de inflamación sin afectar la causa subyacente. Estos fármacos inhiben la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos. También inhiben la fagocitosis, la liberación de enzima lisosomal, y la síntesis y/o liberación de los mediadores químicos de la inflamación.

10 La hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. La mayoría de los corticosteroides usados sistémicamente son los compuestos hidroxil(alcoholes). Son relativamente insolubles en agua y la sal sódica del éster fosfato o succinato se usa generalmente para proveer formas hidrosolubles para soluciones. Estos ésteres se hidrolizan fácilmente en el organismo.

15 La betametasona tiene una propiedad antiinflamatoria muy importante; interviene sobre la fosfolipasa A2 bloqueando la producción del ácido araquidónico, evitando la cascada de los mediadores químicos que intervienen en el proceso inflamatorio.

20 El uso concomitante de glucocorticoides junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede proveer de un efecto aditivo terapéutico que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides.

25 Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos que tienen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, los cuales actúan inhibiendo la actividad de las enzimas ciclooxigenasa, las cuales convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos, los cuales participan en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre (Feria, 1997).

30 El aceclofenaco es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado arilo del ácido acético, relacionado estructuralmente con el diclofenaco. Es un potente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, que interviene en la producción de prostaglandinas.

35 Las propiedades farmacocinéticas del aceclofenaco han sido estudiadas después de la administración oral de dosis únicas o múltiples en voluntarios sanos jóvenes y de edad avanzada, así como en pacientes con osteoartritis.

40 Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios jóvenes sanos, se alcanzó una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aceclofenaco de 6,8 a 8,9 mg/l entre 1,4 a 2 horas (t_{máx}). La duración del tratamiento tuvo sólo un pequeño efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del aceclofenaco, los cuales fueron similares después de una sola dosis o dosis múltiples administradas a voluntarios jóvenes o de edad avanzada. La presencia de alimentos no modificó la farmacocinética del aceclofenaco, excepto el t_{máx}. de 2,0 a 3,5 horas.

45 La concentración promedio de aceclofenaco en líquido sinovial alcanzó la mitad que la del plasma después de un tratamiento con 225 mg de aceclofenaco al día/6 días.

Es metabolizado principalmente en 4-hidroxi-aceclofenaco; los otros metabolitos, diclofenaco y 4-hidroxi-diclofenaco, representan sólo 5 % de una dosis administrada.

50 Aproximadamente el 70 % de la dosis es excretada en la orina, principalmente como glucorónido de aceclofenaco y diclofenaco y sus metabolitos hidroxil; el resto se excreta por heces. Después de una dosis única de aceclofenaco de 100 mg, la vida media de eliminación es de 6,2 horas.

55 La administración concomitante de un glucocorticoide y un antiinflamatorio no esteroideo en única dosis de administración oral es indispensable para el tratamiento y/o control de la inflamación y/o dolor corporal y/o enfermedades relacionadas a estas.

Las principales aplicaciones son: Para el tratamiento del dolor agudo asociado a cefalea, procedimientos dentales, cirugías menores, con administración oral, absorción rápida y vida media corta. Así como dolor crónico, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, gota, dismenorrea primaria, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer,

tendinitis, mialgias, neuralgias, fiebre reumática aguda, enfermedades asociadas a agregabilidad plaquetaria (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral transitoria, etc.), entre otras enfermedades.

5 En el estado de la técnica se encuentran descritas patentes que protegen un kit y método de administración en aerosol de ésteres de aceclofenaco y ésteres de betametasona (US 7.078.019); un método de manufactura de una dispersión
 10 sólida que comprende disolver un fármaco insoluble en agua seleccionado de aceclofenaco y betametasona y un sustituto de ciclodextrina en un disolvente orgánico y secando a presión reducida dichas dispersiones para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos y maximizar su biodisponibilidad (W003043602) ; una composición terapéutica y métodos de tratamiento que contienen betametasona, aceclofenaco, un inmunosupresor y un componente IRM
 15 (W02005055932); una composición farmacéutica que contiene betametasona, aceclofenaco y otros compuestos para inhibir la COX y LOX, su proceso de preparación y método de uso contra la inflamación y/o dolor y/o desórdenes asociados (W02007072503); una composición farmacéutica que contiene azelastina y/o betametasona y/o aceclofenaco para administración transnasal u ocular (W02006058022); un dispositivo para administrar aceclofenaco y/o betametasona al sistema respiratorio. Se ha desvelado un comprimido de dos capas que comprende un núcleo interno que comprende un esteroide y un recubrimiento que comprende ácido acetilsalicílico, útil para el tratamiento de dolor e inflamación (GB874586).

20 El dolor corporal junto con la inflamación de las zonas afectadas es un problema de salud pública muy frecuente, que al paso del tiempo pueden convertirse en un factor de riesgo que conlleve a una mala calidad de vida y una limitante para realizar actividades físicas en general. Para tales efectos puede haber una mejora mediante un tratamiento y/o control de dichos malestares logrando tener un impacto significativo a nivel poblacional.

Objetivo de la invención

25 Se desvelan en el presente documento novedosas composiciones farmacéuticas con un sistema trifásico de liberación, compuesta por al menos tres capas, con al menos un núcleo ubicado espacialmente, las cuales pueden presentar un sistema de liberación retardada o prolongada o un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación inmediata, donde las capas contienen al menos un agente corticosteroide, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dichos ingredientes farmacéuticos activos
 30 proporcionan efectos clínicos sinérgicos en el momento que son liberados de la formulación con el objeto de lograr efectos terapéuticos optimizados.

La presente invención se refiere a un comprimido oral farmacéutico, caracterizado por que comprende un sistema trifásico con tres capas: a) un núcleo, b) una capa inferior y c) una capa superior, comprendiendo cada una un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo comprende un agente corticosteroide, preferentemente betametasona, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma; la capa inferior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente aceclofenaco, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; la capa superior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente aceclofenaco, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde el núcleo tiene un sistema de liberación retardada o un sistema
 35 de liberación prolongada; la capa inferior cubre al menos la mitad del núcleo central y tiene un sistema de liberación inmediata; la capa superior cubre completamente el núcleo central y tiene un sistema de liberación prolongada o un sistema de liberación retardada; la capa inferior y la capa superior tienen diferentes sistemas de liberación y el comprimido se formula en al menos una dosificación unitaria y es útil para el tratamiento de dolor corporal e inflamación de áreas afectadas. La invención también se refiere al proceso para la preparación de este comprimido oral
 40 farmacéutico.
 45

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solamente con fines de información.

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas sólidas obtenidas mediante un proceso de producción novedoso, que comprenden un sistema trifásico de liberación, capaces de reducir efectos secundarios y/o dependencia al tratamiento, entre algunas otros beneficios, cuando están en una misma composición y diferentes
 55 a los obtenidos por la administración de forma independiente de los agentes farmacéuticamente activos.

La administración de dichas composiciones farmacéuticas sólidas novedosas, las cuales cuentan con un sistema trifásico de liberación, permite tener beneficios como: mayor eficacia del efecto terapéutico y/o agentes farmacéuticamente activos en menor concentración y/o menor dosis de administración y/o tiempos más prolongados de administración y/o menor riesgo de padecer algún daño hepático.
 60

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas están compuestas por al menos tres capas para formar una unidad de dosificación oral donde al menos cada capa contiene al menos un agente farmacéuticamente activo perteneciente al grupo a) corticosteroide o al menos un agente farmacéuticamente activo perteneciente al grupo de los b) antiinflamatorios no esteroideos, además de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los agentes farmacéuticamente activos al ser administrados por vía oral en una forma única de dosificación de manera
 65 concomitante provocan un mejor efecto terapéutico.

La presente invención se caracteriza porque comprende un novedoso sistema de distribución de agentes farmacéuticamente activos contenidos en una unidad de dosificación oral con un sistema trifásico de liberación. Dicho sistema trifásico de liberación se da porque la unidad de dosificación oral está conformada por al menos tres capas, donde, la primer capa formado es un núcleo ubicado en el centro de la unidad de dosificación oral; la segunda capa inferior que cubrirá por lo menos la mitad del núcleo central; la tercer capa superior que terminará de cubrir por completo el núcleo central y el que dará la forma final de la unidad de dosificación oral.

De acuerdo a lo anterior, el agente farmacéuticamente activo del grupo corticosteroide y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la primera capa; el agente farmacéuticamente activo del grupo antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la segunda y tercer capa.

El sistema trifásico de liberación de la unidad de dosificación sólida se determinó a partir del comportamiento y/o características farmacocinéticas de dichos agentes farmacéuticamente activos cuando son administrados en una dosificación oral, asimismo, se ajustan los tiempos de liberación para cada agente farmacéuticamente activo con el fin de reducir principalmente los efectos secundarios que pueden causar y/o reacciones adversas asociadas con la administración de estos, con el fin de obtener una composición farmacéutica efectiva, eficiente y segura, respecto a lo reportado en el estado de la técnica.

El sistema trifásico de liberación de los agentes farmacéuticamente activos de la unidad de dosificación es útil para el tratamiento del dolor corporal e inflamación de áreas afectadas.

El sistema trifásico de liberación contiene la combinación sinérgica de dichos agentes farmacéuticamente activos contenidos en al menos una unidad de dosificación sólida de administración oral compuesta de al menos tres capas como sigue: la primer capa o núcleo que comprende al menos un corticosteroide y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación retardada o un sistema de liberación prolongada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; una segunda capa inferior que comprende al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación inmediata y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una tercer capa superior que comprende al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación prolongada o un sistema de liberación retardada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. De manera preferente para el objetivo de la presente invención se utiliza al menos un núcleo que contiene un agente corticosteroide o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen un sistema de liberación retardada; al menos una capa inferior que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo o sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un sistema de liberación inmediata y al menos una capa superior que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo o sus sales farmacéuticamente aceptables que tenga un sistema de liberación prolongada, con el objetivo de evitar la competencia antagónica por el citocromo P-450 en el hígado, permitiendo obtener el efecto sinérgico de ambos agentes farmacéuticamente activos.

Las novedosas composiciones de esta invención se caracterizan porque el núcleo comprende a) al menos un corticosteroide farmacéuticamente activo o sus sales farmacéuticamente aceptables, i) al menos un diluyente y/o ii) al menos un aglutinante y/o iii) al menos un polímero de liberación y/o iv) al menos un lubricante y/o vii) al menos un disolvente; la capa inferior comprende b) al menos un agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo o sus sales farmacéuticamente aceptables, i) al menos un diluyente y/o ii) al menos un aglutinante y/o iii*) al menos un desintegrante y/o iv) al menos un lubricante y/o v) al menos un disolvente; la capa superior comprende c) al menos un agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo o sus sales farmacéuticamente aceptables, i) al menos un diluyente y/o (ii) al menos un agente aglutinante y/o (iii) al menos un polímero de liberación y/o (iv) al menos un lubricante y/o (v) al menos un disolvente.

Además, las capas que forman la unidad de dosificación oral, pueden o no contener otros agentes excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de: modificadores de pH y/o alcalinizantes, entre otros.

El agente corticosteroide farmacéuticamente activo a) que está presente en el núcleo se encuentra presente en un rango de concentración que va de 0,10 a 10 mg y se selecciona del siguiente grupo: hidrocortisona, cortisona, corticosterona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, tiamcinolona, betametasona, dexametasona así como sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéuticamente activo del grupo perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos b) que. está presente en la capa inferior se encuentra presente en un rango de concentración que va de 10 a 125 mg y se selecciona del siguiente grupo: aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, etodolaco, flurbiprofeno, piroxicam, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, naproxeno, diclofenaco, fenoprofeno así como sus sales farmacéuticamente aceptables; y/o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéuticamente activo del grupo perteneciente a los agentes antiinflamatorios no esteroideos c) que está presente en la capa superior se encuentra presente en un rango de concentración que va de 10 a 125 mg y se

selecciona del siguiente grupo: aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, etodolaco, flurbiprofeno, piroxicam, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, naproxeno, diclofenaco, fenoprofeno así como sus sales farmacéuticamente; y/o combinaciones de los mismos.

5 El agente diluyente i) para cada capa se selecciona de: almidón y/o almidón pregelatinizado y/o almidón de maíz y/o azúcar y/o azúcar compresible y/o isomaltitol y/o celulosa microcristalina y/o lactosa y/o sorbitol y/o sucrosa y/o tragacanto y/o talco y/o trehalosa y/o xilitol y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

10 El agente aglutinante ii) para cada capa se selecciona de: acacia y/o agar y/o ácido algínico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o carbómero y/o carboximetilcelulosa cálcica y/o celulosa microcristalina y/o celulosa y/o ceratonia y/o quitosán y/o copovidona y/o dextratos y/o dextrina y/o dextrosa y/o etilcelulosa y/o gelatina y/o behenato de glicerilo y/o goma guar y/o hidroxietil celulosa y/o hidroximetil celulosa y/o hidroxipropil celulosa de baja-sustitución y/o hidroxipropil de almidón y/o hipromelosa y/o inulina y/o lactosa monohidratada y/o silicato de aluminio y magnesio y/o maltodextrina y/o metilcelulosa y/o policarbofil y/o polidextrosa y/o óxido de polietileno y/o polimetacrilatos y/o

15 polivinilpirrolidona y/o povidona y/o alginato de sodio y/o almidón y/o almidón pregelatinizado y/o sucrosa y/o polietilenglicol succinato y/o zeína y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

20 El agente polímero de liberación iii) para el núcleo y la capa superior se selecciona de: carboximetilcelulosa cálcica y/o carboximetilcelulosa sódica y/o acetato de celulosa y/o celulosa y/o quitosán y/o etilcelulosa y/o gelatina y/o hidroxietil celulosa y/o hidroximetil celulosa y/o hidroxipropil celulosa y/o hipromelosa y/o succinato de hipromelosa y/o hipromelosa ftalato y/o maltodextrina y/o metilcelulosa y/o poloxámero y/o polidextrosa y/o poli LD-ácido láctico y/o óxido de polietileno y/o polimetacrilatos y/o poli(metil vinil éter/anhidrido maleico) y/o acetato ftalato polivinil y/o propilen glicol y/o goma laca y/o zeína y/o carbómeros y sus derivados y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

25 El agente desintegrante iii*) para la inferior se selecciona del siguiente grupo: ácido algínico y/o crospovidona y/o resinas de intercambio iónico y/o silicato de aluminio y/o silicato de magnesio y/o celulosa microcristalina y/o almidón y/o almidón glicolato sódico y/o goma de celulosa modificada y/o PVP y/o dodecil sulfato de sodio y/o almidón de maíz y/o almidón de arroz y/o la N- vinil-2-pirrolidona entrecruzada y/o sodio croscarmelosa y/o formaldehído-caseína y/o la

30 combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente lubricante iv) se selecciona de: estearato de calcio y/o behenato de glicerilo y/o monoestearato de glicerilo y/o palmitostearato de glicerilo y/o ácido láurico y/o leucina y/o estearato de magnesio y/o maltodextrina y/o aceite mineral y/o aceite mineral ligero y/o ácido mirístico y/o ácido palmítico y/o polietilenglicol y/o alcohol polivinílico y/o

35 benzoato de potasio y/o cloruro de sodio y/o hialuronato de sodio y/o lauril sulfato de sodio y/o estearil fumarato de sodio y/o ácido esteárico y/o talco y/o aceite vegetal hidrogenado y/o estearato de zinc y/o la combinación de por los menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente disolvente v) para cada capa se selecciona de: acetona y/o metanol y/o etanol y/o etanol absoluto y/o etanol 80 % y/o etanol 90 % y/o cloroformo y/o bencil alcohol y/o bencil benzoato y/o butilen glicol y/o aceite de castor y/o

40 aceite de maíz y/o aceite de semilla de algodón y/o dibutil ftalato y/o dietil ftalato y/o dimetil ftalato y/o dimetil sulfóxido y/o dimetilacetamida y/o acetato de etilo y/o lactato de etilo y/o oleato de etilo y/o glicerina y/o glicofurolo y/o alcohol isopropílico y/o miristato de isopropil y/o palmitato de isopropil y/o triglicéridos de cadena media y/o aceite mineral y/o

45 aceite mineral ligero y/o octildodecanol y/o aceite de cacahuate y/o polietilén glicol y/o carbonato de propileno y/o propilenglicol y/o pirrolidona y/o aceite de cártamo y/o aceite de ajonjolí y/o aceite de soja y/o aceite de girasol y/o triacetina y/o tricaprilina y/o citrato de trietilo y/o trioleína y/o agua y/o la combinación de por lo menos dos de estos, entre otros.

El agente para la modificación del pH se selecciona de: ácido adípico y/o ácido bórico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o meglumina y/o fosfato de calcio y/o ácido cítrico monohidratado y/o glicina y/o ácido maleico y/o

50 metionina y/o glutamato monosódico y/o citrato de potasio y/o acetato de sodio y/o borato de sodio y/o carbonato de sodio y/o citrato de sodio dihidratado y/o hidróxido de sodio y/o fosfato de sodio dibásico y/o fosfato de sodio monobásico, y/o la combinación de por lo menos dos de estos, entre otros.

55 El agente alcalinizante se selecciona del siguiente grupo: citrato de potasio y/o citrato de sodio y/o hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio y/o bicarbonato de sodio y/o carbonato de sodio y/o bicarbonato de calcio y/o carbonato de calcio y/o bicarbonato de potasio y/o hidrogenofosfato de disodio y/o fosfato trisódico y/o arginina y/o talco y/o 1-leucina y/o la combinación de por lo menos dos de estos, entre otros.

60 Asimismo se describen ejemplos novedosos de composiciones farmacéuticas que contienen la combinación concomitante de un agente corticosteroide farmacéuticamente activo y un agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo así como los excipientes adecuados; las cuales presentan un novedoso sistema trifásico de liberación. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos:

65 **Ejemplo 1: Composición farmacéutica con sistema trifásico de liberación.**

Núcleo (liberación retardada)	
Componente	Concentración (mg)
Betametasona	0,10-10
Celulosa microcristalina	2,5-40
Lactosa	2,5-40
Metilcelulosa	10-95
Polivinilpirrolidona	1-15
Estearato de magnesio	1-10
Etanol	0,5-4
Capa inferior (liberación inmediata)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón de maíz	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Crospovidona	1-50
Ácido esteárico	1-15
Etanol	0,5-4
Capa superior (liberación prolongada)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón de maíz	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Metilcelulosa	10-95
Ácido esteárico	1-15
Etanol	0,5-4

Ejemplo 2: Composición farmacéutica con sistema trifásico de liberación.

Núcleo (liberación prolongada)	
Componente	Concentración (mg)
Betametasona	0,10-10
Celulosa microcristalina	2,5-40
Lactosa	2,5-40
Almidón pregelatinizado	2,5-40
Hidroxipropilmetilcelulosa	10-95
Talco	1-15
Estearato de calcio	1-10
Etanol absoluto	0,5-4
Capa inferior (liberación inmediata)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón pregelatinizado	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Crospovidona	1-50
Estearato de calcio	1-15
Etanol absoluto	0,5-4
Capa superior (liberación retardada)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100

(continuación)

Capa superior (liberación retardada)	
Almidón pregelatinizado	10-100
Talco	1-50
Hidroxipropilmetilcelulosa	10-95
Estearato de calcio	1-15
Etanol absoluto	0,5-4

Además, dichas composiciones farmacéuticas con sistema trifásico de liberación se caracterizan porque presentan una humedad en polvo de entre 2.5 % y 5 %; una dureza de entre 6 kg y 9 kg; y una friabilidad menor a 1.

5 Proceso de elaboración de la unidad de administración oral sólida con sistema trifásico de liberación:

Para el núcleo:

- 10
1. Mezclar el agente corticosteroide farmacéuticamente activo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.
 2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.
 3. Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.
 4. Agregar y mezclar uno o más lubricantes.
 5. Comprimir.

15 Para la capa inferior:

- 20
1. Mezclar el agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.
 2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.
 3. Agregar y mezclar uno o más agentes desintegrantes.
 4. Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.

Para la capa superior:

- 25
1. Mezclar el agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.
 2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.
 3. Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.
 4. Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.
- 30

Tableteado:

- 35
1. Dosificar en cada una de las tolvas el núcleo, el polvo para la capa inferior y el polvo para la capa superior.
 2. Comprimir los polvos y núcleo con el punzón adecuado.

Es importante señalar que esta composición farmacéutica con un sistema trifásico de liberación ofrece de manera no limitativa ventajas, tales como: un efecto farmacológico concomitante efectivo, eficaz y seguro; las dosis de los agentes farmacéuticamente activos son bajas lo que evita efectos secundarios y/o colaterales al cuerpo por la administración oral de ambos.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido oral farmacéutico, **caracterizado por que** comprende un sistema de liberación trifásico con tres capas: a) un núcleo, b) una capa inferior y c) una capa superior, comprendiendo cada una un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo comprende un agente corticosteroide, preferentemente betametasona, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma; la capa inferior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente aceclofenaco, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; la capa superior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo, preferentemente aceclofenaco, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde el núcleo tiene un sistema de liberación retardada o un sistema de liberación prolongada; la capa inferior cubre al menos la mitad del núcleo central y tiene un sistema de liberación inmediata; la capa superior cubre completamente el núcleo central y tiene un sistema de liberación prolongada o un sistema de liberación retardada; la capa inferior y la capa superior tienen diferentes sistemas de liberación y el comprimido está formulado en al menos una dosificación unitaria y es útil para el tratamiento de dolor corporal e inflamación de áreas afectadas.
2. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente corticosteroide farmacéuticamente activo es betametasona y se encuentra en una concentración que va de 0,10 a 10 mg y el agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo es aceclofenaco y está en una concentración de 10 a 125 mg.
3. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa inferior comprende uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un disolvente, un modificador de pH y un agente alcalinizante.
4. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un sistema de liberación trifásico con tres capas: a) un núcleo, b) una capa inferior y c) una capa superior, comprendiendo cada una un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el núcleo comprende un agente corticosteroide seleccionado de betametasona y sus sales farmacéuticamente aceptables y preferentemente betametasona en una cantidad de 0,1-10 mg; la capa inferior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado de aceclofenaco y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente aceclofenaco en una cantidad de 10-125 mg; la capa superior comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado de aceclofenaco y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente aceclofenaco en una cantidad de 10-125 mg; y en donde el núcleo tiene un sistema de liberación retardada o un sistema de liberación prolongada; la capa inferior cubre al menos la mitad del núcleo central y tiene un sistema de liberación inmediata; la capa superior cubre completamente el núcleo central y tiene un sistema de liberación prolongada o un sistema de liberación retardada; la capa inferior y la capa superior tienen diferentes sistemas de liberación y el comprimido se produce en al menos una dosificación unitaria y es útil para el tratamiento de dolor corporal e inflamación de áreas afectadas.
5. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el núcleo tiene un sistema de liberación retardada; la capa inferior tiene un sistema de liberación inmediata; y la capa superior tiene un sistema de liberación prolongada.
6. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del diluyente o aglutinante almidón pregelatinizado, el diluyente o aglutinante celulosa microcristalina, el diluyente lactosa y el aglutinante polivinilpirrolidona, y al menos un disolvente seleccionado de etanol, etanol absoluto, etanol al 80 % y etanol al 90 %.
7. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa inferior comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del diluyente o aglutinante almidón pregelatinizado, el diluyente o aglutinante celulosa microcristalina, el diluyente lactosa y el aglutinante polivinilpirrolidona, y al menos un disolvente seleccionado de etanol, etanol absoluto, etanol al 80 % y etanol al 90 %.
8. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa superior comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del diluyente o aglutinante almidón pregelatinizado, el diluyente o aglutinante celulosa microcristalina, el diluyente lactosa y el aglutinante polivinilpirrolidona, y al menos un disolvente seleccionado de etanol, etanol absoluto, etanol al 80 % y etanol al 90 %.
9. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende además al menos un polímero de liberación seleccionado de carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, acetato de celulosa, celulosa y metilcelulosa, preferentemente metilcelulosa y al menos un lubricante seleccionado de estearato cálcico y estearato magnésico.
10. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa inferior comprende además al menos un desintegrante seleccionado de ácido algínico y crospovidona y al menos un lubricante seleccionado de estearato cálcico y ácido esteárico.
11. El comprimido oral farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa superior comprende además

al menos un polímero de liberación seleccionado de carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, acetato de celulosa, celulosa y metilcelulosa, preferentemente metilcelulosa y al menos un lubricante seleccionado de estearato cálcico, estearato magnésico y ácido esteárico.

5 12. Un procedimiento para la elaboración del comprimido oral farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en donde el proceso comprende las etapas de producción siguientes:

a) para el núcleo:

- 10 i) mezclar el agente corticosteroide farmacéuticamente activo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes;
ii) granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla;
iii) agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación;
iv) agregar y mezclar uno o más lubricantes;
15 v) comprimir el polvo con un punzón adecuado;

b) para la capa inferior:

- 20 i) mezclar el agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes;
ii) granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla;
iii) agregar y mezclar uno o más agentes desintegrantes;
iv) agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes;

c) para la capa superior:

- 25 i) mezclar el agente antiinflamatorio farmacéuticamente activo no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes;
ii) granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla;
30 iii) agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación;
iv) agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes;

d) para la formación de comprimidos del núcleo (a) y polvos (b) y (c):

- 35 i) dosificar en tolvas independientes, el núcleo, el polvo para la capa inferior y el polvo para la capa superior, para formar el comprimido de tal manera que el núcleo se localice en el centro, la capa inferior cubra al menos la mitad del núcleo central y la capa superior cubra completamente el núcleo central y dé la forma final de la dosificación unitaria oral;
ii) comprimir los polvos y núcleo con un punzón adecuado.