

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES DE DABIGATRÁN **ETEXILATO**

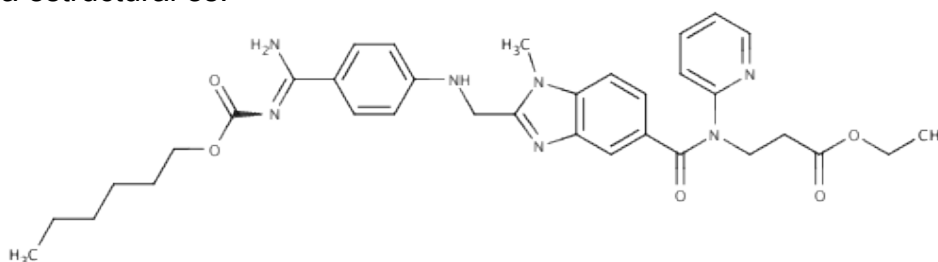
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas orales que comprenden dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un ácido orgánico, en una forma de dosificación unitaria que comprende una primera cápsula y una segunda
10 cápsula, estando la segunda cápsula ubicada en el interior de la primera cápsula.

Antecedentes de la invención

El dabigatrán es un potente inhibidor directo, reversible y univalente de la trombina. El dabigatrán fue desvelado por primera vez en el documento
15 WO98/37075, compuestos que son reivindicados con un efecto inhibidor de la trombina y el efecto de prolongar el tiempo de trombina, con el nombre N-(2-piridil)-N-(2 etoxycarboniletil)amidas del ácido 1-metil-2-[N-[4-(N-n-hexiloxycarbonilamidino) fenil] aminometil] benzimidazol-5-ilcarboxílico.

El dabigatrán etexilato, un novedoso inhibidor directo de la trombina, es
20 un profármaco del dabigatrán y es un inhibidor no peptídico de la trombina. La fórmula estructural es:



Fórmula 1: dabigatrán etexilato

El dabigatrán está disponible actualmente en forma de dabigatrán etexilato mesilato, con el nombre comercial Pradaxa de Boehringer Ingelheim, se usa para la reducción del riesgo de ictus y de embolia sistémica en
5 pacientes con una fibrilación auricular no valvular.

La solubilidad del dabigatrán etexilato en agua es de 1,8 mg/ml y depende del valor del pH. Para aumentar la solubilidad del dabigatrán etexilato, el documento EP1658056B1 sugiere una formulación en comprimido que contiene dabigatrán etexilato y un ácido orgánico con una solubilidad en agua
10 de > 1 g/250 ml a 20 °C.

El dabigatrán etexilato también es menos estable en un entorno ácido. Para evitar problemas de estabilidad se ofrecieron muchas soluciones en la técnica anterior. El documento EP2740471B1 desvela una composición farmacéutica que contiene los siguientes componentes principales: un material
15 de núcleo que comprende una capa de un ácido inorgánico, una capa de una sustancia activa y una capa aislante entre la capa del ácido inorgánico y la capa de sustancia activa. El documento EP2588090A2 desvela un procedimiento para la preparación de una dosis oral que comprende un núcleo esférico recubierto con ácido tartárico, una capa aislante sobre la capa de
20 recubrimiento de ácido tartárico y una capa que comprende dabigatrán etexilato en la capa aislante. El documento WO2015145462A1 desvela una composición farmacéutica que comprende un primer componente en forma de comprimido que comprende dabigatrán y un segundo componente en forma de una cápsula que comprende un ácido orgánico.

25 Todavía existe una necesidad de preparar composiciones alternativas de

dabigatrán etexilato que sean estables, rentables, fáciles de preparar, que proporcionen la liberación deseada *in vitro*, con un perfil de disolución y una biodisponibilidad mejorados. Hemos encontrado una forma fácil para separar la formulación del ácido orgánico de la formulación del dabigatrán etexilato mediante el uso de la tecnología de cápsula anidada. También proporciona una buena estabilidad y mejora el perfil de disolución.

Descripción detallada de la invención

El principal objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas sólidas orales, que comprenden dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un ácido orgánico, en una forma de dosificación unitaria con una buena estabilidad y un perfil de disolución eficaz.

Otro objeto de la presente invención es obtener una formulación estable de dabigatrán etexilato con una elevada biodisponibilidad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento fácil y rentable para la preparación de dicha composición farmacéutica.

En una realización, dicha composición farmacéutica que comprende un inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un ácido orgánico, en la que la composición está en una forma de dosificación unitaria que comprende una primera cápsula y una segunda cápsula que está ubicada en el interior de la primera cápsula.

Según se usa en el presente documento, la expresión “forma de dosificación unitaria” se refiere a una tecnología de cápsula anidada que está

comprendiendo una primera cápsula y una segunda cápsula, estando ubicada la segunda cápsula en el interior del cuerpo de la primera cápsula. La primera cápsula comprende una primera formulación que puede ser un inhibidor directo de la trombina o un ácido orgánico. La segunda cápsula comprende una
5 segunda formulación que puede ser un inhibidor directo de la trombina o un ácido orgánico.

Según se usa en el presente documento, la expresión “base libre de dabigatrán etexilato” se refiere a un dabigatrán etexilato que está exento de otras formas de la fracción activa, especialmente de las sales de adición ácida.

10 Según esta realización de la presente invención, la primera cápsula está comprendiendo una primera formulación mantenida entre la primera y la segunda cápsula, y una segunda formulación mantenida en la segunda cápsula.

Según estas realizaciones de la presente invención proporciona una
15 combinación de formulaciones incompatibles en una unidad de dosificación individual. Para preparar las cápsulas candidatas es más fácil y elimina la activación de la capa de aislamiento que era usada lo más frecuentemente en la técnica anterior.

Según se usa en el presente documento, el término “formulaciones
20 incompatibles” se refiere a la primera y a la segunda formulación que están comprendiendo un inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismos o un ácido orgánico.

Según estas realizaciones de la presente invención, la primera
25 formulación y la segunda formulación están en forma de minicomprimidos o de

gránulos o de pellas o de polvo o de perlas o de cápsulas, o mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención, la primera formulación está comprendiendo un inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o
5 en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo o un ácido orgánico.

En una realización de la presente invención, la segunda formulación está comprendiendo un inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente
10 aceptables del mismo o un ácido orgánico.

En una realización, la composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que comprende una primera cápsula y una segunda cápsula que está ubicada en el interior de la primera cápsula, en la que la primera cápsula que comprende una primera formulación mantenida entre la
15 primera y la segunda cápsula y que comprende una segunda formulación mantenida en la segunda cápsula, y en la que la primera formulación o la segunda formulación que comprende un inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo o al menos un ácido
20 orgánico.

Según una realización de la presente invención, el inhibidor directo de la trombina es el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Un ácido orgánico adecuado comprende al menos un grupo carboxílico.

Puede incluir, pero no se limita a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido gálico, ácido orótico, ácido p-cumárico, ácido hipúrico, ácido ferúlico, ácido vanílico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido adípico o mezclas de los mismos.

Según una realización de la presente invención, el ácido orgánico es el ácido cítrico o el ácido tartárico o mezclas de los mismos.

El ácido orgánico tiene un papel importante en la alta biodisponibilidad y solubilidad del dabigatrán etexilato. Sin embargo, el uso de una elevada cantidad de ácido orgánico puede causar incompatibilidades en el paciente o puede limitar la cantidad de fármaco usada en la preparación farmacéutica debido a sus propiedades intrínsecas. Estas razones deberían tenerse en consideración cuando se determine la cantidad de inhibidor directo de la trombina y de ácido orgánico en la composición farmacéutica.

Según una realización de la presente invención, la proporción ponderal entre el inhibidor directo de la trombina y el ácido orgánico es de entre 0,6 y 8,0, preferentemente la proporción es de entre 1,0 y 5,0.

Según una realización de la presente invención, la proporción ponderal entre el dabigatrán etexilato y el ácido cítrico es de entre 0,6 y 8,0, preferentemente la proporción es de entre 1,0 y 5,0.

Según una realización de la presente invención, la proporción ponderal entre el dabigatrán etexilato y el ácido tartárico es de entre 0,6 y 8,0, preferentemente la proporción es de entre 1,0 y 5,0.

En una realización, dicha composición comprende al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable seleccionado entre cargas, disgregantes, diluyentes, agentes dispersantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, plastificantes, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, componentes de fusión, agentes colorantes, disolventes, o mezclas de los mismos.

- 5 Cargas adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sulfato de calcio, xilitol, o mezclas de los mismos.

- Disgregantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), povidona, carboximetil celulosa reticulada (croscarmelosa de sodio), hidroxipropil celulosa poco sustituida, 10 almidón pregelatinizado, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa, docusato de sodio, goma guar, poliacrilato de potasio, alginato de sodio, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, alginatos, resinas de intercambio iónico, sílice de magnesio y aluminio, 15 dodecil sulfato de sodio, poloxámero, carbonato sódico de glicina, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos.

- Diluyentes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, manitol, manitol secado por pulverización, lactosa, almidón, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, sorbitol, xilitol, inositol, caolín, sales 20 inorgánicas, sales de calcio, polisacáridos, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, dextratos, lactitol, maltodextrina, mezcla de sacarosa-maltodextrina, trehalosa, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio o mezclas de los mismos.

- Agentes dispersantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 25 silicato de calcio, silicato de magnesio y aluminio o mezclas de los mismos.

Aglutinantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, cera de carnaúba, pululano, behenato de glicerilo, policarbófilo, acetato de polivinilo y sus copolímeros, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil almidón, azúcares, goma de tragacanto, alcohol
5 cetoestearílico, mucílago de acacia, polietilenglicol, alcohol polivinílico, almidón, almidón pregelatinizado, glucosa, jarabe de glucosa, gomas naturales, sacarosa, alginato de sodio, derivados de celulosa tales como hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de calcio, etil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil
10 celulosa, carboxi metil celulosa, metil celulosa, carragenano, goma guar, polimetacrilatos, polímeros de metacrilato, colágenos, proteínas como la gelatina, agar, alginato, goma xántica, ácido hialurónico, pectina, polisacáridos, carbómero, poloxámero, poliacrilamida, hidróxido de aluminio, laponita, bentonita, polioxietilén alquil éter, polidextrosa, óxido de polietileno o mezclas
15 de los mismos.

Lubricantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, talco, ceras, ácido bórico, aceite vegetal hidrogenado, clorato de sodio, lauril sulfato de magnesio, oleato de sodio, acetato de sodio, benzoato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico,
20 ácido graso, ácido fumárico, palmito estearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos.

Deslizantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, sílice o mezclas de los mismos.

Plastificantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a,
25 polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, propilenglicol o mezclas de

los mismos.

Conservantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, metil parabeno y propil parabeno y sus sales (tales como de sodio, de potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, butilhidroxitolueno y
5 butilhidroxianisol o mezclas de los mismos.

Edulcorantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, sacarina, azúcares tales como sacarosa, glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol o mezclas de los
10 mismos.

Aromatizantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, mentol, menta, canela, chocolate, vainillina y esencias de frutas tales como cereza, naranja, fresa, uva, grosella negra, frambuesa, banana, frutos rojos, bayas salvajes, etc. o mezclas de los mismos.

Componentes de fusión adecuados se seleccionan entre gelucire (estearil macrogolglícrido), poloxámero (copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno), polietilenglicol, povidona, soluplus, metacrilato catiónico, copovidona, copolímeros del ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, monoglicérido acetilado, glicolato de butil ftalibutilo, tartrato de dibutilo, ftalato
15 de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etil ftaliletlio, glicerina, propilenglicol, triacetina, citrato de triacetina, tripropionina o mezclas de los mismos.

Agentes colorantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, óxido férrico, dióxido de titanio, colorantes de Food, Drug & Cosmetic (FD&C) (tales como; azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, lacas FD&C),
25 poncau, azul índigo Drug & Cosmetic (D&C), azul indigotina FD&C, indigotina

carmoisina (carmín índigo), óxidos de hierro (tales como; óxido de hierro rojo, amarillo, negro), amarillo quinolina, rojo llama, carmín, carmoisina, amarillo atardecer o mezclas de los mismos.

Disolventes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, alcohol etílico,
5 2-propanol o mezclas de los mismos.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

a) la primera formulación que comprende

- 10 - el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- el 5,0 - 50,0 % en peso de diluyente;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
- 15 - el 0,1 - 3,0 % en peso de deslizante;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
- el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante, y

b) la segunda formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas
- 20 de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la
25 que;

- a) la primera formulación que comprende
- el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
 - el 10,0 - 50,0 % en peso de diluyente;
 - el 10,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
 - el 0,5 - 3,0 % en peso de deslizante;
 - el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
 - el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante, y
- b) la segunda formulación que comprende
- el 10,0 - el 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico;
- en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.
- Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;
- a) la primera formulación que comprende
- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico, y
- b) la segunda formulación que comprende
- el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;

- el 5,0 - 50,0 % en peso de diluyente;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
- el 0,1 - 3,0 % en peso de deslizante;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
- 5 - el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

10 a) la primera formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico, y

b) la segunda formulación que comprende

- 15 - el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- 20 - el 10,0 - 50,0 % en peso de diluyente;
- el 10,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
- el 0,5 - 3,0 % en peso de deslizante;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
- el 0,1 - el 5,0 % en peso de lubricante;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, la composición
25 farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la

que;

a) la primera formulación que comprende

- el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- el 5,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;
- el 0,1 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio, y

b) la segunda formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas (aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o ácido tartárico;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

a) la primera formulación que comprende

- el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- el 10,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;
- el 10,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;

- el 0,5 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio, y

b) la segunda formulación que comprende

- 5 - el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas (aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o ácido tartárico;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

- 10 Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

a) la primera formulación que comprende

- 15 - el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas (aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o ácido tartárico, y

b) la segunda formulación que comprende

- 20 - el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- el 5,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;
- el 0,1 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- 25 - el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;

- el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la

5 que;

a) la primera formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas (aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o
10 ácido tartárico, y

b) la segunda formulación que comprende

- el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 - el 10,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;

- el 10,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;

- el 0,5 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;

- el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;

- el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio;

20 en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Según una realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación en forma de minicomprimidos o de
25 gránulos o de pellas o de polvo o de perlas o de cápsulas, o mezclas de

los mismos;

b. Preparar la segunda formulación en forma de minicomprimidos o de gránulos o de pellas o de polvo o de perlas o de cápsulas, o mezclas de los mismos;

5 c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

La Fig. 1 muestra la Tabla 1 que contiene los Ejemplos 1-6.

La Fig. 2 muestra la Tabla 2 que contiene los Ejemplos 1-6.

10 Según la Tabla 1 y la Tabla 2, todos los ejemplos numerados desde 1 hasta 6 están comprendiendo un dabigatrán etexilato y un ácido orgánico. Estas tablas muestran todas las formulaciones farmacéuticas alternativas.

El término "granular" o "granulación" representa un procedimiento para proporcionar un producto granular que consiste en partículas que tienen, cada
15 una, prácticamente el mismo tamaño y forma, a partir de un material de partida en forma de un polvo, de un fundido o de una solución acuosa. El término "gránulos" según se usa en el presente documento se refiere a aglomerados de partículas.

Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas
20 mediante el uso de procedimientos de granulación en húmedo en los que se añade un polvo con un aglutinante y un disolvente, después se granula, de procedimientos de granulación en seco tales como precompresión o compactación y compresión directa, o procedimientos de granulación en fundido en los que se mezcla un polvo con un aglutinante de fundido en
25 caliente y después se granulan en caliente. Estos procedimientos de

granulación pueden combinarse con varios procedimientos de granulación tales como el procedimiento de granulación con agitación usado con máquinas tales como mezcladoras planetarias y mezcladoras de tornillo, el procedimiento de granulación de alta cizalla usado con máquinas tales como mezcladoras

5 Henschel y supermezcladoras, el procedimiento de granulación con extrusión usado con máquinas tales como cilíndricas, granulador rotario, granulador con tornillo extrusor y granulador con molino de pellas, u otros procedimientos como un procedimiento de granulación con volteo, un procedimiento de granulación en lecho fluido, un procedimiento de granulación con compresión,

10 un procedimiento de granulación con trituración y un procedimiento de granulación con secado por pulverización. Los anteriores procedimientos de granulación pueden usarse solos y no hay ninguna limitación en su uso.

Una vez que se han granulado las partículas, pueden ser molidas después para conseguir el tamaño de partícula deseado. Algunos ejemplos de

15 procedimientos adecuados para la molienda de los gránulos incluyen una molienda con martillos, una molienda como bolas, una molienda de energía fluida, una molienda con rodillo, una molienda de corte u otros procedimientos de molienda conocidos en la materia.

El término “pellas” se refiere a pequeñas partículas con unas formas y

20 unos tamaños aproximadamente uniformes producidas mediante un procedimiento de extrusión. Una “partícula pequeña” se refiere a una partícula cuyo diámetro, longitud, altura y anchura es como mucho de 10 mm (por ejemplo, como mucho de 2, de 3, de 4, de 5, de 6, de 7, de 8 o de 9 mm).

El término “pella esférica” se refiere a perlas, microperlas, partículas

25 esféricas, esferoides, o similares, que tienen una forma redonda o

aproximadamente redonda y que generalmente se fabrican mediante un procedimiento de extrusión y esferonización.

El término “minicomprimido”, según se usa en el presente documento, se refiere a comprimidos pequeños con un diámetro igual o menor de 4 mm que normalmente están contenidos en una cápsula o comprimidos adicionalmente en comprimidos mayores. El espesor de estos minicomprimidos es igual o menor de 3 mm. Los minicomprimidos tienen una forma redonda y una superficie lisa para facilitar el procedimiento de recubrimiento.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento para la primera o la segunda formulación comprende las siguientes etapas:

- a. Mezclar el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- b. Granular la mezcla de la etapa (a);
- c. Secar o enfriar los gránulos obtenidos en la etapa (b);
- d. Opcionalmente añadir al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a los gránulos obtenidos en la etapa (c) y mezclar;
- e. Introducir la mezcla en la primera cápsula o en la segunda cápsula.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento para la primera o la segunda formulación comprende las siguientes etapas:

- a. Mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

b. Granular la mezcla de la etapa (a) para formar gránulos de un ácido orgánico o extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (a) para formar pellas de un ácido orgánico;

5 c. Opcionalmente recubrir los gránulos o las pellas del ácido orgánico con una solución de aislamiento;

d. Introducir los gránulos o las pellas del ácido orgánico obtenidos en la etapa (b) o en la etapa (c) en la primera cápsula o en la segunda cápsula.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento
10 comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

15 i. Mezclar el inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, el diluyente, el aglutinante, el deslizante y el disgregante;

ii. Granular la mezcla de la etapa (i);

iii. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (ii);

iv. Opcionalmente añadir el lubricante a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;

20 b. Preparar la segunda formulación que comprende

i. Mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de un ácido orgánico;

25 iii. Opcionalmente recubrir las pellas orgánicas con una solución de

aislamiento;

c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

5 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

10 i. Mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de un ácido orgánico;

iii. Opcionalmente recubrir las pellas orgánicas con una solución de aislamiento;

15 b. Preparar la segunda formulación que comprende

i. Mezclar el inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, el diluyente, el aglutinante, el deslizante y el disgregante;

20 ii. Granular la mezcla de la etapa (i);

iii. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (ii);

iv. Opcionalmente añadir el lubricante a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;

c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

25 d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente

introducir la primera formulación en la primera cápsula.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 5 a. Preparar la primera formulación que comprende
 - i. Mezclar el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio;
 - 10 ii. Granular la mezcla de la etapa (i) con agua;
 - iii. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (ii);
 - iv. Opcionalmente añadir el estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;
- 15 b. Preparar la segunda formulación que comprende
 - i. Mezclar el ácido cítrico o el ácido tartárico con la celulosa microcristalina y la solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico;
 - ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de ácido cítrico o pellas de ácido tartárico;
 - 20 iii. Opcionalmente recubrir las pellas de ácido cítrico o las pellas de ácido tartárico con una solución de aislamiento;
- c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;
- d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente
- 25 introducir la primera formulación en la primera cápsula.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

- 5 i. Mezclar el ácido cítrico o el ácido tartárico con la celulosa microcristalina y la solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico;
- ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de ácido cítrico o pellas de ácido tartárico;
- 10 iii. Opcionalmente recubrir las pellas de ácido cítrico o las pellas de ácido tartárico con una solución de aislamiento;

b. Preparar la segunda formulación que comprende

- i. Mezclar el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio;
- 15 ii. Granular la mezcla de la etapa (i) con agua;
- iii. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (ii);
- 20 iv. Opcionalmente añadir el estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;

c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

25 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de

preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento para la primera o la segunda formulación comprende las siguientes etapas:

- 5 a. Tamizar y mezclar el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- b. Hacer pasar la mezcla pulverulenta a través del compactador o de una precompresión;
- 10 c. Tamizar el polvo que se hace pasar a través del compactador o moler la carga y tamizar;
- d. Opcionalmente añadir al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a la mezcla y mezclar durante 1-2 minutos más.
- e. Comprimir la mezcla pulverulenta en minicomprimidos.
- f. Introducir los minicomprimidos en la primera cápsula o en la segunda cápsula.
- 15

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento para la primera o la segunda formulación comprende las siguientes etapas:

- 20 a. Tamizar y mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- b. Hacer pasar la mezcla pulverulenta a través del compactador o de una precompresión
- c. Tamizar el polvo que se hace pasar a través del compactador o moler la carga y tamizar
- 25 d. Opcionalmente añadir al menos un excipiente farmacéuticamente

aceptable a la mezcla y mezclar durante 1-2 minutos más.

e. Comprimir la mezcla pulverulenta en minicomprimidos.

f. Introducir los minicomprimidos en la primera cápsula o en la segunda cápsula.

- 5 En una realización, las pellas de un ácido orgánico o los gránulos del ácido orgánico se recubren con una solución de aislamiento.

En una realización, la solución de aislamiento está formada por un agente polimérico o no polimérico farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos.

- 10 En una realización, el material de partida de la cápsula es hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) o gelatina, que puede ser gelatina tratada con un álcali, gelatina tratada con un ácido o gelatina modificada químicamente.

En una realización, el material de la cápsula puede incluir adicionalmente agar, almidón, ácido algínico, goma guar, plastificante y mezclas de los
15 mismos.

Las cápsulas basadas en HPMC tienen un efecto retardante sobre la velocidad de disolución en comparación con las cápsulas basadas en gelatina. Las cápsulas basadas en gelatina pueden ser más preferibles que las cápsulas basadas en HPMC cuando se usa un ácido en la composición farmacéutica.

- 20 En una realización, la cápsula que contiene las pellas de un ácido orgánico, o las pellas recubiertas de un ácido orgánico, o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico, está hecha de gelatina o de HPMC, preferentemente de gelatina.

- En una realización, la cápsula que contiene que comprende las pellas de
25 ácido cítrico, o las pellas de ácido cítrico recubiertas, o la mezcla pulverulenta

que contiene ácido cítrico, está hecha de gelatina o de HPMC, preferentemente de gelatina.

En una realización, la cápsula que contiene las pellas de ácido tartárico, o las pellas de ácido tartárico recubiertas, o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico, está hecha de gelatina o de HPMC, preferentemente de gelatina.

En una realización, la cápsula que contiene el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, está hecha de gelatina o de HPMC.

Ejemplo 1:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
Contenido de la segunda cápsula	
Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):**Preparación de la solución de aislamiento:****10 Fórmula 1:**

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan.
15 Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

20 Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade
25 el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
5 se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y
se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se
mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de
10 un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en
la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se
introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
15 celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno
a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La
mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

20 Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de
un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en
la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se
introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera
cápsula.

25 Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La
5 mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de
10 un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 2:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0

Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan.
15 Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

20 Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio

coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

- 5 El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

10 Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

15 Procedimiento de producción 2:

- El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La
20 mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

- Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido
25 orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera

cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la
 5 hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de
 sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La
 mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla
 comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los
 gránulos tamizados y se mezcla.

10 Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula.
 La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas
 de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla
 pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

15 Ejemplo 3:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
Contenido de la segunda cápsula	

Pellas de ácido cítrico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido cítrico / mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de ácido cítrico:

Se mezclan el ácido cítrico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
 5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de ácido cítrico aisladas (pellas de ácido cítrico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se
 15 mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

20 Las pellas de ácido cítrico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico

El ácido cítrico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

5 Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y
10 se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico se introducen en la segunda
15 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
20 se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

Las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la
25 mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico se introducen en la segunda

cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

- 5 Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los
- 10 gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

- Las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico se introducen en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen
- 15 los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 4:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Pellas de ácido cítrico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido cítrico / mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico	10,0 - 50,0
Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0

Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de ácido cítrico:

Se mezclan el ácido cítrico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de ácido cítrico aisladas (pellas de ácido cítrico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se
15 mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

20 Las pellas de ácido cítrico se recubren con una solución de aislamiento

que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico

El ácido cítrico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el
5 estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
10 se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y
se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se
mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
15 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen
las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla
polverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
20 celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno
a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La
mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

25 Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la

segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

5 Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Según otra realización de la invención, en los ejemplos proporcionados más arriba de 3 y 4, en lugar de las pellas de ácido cítrico recubiertas o de las pellas de ácido cítrico o de la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico, podemos poner las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico.

Ejemplo 5:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres	30,0 - 80,0

farmacéuticamente aceptables del mismo	
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
Contenido de la segunda cápsula	
Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
 5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se

mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un
homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se
5 mezclan en un homogeneizador.

Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de
aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de
10 silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade
el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
15 celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y
se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se
mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

20 Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de
un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en
la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se
introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

25 El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil

celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

5 Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico se introducen en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 6:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
---------------------------------	-----------

Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
---	-------------

Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
 5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se
 15 mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

- 5 Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

- El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade
10 el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

- El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
15 se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

- Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
20 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

- El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
25 celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y

se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

- 5 Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

10 Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

- Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La
15 mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

- Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
20 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

Ejemplo 7:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma	30,0 - 80,0

Contenido de la primera cápsula	% en peso
de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0- 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
Contenido de la segunda cápsula	
Pellas de ácido cítrico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido cítrico / mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de ácido cítrico:

Se mezclan el ácido cítrico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
 5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de ácido cítrico aisladas (pellas de ácido cítrico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

- 5 Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

Las pellas de ácido cítrico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

10 **Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico**

El ácido cítrico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:

15 **Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se
20 mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

- Se introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen
25 los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 8:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Pellas de ácido cítrico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido cítrico / mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico	10,0 - 50,0
Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de ácido cítrico:

Se mezclan el ácido cítrico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de ácido cítrico aisladas (pellas de ácido cítrico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se

añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

5 **Fórmula 3:**

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

Las pellas de ácido cítrico se recubren con una solución de aislamiento
10 que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico

El ácido cítrico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

15 **Procedimiento de producción 1:**

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y
20 se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen
25 las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla

pulverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil
celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y
5 se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno
a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La
mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la
10 segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se
introducen las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o
la mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

15 Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la
hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de
sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La
mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla
comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los
20 gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen
las pellas de ácido cítrico recubiertas o las pellas de ácido cítrico o la mezcla
25 pulverulenta que contiene ácido cítrico en la primera cápsula.

Ejemplo 9:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
Contenido de la segunda cápsula	
Pellas de ácido tartárico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido tartárico / mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de ácido tartárico:

- Se mezclan el ácido tartárico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de ácido tartárico aisladas (pellas de ácido tartárico recubiertas):

- Preparación de la solución de aislamiento:**

Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

Las pellas de ácido tartárico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico

El ácido tartárico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la

segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

5 El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

10 Se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera cápsula.

15 Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

20 Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

25 Se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la

segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 10:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Pellas de ácido tartárico recubiertas (aisladas) / pellas de ácido tartárico / mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico	10,0 - 50,0
Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Celulosa microcristalina	10,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	10,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

5 Preparación de las pellas de ácido tartárico:

Se mezclan el ácido tartárico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

10 Preparación de las pellas de ácido tartárico aisladas (pellas de ácido tartárico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:**Fórmula 1:**

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

5 **Fórmula 2:**

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un
10 homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

Las pellas de ácido tartárico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico

15 El ácido tartárico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

20 El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. Esta mezcla se granula con agua. Los gránulos se secan a 50 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

25 **Preparación de las cápsulas anidadas**

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la primera cápsula.

5 **Procedimiento de producción 2:**

El dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan. La mezcla pulverulenta se granula con agua y se seca en un horno a 50 °C. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La
10 mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido
15 tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

Se mezclan el dabigatrán etexilato, la celulosa microcristalina, la
20 hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio. Se añade parte del estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

25 **Preparación de las cápsulas anidadas**

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de ácido tartárico recubiertas o las pellas de ácido tartárico o la mezcla pulverulenta que contiene ácido tartárico en la primera cápsula.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona otras soluciones mediante el uso de ciclodextrina o de polivinilpirrolidona (PVP) o de polietilenglicol (PEG) o una mezcla de los mismos, para aumentar la solubilidad del dabigatrán etexilato en estas composiciones farmacéuticas.

10 Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

a) la primera formulación que comprende

- el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
- 15 - el 3,0 - 30,0 % en peso de ciclodextrina o de PVP o de PEG o de mezclas de los mismos;
- el 5,0 - 50,0 % en peso de diluyente;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
- 20 - el 0,1 - 3,0 % en peso de deslizante;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
- el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante, y

b) la segunda formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas
- 25 de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla

pulverulenta que contiene un ácido orgánico;
en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento

5 comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

i. Suspender el inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente para
10 obtener una primera suspensión;

ii. Suspender la ciclodextrina o la PVP o el PEG o una mezcla de los mismos en un disolvente para obtener una segunda suspensión;

iii. Añadir la segunda suspensión obtenida en la etapa (ii) a la primera suspensión obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla
15 del inhibidor directo de la trombina;

iv. Tamizar y mezclar el diluyente, el aglutinante, el deslizante y el disgregante para obtener una mezcla;

v. Granular la mezcla del inhibidor directo de la trombina obtenida en la etapa (iii) con la mezcla obtenida en la etapa (iv) para obtener los
20 gránulos;

vi. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (v) y tamizar;

vii. Añadir el lubricante a los gránulos obtenidos en la etapa (vi) y mezclar;

b. Preparar la segunda formulación que comprende

25 i. Mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable;

ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de un ácido orgánico;

iii. Opcionalmente recubrir las pellas orgánicas con una solución de aislamiento;

5

c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

10

a) la primera formulación que comprende

- el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;

15

- el 3,0 - 30,0 % en peso de ciclodextrina o de PVP o de PEG o de mezclas de los mismos;

- el 5,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;

- el 1,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;

20

- el 0,1 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;

- el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;

- el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio, y

b) la segunda formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas

25

(aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o ácido tartárico;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

i. Suspender el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente seleccionado entre un grupo que comprende alcohol etílico, 2-propanol o una mezcla de los mismos, para obtener una primera suspensión;

ii. Suspender la ciclodextrina o la PVP o el PEG o una mezcla de los mismos en agua para obtener una segunda suspensión;

iii. Añadir la segunda suspensión obtenida en la etapa (ii) a la primera suspensión obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla del dabigatrán etexilato;

iv. Tamizar y mezclar la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio para obtener una mezcla;

v. Granular la mezcla del dabigatrán etexilato obtenida en la etapa (iii) con la mezcla obtenida en la etapa (iv) para obtener los gránulos;

vi. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (v) y tamizar;

vii. Añadir el estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la

etapa (vi) y mezclar;

b. Preparar la segunda formulación que comprende

i. Mezclar el ácido cítrico o el ácido tartárico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

5 ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico;

iii. Opcionalmente recubrir las pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico con una solución de aislamiento;

c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;

10 d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;

15 a) la primera formulación que comprende

- el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de un ácido orgánico o de pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) o de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico, y

b) la segunda formulación que comprende

20 - el 30,0 - 80,0 % en peso del inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;

- el 3,0 - 30,0 % en peso de ciclodextrina o de PVP o de PEG o de mezclas de los mismos;

25 - el 5,0 - 50,0 % en peso de diluyente;

- el 1,0 - 30,0 % en peso de aglutinante;
- el 0,1 - 3,0 % en peso de deslizante;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;
- el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante;

5 en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación que comprende

- 10 i. Mezclar un ácido orgánico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de un ácido orgánico;
- 15 iii. Opcionalmente recubrir las pellas orgánicas con una solución de aislamiento;

b. Preparar la segunda formulación que comprende

- 20 i. Suspender el inhibidor directo de la trombina en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente para obtener una primera suspensión;
- ii. Suspender la ciclodextrina o la PVP o el PEG o una mezcla de los mismos en un disolvente para obtener una segunda suspensión;
- 25 iii. Añadir la segunda suspensión obtenida en la etapa (ii) a la primera suspensión obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla del inhibidor directo de trombina;

- iv. Tamizar y mezclar el diluyente, el aglutinante, el deslizante y el disgregante para obtener una mezcla;
 - v. Granular la mezcla del inhibidor directo de la trombina obtenida en la etapa (iii) con la mezcla obtenida en la etapa (iv) para obtener los gránulos;
 - vi. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (v) y tamizar;
 - vii. Añadir el lubricante a los gránulos obtenidos en la etapa (vi) y mezclar;
 - c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;
 - d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.
- Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la primera formulación y la segunda formulación en la que;
- a) la primera formulación que comprende
 - el 10,0 - 50,0 % en peso de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico o de pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico recubiertas (aisladas) o de una mezcla pulverulenta que contiene ácido cítrico o ácido tartárico, y
 - b) la segunda formulación que comprende
 - el 30,0 - 80,0 % en peso de dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo;
 - el 3,0 - 30,0 % en peso de ciclodextrina o de PVP o de PEG o de mezclas de los mismos;

- el 5,0 - 50,0 % en peso de celulosa microcristalina;
- el 1,0 - 30,0 % en peso de hidroxipropil metil celulosa;
- el 0,1 - 3,0 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- el 1,0 - 15,0 % en peso de croscarmelosa de sodio;
- 5 - el 0,1 - 5,0 % en peso de estearato de magnesio;

en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 10 a. Preparar la primera formulación que comprende
 - i. Mezclar el ácido cítrico o el ácido tartárico y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 - ii. Extruir o esferonizar la mezcla de la etapa (i) para formar pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico;
 - 15 iii. Opcionalmente recubrir las pellas de ácido cítrico o de ácido tartárico con una solución de aislamiento;
- b. Preparar la segunda formulación que comprende
 - i. Suspender el dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente seleccionado entre un grupo que comprende alcohol etílico, 2-propanol o una mezcla de los mismos, para obtener una primera suspensión;
 - 20 ii. Suspender la ciclodextrina o la PVP o el PEG o una mezcla de los mismos en agua para obtener una segunda suspensión;
 - 25

- iii. Añadir la segunda suspensión obtenida en la etapa (ii) a la primera suspensión obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla de dabigatrán etexilato;
- iv. Tamizar y mezclar la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio para obtener una mezcla;
- v. Granular la mezcla del dabigatrán etexilato obtenida en la etapa (iii) con la mezcla obtenida en la etapa (iv) para obtener los gránulos;
- vi. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (v) y tamizar;
- vii. Añadir el estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la etapa (vi) y mezclar.
- c. Introducir la segunda formulación en la segunda cápsula y;
- d. Insertar la segunda cápsula en la primera cápsula y posteriormente introducir la primera formulación en la primera cápsula.

Ejemplo 11:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Ciclodextrina o PVP o PEG o mezclas de los mismos	3,0 - 30,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0- 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0

Contenido de la segunda cápsula	
Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para
5 obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):

Preparación de la solución de aislamiento:

10 Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se
15 mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.

20 Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de

aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade
5 el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.

Procedimiento de producción 1:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato se suspende en alcohol etílico o en 2-propanol. La ciclodextrina o la PVP o el PEG se suspende en agua. Se añade la
10 suspensión de la ciclodextrina o de la PVP o del PEG al dabigatrán etexilato suspendido en alcohol etílico o en 2-propanol a 30-35 °C. La celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan, y posteriormente se mezclan con la mezcla de dabigatrán etexilato y se granulan. Los gránulos se secan a
15 55 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en
20 la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato se suspende en alcohol etílico o en 2-propanol. La ciclodextrina o la PVP o el PEG se suspenden en agua. Se añade la
25 suspensión de la ciclodextrina o de la PVP o del PEG al dabigatrán etexilato

suspendido en alcohol etílico o en 2-propanol a 30-35 °C. La celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan, y posteriormente se mezclan con la mezcla de dabigatrán etexilato y se granulan. Los gránulos se secan a 5 55 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en 10 la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 3:

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

15 El dabigatrán etexilato, la ciclodextrina o la PVP o el PEG, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio y la mitad del estearato de magnesio se tamizan y se mezclan. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. Se añade el resto del estearato de 20 magnesio a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se 25 introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la primera cápsula.

Ejemplo 12:

Contenido de la primera cápsula	% en peso
Pellas de un ácido orgánico recubiertas (aisladas) / pellas de un ácido orgánico / mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico	10,0 - 50,0
Contenido de la segunda cápsula	
Dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo	30,0 - 80,0
Ciclodextrina o PVP o PEG o mezclas de los mismos	3,0 - 30,0
Celulosa microcristalina	5,0 - 50,0
Hidroxipropil metil celulosa	1,0 - 30,0
Dióxido de silicio coloidal	0,1 - 3,0
Croscarmelosa de sodio	1,0 - 15,0
Estearato de magnesio	0,1 - 5,0
TOTAL	100,0

Preparación de las pellas de un ácido orgánico:

- Se mezclan el ácido orgánico y la celulosa microcristalina, y esta mezcla se añade a una solución de hidroxipropil celulosa en alcohol isopropílico para obtener una masa húmeda. Esta masa húmeda se extruye, se esferoniza, se seca y se criba para dar unas pellas.

Preparación de las pellas de un ácido orgánico aisladas (pellas de un ácido orgánico recubiertas):

- 10 **Preparación de la solución de aislamiento:**

Fórmula 1:

Se añaden la HPMC y la sacarosa a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 2:

- 5 Se añaden la HPMC y el citrato de trietilo a agua purificada y se mezclan. Se añade talco a la mezcla obtenida y se mezcla.

Fórmula 3:

- Se añade la HPMC a agua purificada y se mezcla en un homogeneizador. Se añaden talco y PEG 6000 a la mezcla obtenida y se mezclan en un homogeneizador.
- 10

Las pellas del ácido orgánico se recubren con una solución de aislamiento que se selecciona entre las Fórmulas 1 hasta 3.

Preparación de la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico

- El ácido orgánico, la lactosa secada por pulverización, el dióxido de silicio coloidal y el almidón pregelatinizado se tamizan y se mezclan. Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más.
- 15

Procedimiento de producción 1:**Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato**

- El dabigatrán etexilato se suspende en alcohol etílico o en 2-propanol.
- 20 La ciclodextrina o la PVP o el PEG se suspenden en agua. Se añade la suspensión de la ciclodextrina o de la PVP o del PEG al dabigatrán etexilato suspendido en alcohol etílico o en 2-propanol a 30-35 °C. La celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan, y posteriormente se mezclan
- 25 con la mezcla de dabigatrán etexilato y se granulan. Los gránulos se secan a

55 °C y se tamizan. Se añade el estearato de magnesio a los gránulos secos y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
5 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

Procedimiento de producción 2:

El dabigatrán etexilato se suspende en alcohol etílico o en 2-propanol.
10 La ciclodextrina o la PVP o el PEG se suspenden en agua. Se añade la suspensión de la ciclodextrina o de la PVP o del PEG al dabigatrán etexilato suspendido en alcohol etílico o en 2-propanol a 30-35 °C. La celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal y la croscarmelosa de sodio se tamizan y se mezclan, y posteriormente se mezclan
15 con la mezcla de dabigatrán etexilato y se granulan. Los gránulos se secan a 55 °C y se tamizan.

Se añade el estearato de magnesio y se mezcla 1-2 minutos más. La mezcla pulverulenta se comprime en minicomprimidos.

Preparación de las cápsulas anidadas

20 Se introduce el dabigatrán etexilato en forma de minicomprimidos en la segunda cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

25 **Procedimiento de producción 3:**

Preparación de los gránulos de dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato, la ciclodextrina o la PVP o el PEG, la celulosa microcristalina, la hidroxipropil metil celulosa, el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio y la mitad del estearato de magnesio se tamizan y se
5 mezclan. La mezcla se comprime mediante una compactación con rodillos. La mezcla comprimida (gránulos) se tamiza. El resto del estearato de magnesio se añade a los gránulos tamizados y se mezcla.

Preparación de las cápsulas anidadas

Se introducen los gránulos de dabigatrán etexilato en la segunda
10 cápsula. La segunda cápsula se inserta en la primera cápsula y se introducen las pellas de un ácido orgánico recubiertas o las pellas de un ácido orgánico o la mezcla pulverulenta que contiene un ácido orgánico en la primera cápsula.

Según otra realización de la invención en los ejemplos proporcionados más arriba de 11 y 12, el ácido orgánico se selecciona entre un grupo que
15 comprende ácido cítrico, ácido tartárico, ácido gálico, ácido orótico, ácido p-cumárico, ácido hipúrico, ácido ferúlico, ácido vanílico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido adípico o mezclas de los
20 mismos. Preferiblemente, el ácido orgánico es ácido cítrico o ácido tartárico o una mezcla de los mismos.