

REIVINDICACIONES

1. Una 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 comprende una primera formulación mantenida entre la 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 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 orgánico.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la primera 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 de mezclas de los mismos.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor directo de la trombina es dabigatrán etexilato en forma de la base libre o en forma de sales, polimorfos, solvatos, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ácido orgánico se selecciona entre un grupo que 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 mismos.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que el ácido orgánico es ácido cítrico o ácido tartárico o mezclas de los mismos.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que 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.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que 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.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que 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.

9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre cargas, disgregantes, diluyentes, agentes dispersantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, plastificantes, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, componentes de fusión, agentes colorantes, disolventes o mezclas de los mismos.

10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la primera formulación y la segunda formulación, en la que,

a) la primera formulación 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;

5 el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;

el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante, y

b) la segunda formulación 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
10 ácido orgánico;

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

11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la primera formulación y la segunda formulación, en la
15 que,

a) la primera formulación 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;

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 - 5,0 % en peso de lubricante, y

25 b) la segunda formulación 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;

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

12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la primera formulación y la segunda formulación, en la que,

- 5 a) la primera formulación 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
- 10 b) la segunda formulación 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;
- 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;
en unos porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

20 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la primera formulación y la segunda formulación, en la que,

- a) la primera formulación 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
- 25 b) la segunda formulación 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;

5 el 1,0 - 15,0 % en peso de disgregante;

el 0,1 - 5,0 % en peso de lubricante;

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

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende la
10 primera formulación y la segunda formulación, en la que,

a) la primera formulación comprende

el 30,0 - 80 % 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 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

20 b) la segunda formulación 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.

25

15. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende la
primera formulación y la segunda formulación, en la que,

a) la primera formulación comprende

el 30,0 - 80 % 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;

5 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 comprende

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

10 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.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende la

15 primera formulación y la segunda formulación, en la que,

a) la primera formulación 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

20 b) la segunda formulación 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;

25 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;

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

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende la primera formulación y la segunda formulación, en la que,

a) la primera formulación 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, y

b) la segunda formulación comprende

10 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;

15 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.

18. Un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a. Preparar la primera formulación en forma de minicomprimidos o de gránulos o de pellas o de polvo o de perlas o de cápsulas o de mezclas de los mismos;

25 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 de mezclas de los mismos;

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.

19. El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 18, en el que el procedimiento para la primera formulación 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.

20. El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 18, en el que el procedimiento para la primera formulación 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;

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.

21. El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 14, 15 o 18, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

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, celulosa microcristalina, hidroxipropil metil celulosa, dióxido de silicio coloidal y croscarmelosa de sodio;
- 5 ii. Granular la mezcla de la etapa (i) con agua;
- III. Secar los gránulos obtenidos en la etapa (ii);
- iv. Opcionalmente añadir estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;
- b. Preparar la segunda formulación que comprende
- 10 i. Mezclar ácido cítrico o ácido tartárico con celulosa microcristalina y una 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;
- 15 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 introducir la primera formulación en la primera cápsula.
- 20 22. El procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 16, 17 o 18, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:
- a. Preparar la primera formulación que comprende
- 25 i. Mezclar ácido cítrico o ácido tartárico con celulosa microcristalina y una 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;
- 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, celulosa microcristalina, hidroxipropil metil

5

celulosa, dióxido de silicio coloidal y croscarmelosa de sodio;

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

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

iv. Opcionalmente añadir estearato de magnesio a los gránulos obtenidos en la etapa (iii) y mezclar;

10

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.