



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 227**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/43** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03745831 .2**  
96 Fecha de presentación : **07.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1492531**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Formulación farmacéutica oral en forma de suspensión acuosa de microcápsulas que permiten la liberación modificada de amoxicilina.**

30 Prioridad: **09.04.2002 FR 02 04409**  
**02.09.2002 FR 02 10846**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2009**

73 Titular/es: **FLAMEL TECHNOLOGIES**  
**33, avenue du Docteur Georges Lévy**  
**69200 Vénissieux, FR**

72 Inventor/es: **Castan, Catherine;**  
**Guimberteau, Florence y**  
**Meyrueix, Rémi**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 314 227 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica oral en forma de suspensión acuosa de microcápsulas que permiten la liberación modificada de amoxicilina.

El ámbito de la invención es el de la liberación modificada de principios activos farmacéuticos. En la presente exposición, la expresión “liberación modificada”, designa indiferentemente una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que comienza a partir de la puesta en contacto de la forma galénica con su medio de disolución (“*in vivo*” o “*in vitro*”) o bien también una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que no comienza hasta después de un tiempo predeterminado que va por ejemplo de 0,5 a varias horas. En el sentido de la invención, el tiempo de liberación de 50% del (o de los) principio(s) activo(s) es típicamente de varias horas, y puede extenderse de 0,5 a 30 horas, por ejemplo.

Más concretamente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas, administrables oralmente, de liberación modificada de amoxicilina (antibiótico de la familia de los  $\beta$ -lactamas). Estas formulaciones están constituidas por suspensiones o dispersiones de microcápsulas formadas cada una por un corazón que comprende amoxicilina y por una capa que recubre dicho corazón. Las microcápsulas que constituyen la fase dispersada de la suspensión se conciben, de acuerdo con la invención, para permitir la liberación modificada de la amoxicilina.

La invención contempla también formulaciones farmacéuticas secas, destinadas a ser utilizadas en suspensiones acuosas reconstituidas al principio del tratamiento. Estas suspensiones acuosas reconstituidas son estables durante todo el tiempo del tratamiento y permiten la liberación modificada de la amoxicilina.

Estas suspensiones son especialmente interesantes para:

- aumentar el intervalo de tiempo entre dos tomas, por ejemplo cada 12 horas en lugar de cada 8 horas;
- hacer más fácil la administración oral del medicamento a base de amoxicilina. En efecto, un gran número de pacientes prefiere beber una suspensión medicamentosa líquida, más bien que tragar uno o más comprimidos. La observancia se encuentra así mejorada. Eso interesa, en particular, extremadamente a las poblaciones incapaces de tragar comprimidos a menudo de tamaño importante: los lactantes, los niños y las personas mayores; y esto, mejorando al mismo tiempo el gusto de la suspensión.

La invención contempla también un procedimiento particular de preparación de las microcápsulas de amoxicilina destinadas a ser puestas en suspensión acuosa.

Se conocen numerosos tipos de microcápsulas bajo forma seca. En particular, la solicitud de patente europea nº 0709087 describe un sistema galénico (farmacéutico o dietético), preferentemente en forma de comprimido, ventajosamente fraccionable, de polvo o de cápsulas de gelatina, caracterizado porque comprende microcápsulas, de tipo de depósito, que contienen al menos un principio activo medicamentoso y/o alimenticio (PA), en particular, elegidos entre los antibióticos, destinados para la administración por vía oral, caracterizadas:

- porque están constituidas por partículas de PA recubiertas cada una de una película de revestimiento con la siguiente composición:
  1. - al menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 al 90% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos un derivado no hidrosoluble de la celulosa, siendo la etilcelulosa y/o el acetato de celulosa especialmente preferidos;
  2. - al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos una poliacrilamida y/o un poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama, siendo la poliacrilamida y/o la polivinilpirrolidona especialmente preferidas;
  3. - al menos un plastificante presente a razón de 2 a 20% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico, el aceite de ricino, el ácido salicílico y la cutina, siendo el aceite de ricino especialmente preferido;
  4. - al menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y elegido entre los tensioactivos aniónicos, preferentemente las sales alcalinas o alcalinotérricas de los ácidos grasos, siendo el ácido esteárico y/u oléico preferidos, y/o entre los tensioactivos no iónicos, preferentemente los ésteres de sorbitano polioxi-etilénados y/o los derivados del aceite de ricino polioxi-etilénados, y/o entre los agentes lubricantes tales como los estearatos, preferentemente de calcio, magnesio, de aluminio o de zinc, o como el estearilfumarato, preferentemente de sodio, y/o el behenato de glicerol; pudiendo dicho agente comprender uno sólo o una mezcla de los antedichos productos;

## ES 2 314 227 T3

- porque poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1000 micrones,
- porque se conciben de tal modo que puedan residir en el intestino delgado durante un tiempo de al menos 5 horas aproximadamente, y permitir así la absorción del PA durante al menos una parte de su tiempo de estancia en el intestino delgado.

Este documento sólo se refiere a las formas farmacéuticas secas a base de microcápsulas y no menciona de ninguna manera las formas farmacéuticas líquidas orales a base de microcápsulas.

Hasta ahora, las formulaciones farmacéuticas orales de liberación modificada de amoxicilina sólo existen bajo la forma de comprimidos. Las solicitudes de patentes internacionales nº 94/27557, 95/20946, 95/28148, 96/04908, 00/61115, 00/61116, 01/47499 y 02/30392 describen distintas formulaciones de tales comprimidos.

Estos comprimidos son de tamaño importante, tal como, por ejemplo, el comprimido del ejemplo 1 de la solicitud de patente internacional nº 02/30392 que presenta un peso total de 1600 mg para una dosis de 1000 g. Estos comprimidos no se pueden administrar a pacientes que tienen dificultades para tragar y menos aún a niños o lactantes que no pueden aún tragarlas y que, además, requieren una adaptación de la dosis administrada en función de su peso.

Para tales aplicaciones, las suspensiones o soluciones multidosis son, contrariamente a los comprimidos, formas farmacéuticas de elección.

Existen suspensiones o soluciones farmacéuticas de amoxicilina para responder a esta necesidad. Estas son, por ejemplo, las formulaciones descritas por las solicitudes de patentes internacionales nº 98/35672 ó 98/35672. Los esfuerzos de mejora de estas suspensiones se refirieron a la estabilidad de la suspensión (solicitud de patente internacional nº 00/50036) o bien también a la tolerancia gastrointestinal (solicitudes de patentes internacionales nº 97/06798 y 00/03695) o bien la mejora del gusto (solicitud de patente internacional nº 98/36732).

Pero ninguna de estas suspensiones conocidas permite la liberación modificada de la amoxicilina, necesaria para aumentar el tiempo de acción de la amoxicilina y tratar algunas indicaciones tales como, por ejemplo, las neumonías de estreptococos resistentes. Para responder a esta necesidad, se describe una formulación que contiene más amoxicilina con respecto al régimen usual en la solicitud de patente internacional nº 97/09042, donde la amoxicilina se presenta bajo forma de liberación inmediata.

La realización de suspensiones líquidas de liberación modificada de amoxicilina es delicada. La dificultad principal a solucionar consiste en evitar la liberación de la amoxicilina en la fase líquida durante el almacenamiento de la suspensión, permitiendo al mismo tiempo una liberación modificada desde su entrada en el tracto gastrointestinal. Este objetivo es especialmente delicado de alcanzar puesto que la amoxicilina se conserva en un líquido durante una muy larga duración (la duración del tratamiento, o sea una decena de días) respecto al tiempo de liberación deseado en los fluidos del tracto gastrointestinal (algunas horas, a lo sumo 12 horas). Por otra parte, su estancia prolongada en la fase líquida de almacenamiento no debe perturbar el sistema de liberación modificada hasta el punto de implicar una alteración del perfil y del tiempo de liberación de la amoxicilina.

Por otra parte, para que estas formulaciones líquidas sean plenamente eficaces, se sabe que importa:

- o que las microcápsulas sean de muy pequeña tamaño (< 1000 micrones),
- o y que la fracción de la masa en excipientes de revestimiento esté limitada, siendo esta modalidad más delicada de obtener que, debido a su bajo tamaño, las microcápsulas tienen una gran superficie específica, lo que acelera la liberación.

Tratándose del estado de la técnica anterior sobre las formas farmacéuticas líquidas, orales, de liberación modificada de principios activos, conviene mencionar en primer lugar la solicitud de patente internacional nº 87/07833 y la patente de EE.UU. nº 4.902.513 que revelan suspensiones acuosas de microcápsulas de principio activo (e. g. teofilina), de liberación modificada del principio activo (12 h e. g.). Estas suspensiones se preparan saturando la fase acuosa con el principio activo, antes de incorporar las microcápsulas de principio activo en esta fase acuosa. La composición de revestimiento de las microcápsulas, que permiten la liberación modificada del principio activo, no se describe en estos documentos. Ahora bien, esta composición de revestimiento es determinante para garantizar el mantenimiento del perfil de liberación modificada de las microcápsulas, después de conservación en la fase acuosa. Todo indica que la propuesta técnica descrita no revele los medios que permiten solucionar el doble problema de la realización de una suspensión líquida en una forma de microcápsula de liberación modificada, sin afectar a la estabilidad del perfil de liberación modificada del principio activo después del almacenamiento de las microcápsulas en fase líquida.

La solicitud de patente europea nº 0601508 se refiere a una suspensión acuosa para la administración oral de naxopreno, según un perfil de liberación modificada. Esta suspensión comprende microgranulados de naxopreno revestidos, en suspensión en una fase líquida acuosa almibarada. El problema técnico en que se basa esta invención es el

## ES 2 314 227 T3

suministro de una forma de liberación modificada de naxopreno, dosificada en 1000 mg y administrable en una única toma diaria.

5 Los microgranulados están constituidos por naxopreno, polivinilpirrolidona, y lactosa (90-300  $\mu\text{m}$ ). Su revestimiento se hace de 4 capas. La primera comprende: dietilcelulosa/dietilftalato/polietilenglicol. La segunda es a base de copolímeros (met) acrilatos (met) acrílicos EUDRAGIT®. La tercera incluye estearato de glicerol/cera/alcoholes grasos. Y la cuarta está constituida por un revestimiento entérico a base de acetato/ftalato de celulosa. La liberación de naxopreno se produce de manera modificada en 24 horas.

10 El ejemplo 22 de esta solicitud de patente europea 0601508 incluye una demostración de la estabilidad del perfil de liberación después de 30 días de almacenamiento de la suspensión líquida.

15 Uno de los inconvenientes de esta suspensión resulta de la capa entérica que impide el uso de una suspensión a pH neutro ya que se concibe esta capa para desconcharse y convertirse en líquida a este pH neutro. Otro inconveniente de esta capa entérica es que bloquea la liberación del principio activo en el estómago, a pH ácido. Ahora bien, para la amoxicilina cuya ventana de absorción se sitúa en las partes altas del tracto gastrointestinal, es primordial liberarla a partir de la llegada en el estómago, para que sea absorbida efectivamente. Por otra parte, se trata de una solución con varias capas muy compleja y además específica al naproxeno.

20 La solicitud de patente internacional n° 96/01628 revela una formulación farmacéutica líquida para la administración oral, según un perfil de liberación modificada (12 horas), de un principio activo constituido por la moguisteína. El objetivo contemplado es proponer una formulación líquida de moguisteína de liberación modificada, que sea fácil de medir y de ingerir, que tenga una duración de liberación que permite evitar las múltiples tomas, que sea estable en suspensión acuosa con el tiempo, que sea sabrosa para favorecer el respeto de la observancia y cuya fabricación no implica el recurso a materias tóxicas tales como disolventes. Para alcanzar este objetivo, la invención según la solicitud de patente internacional n° 96/01628 propone una suspensión en una fase líquida débilmente hidratada (esencialmente a base de sorbitol y de glicerina), de microgranulados (90-300  $\mu\text{m}$ ) de moguisteína revestidos por una primera capa hidrófila constituida de acetato/ftalato de celulosa y de dietilftalato; por una segunda capa hidrófoba que incluye estearato de glicerol/cera/alcoholes grasos; y por una tercera capa hidrófila idéntica a la primera.

30 Esta forma con varias capas es muy compleja de prepararse y, además, es específica de la moguisteína.

35 La solicitud de patente europea n° 1062955 describe microcápsulas de amoxicilina que comprenden una doble capa de revestimiento. Las microcápsulas descritas se pueden administrar en suspensión.

40 La solicitud de patente internacional n° 9119486 describe microcápsulas que comprenden un revestimiento similar pero no idéntico al de esta solicitud de patente, la utilidad de la administración bajo la forma de suspensión sobretudo para pacientes que tienen dificultades para tragar comprimidos o cápsulas, y ejemplos de microcápsulas y de suspensiones.

45 En este estado de la técnica, la presente invención tiene por objetivo esencial proponer una suspensión acuosa o una preparación para suspensión acuosa, de microcápsulas de amoxicilina, para la administración oral de amoxicilina según un perfil de liberación modificada, en la cual el revestimiento de las microcápsulas se concibe de tal modo que el perfil de liberación no sea perturbado y no depende del tiempo de maceración de las microcápsulas en la fase líquida (preferentemente acuosa). Así, se evitaría la liberación de la amoxicilina contenida en las microcápsulas, en la fase líquida a lo largo del almacenamiento de la suspensión, permitiendo al mismo tiempo una liberación modificada de la amoxicilina desde su entrada en un medio que permite el desencadenamiento de la liberación, a saber "*in vivo*" en el tracto gastrointestinal "*in vitro*" en las condiciones de un ensayo de disolución realizado justo después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase de disolvente (preferentemente acuosa), con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, para un volumen de 900 ml, a una temperatura de 37°C.

50 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión líquida acuosa, de microcápsulas de amoxicilina que comprende una película de revestimiento formada por una sola capa.

55 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión líquida acuosa de microcápsulas de amoxicilina en la cual la fracción disuelta procedente de las microcápsulas es inferior o igual al 15%, preferentemente al 5% en peso del peso total de amoxicilina presente en las microcápsulas.

60 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión líquida acuosa de microcápsulas de amoxicilina en la cual una parte de la amoxicilina está bajo forma de liberación inmediata y la otra parte de la amoxicilina está bajo forma de liberación modificada (microcápsulas).

65 Otro objetivo esencial de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión acuosa de microcápsulas de liberación modificada de amoxicilina que permite liberar la amoxicilina según un perfil de liberación que no se altera con el tiempo de envejecimiento de la suspensión.

## ES 2 314 227 T3

Otro objetivo esencial de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión acuosa de microcápsulas hecha de partículas de amoxicilina revestidas individualmente, y que permite la liberación de esta última según un perfil prolongado y/o eventualmente retardado, tal como el tiempo medio de liberación  $t_{1/2}$  o sea comprendido entre 0,5 y 30 horas.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proponer una forma galénico oral que sea líquida y constituida de un gran número (por ejemplo del orden de varios millares) de microcápsulas, asegurando esta multiplicidad estadísticamente una buena reproductividad de la cinética de tránsito del PA en todo el tracto gastrointestinal, de tal modo que resulte un mejor control de la biodisponibilidad y en consecuencia una mejor eficacia.

Un objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma galénico líquida, oral y formada por una pluralidad de microcápsulas revestidas que evita el empleo de grandes cantidades de revestimientos, siendo la fracción de la masa del revestimiento comparable a la de las formas monolíticas.

Otro objetivo esencial de la presente invención consiste en proporcionar una suspensión acuosa de liberación modificada en la cual la amoxicilina es en forma de una pluralidad de partículas revestidas individualmente para formar microcápsulas y que permite la mezcla con otros principios activos, liberados según tiempos de liberación respectivos diferentes.

Otro objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer la utilización, como medio de tratamiento de enfermedades humanas o veterinarias, de una suspensión (preferentemente acuosa) de microcápsulas constituidas por partículas de amoxicilina revestidas individualmente de tal modo que determine la liberación modificada de la amoxicilina, sin que el almacenamiento bajo esta forma líquida de las microcápsulas en la suspensión tenga incidencia sobre el perfil de liberación modificada.

Otro objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer un medicamento a base de una suspensión preferentemente acuosa de microcápsulas constituidas por partículas de amoxicilina revestidas individualmente de tal modo que se determine la liberación modificada de la amoxicilina, sin que el almacenamiento bajo esta forma líquida de las microcápsulas en la suspensión tenga incidencia sobre el perfil de liberación modificada.

Estando fijados todos los objetivos más arriba, entre otros, los inventores tuvieron el mérito de poner a punto un sistema galénico de multimicrocápsulas en forma de suspensión, preferentemente acuosa, de liberación modificada de amoxicilina:

- que no altera el perfil de liberación modificada, eventualmente retardada,
- y que sea estable, fácil de preparar, económico y eficaz.

Para ello, los inventores propusieron:

- seleccionar una composición de revestimiento totalmente particular para las microcápsulas,
- y poner las microcápsulas en suspensión en una fase líquida (preferentemente acuosa) saturada en amoxicilina o saturable en amoxicilina al ponerse en contacto con las microcápsulas, empleando al mismo tiempo una cantidad limitada de disolvente (preferentemente agua), pero sin embargo suficiente para que la suspensión pueda ser tragada fácilmente.

Así, la invención que satisface los objetivos expuestos más arriba, entre otros, se refiere a una suspensión de microcápsulas en una fase líquida acuosa, estando dicha suspensión destinada a ser administrada por vía oral y que permite la liberación modificada de amoxicilina, caracterizada:

- porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un corazón que contiene la amoxicilina y por una película de revestimiento:
  - aplicada sobre el corazón,
  - que regula la liberación modificada de la amoxicilina,
  - y que tiene una composición que corresponde a una de las tres siguientes familias A, B, C:

⇒ Familia A:

- ♦ 1A - al menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90, preferentemente 50 a 80 en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos un derivado no hidrosoluble de la celulosa;

## ES 2 314 227 T3

♦ 2A - al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25, preferentemente de 5 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama;

♦ 3A - al menos un plastificante presente a razón de 2 a 20, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico y el aceite de ricino;

♦ 4A - al menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y elegido entre los tensioactivos aniónicos, y/o entre los tensioactivos no iónicos, y/o entre los agentes lubricantes; pudiendo dicho agente comprender uno sólo o una mezcla de los antedichos productos;

⇒ Familia B:

♦ 1B - al menos un polímero hidrófilo portador de grupos ionizados con pH neutro, preferentemente elegido entre los derivados de la celulosa;

♦ 2B - al menos un compuesto hidrófobo, distinto de A,

⇒ Familia C:

♦ 1C - al menos un polímero filmógeno insoluble en los líquidos del tracto gastrointestinal,

♦ 2C - al menos un polímero hidrosoluble,

♦ 3C - al menos un plastificante,

♦ 4C - y eventualmente al menos un agente tensioactivo/lubricante preferentemente seleccionado del grupo de los productos siguientes:

~ los tensioactivos aniónicos,

~ y/o los tensioactivos no iónicos;

- y porque la fase líquida está saturada o se satura en amoxicilina al ponerse en contacto con las microcápsulas.

En el sentido de la presente exposición el término “microcápsulas de amoxicilina” designa microcápsulas cuyo corazón comprende amoxicilina y eventualmente al menos otro principio activo y/o al menos un excipiente.

Esta suspensión según la invención permite superar los dos principales obstáculos de la realización de una suspensión acuosa de microcápsulas constituidas por micropartículas de amoxicilina revestidas individualmente y que permiten la liberación modificada de esta última, siendo estos dos obstáculos por:

- limitar la fracción de amoxicilina liberable inmediatamente a partir de las microcápsulas, a un valor inferior al 15%, y preferentemente al 5% en peso del peso total de la amoxicilina aplicada en las microcápsulas,
- obtener un sistema de liberación modificada suficientemente robusta para evitar toda evolución o alteración del perfil de liberación de la amoxicilina durante el tiempo del almacenamiento de la suspensión acuosa.

Según una forma de realización preferida de la invención, las familias A, B y C en las cuales se eligen los constituyentes de la composición de revestimiento son los siguientes:

⇒ Familia A:

♦ 1A - etilcelulosa y/o acetato de celulosa;

♦ 2A - poliacrilamida y/o polivinilpirrolidona;

♦ 3A - aceite de ricino;

## ES 2 314 227 T3

- ◆ 4A - sal alcalina o alcalinotérrea de los ácidos grasos, siendo preferidos los ácido esteárico y/u oléico, éster de sorbitano polioxietilenado derivado del aceite de ricino polioxietilenado, estearato, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, estearilfumarato, preferentemente de sodio, behenato de glicerol; tomados por sí solos o mezclados entre sí;

5

### ⇒ Familia B:

#### ◆ 1B

10

~ acetato-ftalato de celulosa,

~ ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa,

15

~ acetato-sucinato de hidroxipropil-metilcelulosa;

~ copolímero de ácido (met)-acrílico y de éster alquilo (metilo) de ácido (met)-acrílico (EUDRAGITE® S o L),

20

~ y sus mezclas,

#### ◆ 2B

25

~ ceras vegetales hidrogenadas (Dynasan® P60, Dynasan® 116)

~ triglicéridos (tristearina, tripalmitina, Lubritab®, Cutina HR, ...),

~ materias grasas animales y vegetales (cera de abeja, cera de carnauba, ...),

30

~ y sus mezclas.

### ⇒ Familia C:

#### ◆ 1C

35

~ los derivados no hidrosolubles de la celulosa, la etilcelulosa y/o siendo el acetato de celulosa especialmente preferidos,

40

~ los derivados acrílicos,

~ los polivinilacetatos,

~ y sus mezclas.

45

#### ◆ 2C

~ los derivados hidrosolubles de la celulosa,

50

~ las poliacrilamidas,

~ las poli-N-vinilamidas,

~ las poli-N-vinil-lactamas,

55

~ los alcoholes polivinílicos (APV),

~ los polioxietilenos (POE),

60

~ las polivinilpirrolidonas (PVP) (siendo estas últimas las preferidas),

~ y sus mezclas;

65

#### ◆ 3C

~ el glicerol y sus ésteres, preferentemente en el subgrupo siguiente: glicéridos acetilados, glicerolmonoestearato, gliceril-triacetato y gliceroltributirato,

## ES 2 314 227 T3

- ~ los ftalatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato y dioctilftalato,
- 5 ~ los citratos, preferentemente en el subgrupo siguiente: acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato y triethylcitrato,
- ~ los sebacatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: dietilsebacato y dibutilsebacato,
- 10 ~ los adipatos,
- ~ los azelatos,
- ~ los benzoatos,
- 15 ~ los aceites vegetales,
- ~ los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato,
- 20 ~ los malatos, preferentemente el dietilmalato,
- ~ los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato,
- ~ los succinatos; preferentemente el dibutilsuccinato,
- 25 ~ los butiratos,
- ~ los ésteres del alcohol cetílico
- 30 ~ el ácido salicílico,
- ~ la triacetina,
- 35 ~ los malonatos, preferentemente el dietilmalonato,
- ~ la cutina,
- ~ el aceite de ricino (siendo éste especialmente preferido),
- 40 ~ y sus mezclas;
- ◆ 4C
- 45 ~ las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos, siendo el ácido esteárico y/u oléico preferidos,
- ~ los aceites polioxietilenados preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
- 50 ~ los copolímeros polioxietileno-polioxipropileno,
- ~ los ésteres de sorbitano polioxietilenados,
- 55 ~ los derivados del aceite de ricino polioxietilenados,
- ~ los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc,
- 60 ~ los estearilfumaratos, preferentemente de sodio,
- ~ el behenato de glicerol,
- 65 ~ y sus mezclas.

Según una modalidad ventajosa de la invención y cuando el revestimiento contiene cera, este último se selecciona entre los compuestos que tienen una temperatura de fusión  $T_f \geq 40^\circ\text{C}$ , preferentemente  $T_f \geq 50^\circ\text{C}$ .



## ES 2 314 227 T3

Preferentemente, la película de revestimiento está constituida por una única capa, cuyo peso representa de 1 a 50% en peso, preferentemente de 5 a 40% en peso, del peso total de las microcápsulas.

Según una característica preferida de la invención, la fase líquida es acuosa, y más preferentemente aún, está constituida de al menos un 20% de agua, y mejor aún de al menos un 50% en peso de agua.

Esta suspensión según la invención incluye, ventajosamente:

- 30 a 95% en peso, preferentemente 60 a 85% en peso de fase líquida (ventajosamente de agua),
- 5 a 70% en peso preferentemente 15 a 40% en peso de microcápsulas.

Ventajosamente, la cantidad de fase líquida de disolvente (preferentemente agua) de la amoxicilina es tal que la proporción de amoxicilina disuelta y procedente de las microcápsulas sea inferior o igual a 15%, preferentemente a 5% en peso con respecto al peso total de amoxicilina contenida en las microcápsulas.

Según un primer modo de realización de la invención, la fase líquida es al menos en parte, preferentemente completamente, saturada en amoxicilina consecutivamente a la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

Según este modo de realización, la saturación en amoxicilina se consigue por medio de la amoxicilina contenida en las microcápsulas.

Según un segundo modo de realización de la invención, la fase líquida es al menos en parte, preferentemente completamente, saturada en amoxicilina con la ayuda de la amoxicilina no encapsulada, antes de la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida. Este modo de realización es especialmente interesante para la administración de la amoxicilina, porque permite asociar una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación modificada.

En la práctica, eso equivale a saturar la fase líquida en amoxicilina antes de la introducción de las microcápsulas en la suspensión, de modo que la amoxicilina contenida en las microcápsulas no participe, o casi nada, en la saturación de la fase líquida. Por lo tanto, se suprime la difusión de la amoxicilina contenida en las microcápsulas o casi se suprime.

Según una característica preferida de la invención que permite a esta formulación oral líquida ser plenamente eficaz, las microcápsulas tienen una granulometría comprendida inferior o igual a 1.000 micrones, preferentemente comprendida entre 200 y 800 micrones, y, más preferentemente aún, entre 200 y 600 micrones. Por "granulometría", se entiende en el sentido de la invención, una proporción de al menos 75% en peso de microcápsulas de diámetro comprendido entre los límites considerados de tamaño de rejilla de tamizado.

Siempre con el fin de mejorar la eficacia, la cantidad de revestimiento de las microcápsulas representa ventajosamente de 1 a 50%, preferentemente de 5 a 40%, del peso de las microcápsulas revestidas. Esta característica ventajosa que ya deben adquirir las microcápsulas, a causa de su bajo tamaño, tienen una gran superficie específica, lo que acelera la liberación.

Para controlar la liberación "in vivo" "in vitro" de la amoxicilina, es preferible, de acuerdo con la invención, emplear una película de revestimiento para las microcápsulas, que tengan una composición propia de la familia A o C.

Para más datos detallados a nivel cualitativo y cuantitativo, con respecto a esta composición de revestimiento de familia A, se hace referencia a la patente europea nº 0709087 cuyo contenido se integra en la presente exposición por referencia.

Otro medio de definición de la suspensión líquida según la invención puede consistir en describir un perfil de liberación "in vitro" realizado con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, y a una temperatura de 37°C, tal que:

- ▶ la proporción PI de amoxicilina liberada a partir de las microcápsulas durante los 15 primeros minutos del ensayo de disolución es tal que:

$$PI \leq 15$$

preferentemente

$$PI \leq 5,$$

- ▶ la liberación de la amoxicilina restante en las microcápsulas se efectúa sobre una duración tal que el tiempo de liberación del 50% en peso de la amoxicilina ( $t_{1/2}$ ) se define del siguiente modo (en horas):

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

## ES 2 314 227 T3

preferentemente

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 20.$$

5

Siempre en lo que se refiere a sus propiedades de disolución “*in vitro*”, la suspensión según la invención es caracterizada porque:

10

- el perfil de liberación “*in vitro*” inicial  $Pf_i$ , realizado justo después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase de disolvente (preferentemente acuosa), con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, para un volumen de 900 ml, a una temperatura de 37°C,

15

- y el perfil de liberación “*in vitro*”  $Pf_{10}$ , realizado 10 días después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase de disolvente (preferentemente acuosa), con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, a una temperatura de 37°C,

son similares.

20

Los perfiles de liberación comparados según las recomendaciones de la Agencia Europea para la Evaluación de los productos medicinales - Unidad de evaluación de los medicamentos humanos - “The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) - Human Medicines Evaluación Unit-/Committee for proprietary medicinal products (CPMP) - London, 29 July 1999 de CPMP/QWP/604/96: *note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage forms B: transdermal dosage forms - section I (quality) - Annex 3: Similarity factor  $f_2$* ”, conducen a un valor de los factores de semejanza  $f_2 > 50$  y por lo tanto se pueden declarar similares.

25

Estas características ventajosas de la suspensión según la invención permiten administrar oralmente, de manera fácil, la amoxicilina sin perjudicar el modo de liberación modificada y eventualmente retardada.

30

Según otra de sus características físico-químicas ventajosas, el pH de la suspensión líquida según la invención puede ser indiferentemente ácido o neutro.

35

Puede ser muy interesante agregar a la suspensión al menos un agente modificador de la reología. Se puede tratar, en particular, de uno o más agentes “viscosificantes” elegidos de los comúnmente empleados en la industria farmacéutica y, en particular, de los revelados en “Handbook of pharmaceutical excipients - 3<sup>rd</sup> Edition, Am Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europa. 0-85369-381-1”. Como ejemplos, se pueden citar:

40

- los derivados hidrosolubles de la celulosa (hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa ...);

- el polietilenglicol;

45

- los alginatos y sus derivados;

- los carragenanos;

50

- el agar-agar;

- la gelatina;

- las maltodextrinas;

55

- la polidextrosa;

- las gomas guar, algarroba, acacia, xantano, gelana, ...

60

- el alcohol polivinílico;

- la povidona;

- las pectinas;

65

- el gel de sílice;

- los almidones nativos, modificados y sus derivados;

- los dextranos.
- etc ...

5

Puede ser también juicioso introducir en la suspensión al menos un agente modificador de la solubilidad de la amoxicilina en la fase líquida-disolvente (preferentemente acuosa), tal como, por ejemplo, sales, azúcares, glicerol, ...

10

Para dar a la suspensión todas las calidades de una forma galénica oral, fácil de tragar, estable y apetecible, es ventajoso que comprenda al menos otro aditivo elegido del grupo que comprende: los tensioactivos, los colorantes, los agentes dispersores, los conservantes, los agentes potenciadores de sabor, los aromas, los edulcorantes, los antioxidantes y sus mezclas.

15

Como ejemplos de estos aditivos, se pueden citar los comúnmente empleados en la industria farmacéutica y, en particular, los revelados en "Handbook of pharmaceutical excipients - 3<sup>rd</sup> Edition, Am. Pharmaceutical Asociación, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europa. 0-85369-381-1" o tratándose de emulgentes, los descritos en la página 5, línea 14 a 19 de la solicitud de patente europea n°0273890, o bien también tratándose de espesantes, los indicados en la página 5 líneas 19 y 20 de la solicitud de patente europea n° 0601508.

20

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un medicamento caracterizado porque comprende la suspensión de microcápsulas de amoxicilina de liberación modificada, tal como se define más arriba.

25

Más concretamente, la invención contempla también un medicamento, o más exactamente un acondicionamiento galénico, caracterizado porque comprende un kit de preparación de la suspensión tal como se define más arriba, dicho kit incluye:

30

- microcápsulas bajo forma sensiblemente seca que contienen la amoxicilina para permitir la saturación de la fase líquida en amoxicilina, una vez realizada la puesta en presencia de las dos fases sólida y líquida;
- y/o una mezcla de microcápsulas bajo forma sensiblemente seca que comprende la dosis justa en amoxicilina necesaria para la liberación modificada así como una cantidad necesaria y suficiente de amoxicilina no revestida de liberación inmediata, para permitir la saturación de la fase líquida en amoxicilina una vez realizada la puesta en presencia de la dosis de saturación de amoxicilina y de la fase líquida;
- y la fase líquida y/o al menos una parte de los ingredientes útiles para su preparación y/o el protocolo de preparación de la suspensión.

40

Este tipo de presentación del medicamento según la invención, permite a los pacientes preparar fácilmente la suspensión de liberación modificada, bajo una forma estable, en particular en términos de liberación modificada, y esto durante al menos varios días. Por lo tanto, se garantiza al paciente disponer así de un medicamento fácilmente administrable oralmente, y perfectamente eficaz a nivel terapéutico.

45

Tratándose de la preparación de las microcápsulas que constituye la fase sólida de la suspensión según la invención, eso remite a técnicas de microencapsulación accesibles para el experto en la técnica, donde los principales se resumen en el artículo de C. DUVERNEY y J. P. BENOIT en "La actualidad química", diciembre de 1986. Más concretamente, la técnica considerada es la microencapsulación por pelliculado, que conduce a sistemas "depósito" individualizados en comparación con los sistemas matriciales. Para más detalles, se hace referencia a la patente europea n° 0953359 mencionada anteriormente.

50

55

Para la realización del corazón a base de amoxicilina de las microcápsulas según la invención, es ventajoso utilizar como materias primas, partículas de amoxicilina de granulometría deseada. Estas últimas pueden ser cristales de amoxicilina puros y/o que hayan sido sometidos a un pretratamiento por una de las técnicas convencionales en la materia, tal como, por ejemplo, la granulación, en presencia de una pequeña cantidad de al menos un agente aglutinante clásico y/o de un agente modificador de las características de solubilidad intrínseca de la amoxicilina.

60

La invención se comprenderá mejor en cuanto a su composición de sus propiedades y de su obtención, a la lectura de los siguientes ejemplos, dados solamente a título de ilustración y que permiten hacer resaltar las variantes de realización y las ventajas de la invención.

### Descripción de las figuras

65

- La figura 1 muestra los perfiles de disolución inicial y después de 12 días de conservación de la suspensión según el ejemplo 1, en % disuelta en función del tiempo en horas.

- La figura 2 muestra los perfiles de disolución inicial y después de 12 días de conservación de la suspensión según el ejemplo 2, en % disuelta en función del tiempo en horas

## ES 2 314 227 T3

### Ejemplo 1

#### *Preparación de microcápsulas de amoxicilina*

5 Se mezclan 970 g de amoxicilina trihidrato y 30 g de Povidona (Plasdone® K29/32) previamente secados en la cuba de un granulador de alto cizallamiento (Lödige® M5MRK) durante 5 minutos. Esta mezcla pulverulenta se granula a continuación con agua (200 g). Los granulados se secan a 40°C en estufa ventilada, luego se calibran sobre rejilla de 500 µm. Se selecciona por tamizado la fracción 200-500 de µm.

10 Se revisten 700 g de gránulos obtenidos anteriormente en un aparato de lecho de aire fluidificado GLATT GPCG1 por 107,6 g de etilcelulosa (Ethocel 7 Premium), 35,3 g de povidona (Plasdone® K29/32) y 10,8 g de aceite de ricino disuelto en una mezcla de acetona/isopropanol (60/40 m/m).

#### *Preparación de la suspensión*

15 Se mezclan en seco 12,2 g de microcápsulas obtenidas más arriba con 0,3 g de goma xantano en un frasco en vidrio de 100 ml. Se añaden a continuación 87,5 g de agua purificada sobre la mezcla de polvo. Después de agitación manual, se obtiene una suspensión que sedimenta muy lentamente.

20 El título en Amoxicilina en la suspensión es de 0,1 g/ml.

#### *Ensayo de estabilidad*

25 La suspensión preparada más arriba se conserva durante 12 días a temperatura ambiente. Al cabo de 12 días, la suspensión se analiza en disolución. Aparato de tipo II según la farmacopea Europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, volumen 900 ml, temperatura 37°C, agitación con paletas 100 rpm, detección UV 272 nm.

El resultado está representado en la figura 1 anexa.

30 Resulta que los perfiles son idénticos: factor de semejanza  $f_2$  superior a 50. Las microcápsulas siguen siendo bien eficaces en suspensión acuosa.

#### *Ensayo de homogeneidad*

35 La suspensión descrita más arriba se agita manualmente luego con la ayuda de una jeringuilla graduada, se toman 6 muestras de 5 ml. El contenido en Amoxicilina de cada extracción viene determinado por HPLC y se recoge más abajo:

Extracción n°	Contenido en Amoxicilina para 5 ml de suspensión (en g)
1	0,51
2	0,49
45 3	0,52
4	0,50
5	0,50
50 6	0,51

55 Se constata que las extracciones son bien homogéneas y que la dosificación corresponde al valor esperado de 0,5 g para 5 ml.

Por lo tanto, esta formulación se puede administrar sin riesgo de sobre- o sub- dosificación.

### 60 Ejemplo 2

#### *Preparación de microcápsulas de amoxicilina*

65 Se mezclan previamente 970 g de amoxicilina trihidrato y 30 g de Povidona (Plasdone® K29/32) secada en la cuba de un granulador de alto cizallamiento (Lödige® M5MRK) durante 5 minutos. Esta mezcla pulverulenta se granula a continuación con agua (200 g). Los granulados se secan a 40°C en estufa ventilada, luego se calibra sobre rejilla de 500 µm.

## ES 2 314 227 T3

Se selecciona por tamizado la fracción 200-500 de  $\mu\text{m}$ .

Se revisten 920 g de granulados obtenidos anteriormente en un aparato de lecho de aire fluidificado GLATT GPCG1 por 61 g de Aquacoat ECD 30, 2,6 g de povidona (Plasdone® K29/32) y 16,4 g de trietilcitrate dispersados en agua.

5

### *Preparación de la suspensión*

Se mezclan en seco 10,9 g de microcápsulas obtenidas más arriba con 0,3 g de goma xantano en un frasco de vidrio de 100 ml. Se añaden a continuación 88,8 g de agua purificada sobre la mezcla de polvo. Después de agitación manual, se obtiene una suspensión que sedimenta muy lentamente.

10

El título en Amoxicilina en la suspensión es de 0,1 g/ml.

### *Ensayo de estabilidad*

15

La suspensión preparada más arriba se conserva durante 12 días a temperatura ambiente. Al cabo de 12 días, la suspensión se analiza en disolución. Aparato de tipo II según la farmacopea Europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, volumen 900 ml, temperatura 37°C, agitación con paletas 100 rpm, detección UV 272 nm.

20

El resultado está representado en la figura 2 anexa.

Todo indica que los perfiles son idénticos: factor de semejanza  $f_2$  superior a 50. Las microcápsulas siguen siendo bien eficaces en suspensión acuosa.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 314 227 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Suspensión de microcápsulas en una fase líquida acuosa, siendo dicha suspensión destinada a ser administrada por vía oral y que permite la liberación modificada de amoxicilina, **caracterizada:**

- porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un corazón que contiene la amoxicilina y por una película de revestimiento:

- 10 • aplicada sobre el corazón,
- que regula la liberación modificada de la amoxicilina,
- 15 • y que tiene una composición que corresponde a una de las tres siguientes familias A, B, C:

⇒ Familia A:

- 20 ♦ 1A - al menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90%, preferentemente 50 a 80% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos un derivado no hidrosoluble de la celulosa;
- 25 ♦ 2A - al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferentemente de 5 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama;
- 30 ♦ 3A - al menos un plastificante presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico y el aceite de ricino;
- 35 ♦ 4A - al menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con respecto al peso total de la composición de revestimiento y elegido entre los tensioactivos aniónicos, y/o entre los tensioactivos no iónicos, y/o entre los agentes lubricantes; pudiendo dicho agente comprender uno sólo o una mezcla de los antedichos productos;

40 ⇒ Familia B:

- ♦ 1B - al menos un polímero hidrófilo portador de grupos ionizados con pH neutro, preferentemente elegido entre los derivados de la celulosa;
- 45 ♦ 2B - al menos un compuesto hidrófobo, distinto de A,

50 ⇒ Familia C:

- ♦ 1C - al menos un polímero filmógeno insoluble en los líquidos del tracto gastrointestinal,
- 55 ♦ 2C - al menos un polímero hidrosoluble,
- ♦ 3C - al menos un plastificante,
- 60 ♦ 4C - y eventualmente al menos un agente tensioactivo/lubricante preferentemente seleccionado del grupo de los productos siguientes:
  - ~ los tensioactivos aniónicos,
  - ~ y/o los tensioactivos no iónicos;

- 65 ▪ y porque la fase líquida está saturada o se satura en amoxicilina al ponerse en contacto con las microcápsulas.

## ES 2 314 227 T3

2. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque las familias A, B y C de composición de revestimiento son las siguientes:

⇒ Familia A:

- ◆ 1A - etilcelulosa y/o acetato de celulosa;
- ◆ 2A - poliacrilamida y/o polivinilpirrolidona;
- ◆ 3A - aceite de ricino;
- ◆ 4A - sal alcalina o alcalinotérrea de los ácidos grasos, siendo preferidos los ácido esteárico y/u oléico, éster de sorbitano polioxietilenado derivado del aceite de ricino polioxietilenado, estearato, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, estearilfumarato, preferentemente de sodio, behenato de glicerol; tomados por sí solos o mezclados entre sí;

⇒ Familia B:

- ◆ 1B
  - ~ acetato-ftalato de celulosa,
  - ~ ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa,
  - ~ acetato-sucinato de hidroxipropil-metilcelulosa;
  - ~ copolímero de ácido (met)-acrílico y de éster alquilo (metilo) de ácido (met)-acrílico,
  - ~ y sus mezclas,
- ◆ 2B
  - ~ ceras vegetales hidrogenadas,
  - ~ triglicéridos,
  - ~ materias grasas animales y vegetales (cera de abeja, cera de carnauba, ...),
  - ~ y sus mezclas.

▶ Familia C:

- ◆ 1C
  - ~ los derivados no hidrosolubles de la celulosa, la etilcelulosa y/o siendo el acetato de celulosa especialmente preferido,
  - ~ los derivados acrílicos,
  - ~ los polivinilacetatos,
  - ~ y sus mezclas.
- ◆ 2C
  - ~ los derivados hidrosolubles de la celulosa,
  - ~ las poliacrilamidas,
  - ~ las poli-N-vinilamidas,
  - ~ las poli-N-vinil-lactamas,

## ES 2 314 227 T3

- ~ los alcoholes polivinílicos (APV),
- ~ los polioxietilenos (POE),
- 5 ~ las polivinilpirrolidonas (PVP) (siendo estas últimas las preferidas),
- ~ y sus mezclas;
- 10 ◆ 3C
- ~ el glicerol y sus ésteres, preferentemente en el subgrupo siguiente: glicéridos acetilados, glicerolmonoestearato, gliceril-triacetato y gliceroltributirato,
- 15 ~ los ftalatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato y dioctilftalato,
- ~ los citratos, preferentemente en el subgrupo siguiente: acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato y triethylcitrato,
- 20 ~ los sebacatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: dietilsebacato y dibutilsebacato,
- ~ los adipatos,
- 25 ~ los azelatos,
- ~ los benzoatos,
- 30 ~ los aceites vegetales,
- ~ los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato,
- 35 ~ los malatos, preferentemente el dietilmalato,
- ~ los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato,
- 40 ~ los succinatos; preferentemente el dibutilsuccinato,
- ~ los butiratos,
- ~ los ésteres del alcohol cetílico
- 45 ~ el ácido salicílico,
- ~ la triacetina,
- 50 ~ los malonatos, preferentemente el dietilmalonato,
- ~ la cutina,
- 55 ~ el aceite de ricino (siendo éste especialmente preferido),
- ~ y sus mezclas;
- 60 ◆ 4C
- ~ las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos, siendo los ácidos esteárico y/u oléico preferidos,
- 65 ~ los aceites polioxietilenados preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
- ~ los copolímeros polioxietileno-polioxipropileno,



## ES 2 314 227 T3

- ~ los ésteres de sorbitano polioxietilenados,
- ~ los derivados del aceite de ricino polioxietilenados,
- 5 ~ los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc,
- ~ los estearilfumaratos, preferentemente de sodio,
- 10 ~ el behenato de glicerol,
- ~ y sus mezclas.

15 3. Suspensión según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la película de revestimiento está constituida por una sola capa.

4. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque incluye:

- 20 - de 30 a 95% en peso, preferentemente de 60 a 85% en peso de fase líquida (ventajosamente de agua),
- de 5 a 70% en peso preferentemente de 15 a 40% en peso de microcápsulas.

25 5. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la cantidad de fase líquida disolvente (preferentemente agua) de la amoxicilina es tal que la proporción de amoxicilina disuelta y procedente de las microcápsulas es inferior o igual a 15%, preferentemente a 5% en peso con respecto al peso total de amoxicilina contenida en las microcápsulas.

30 6. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la fase líquida es al menos en parte, preferentemente completamente, saturada en amoxicilina consecutivamente a la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

35 7. Suspensión según la reivindicación 6 **caracterizada** porque la saturación en amoxicilina se consigue por medio del principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas.

8. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la fase líquida es al menos en parte, preferentemente completamente, saturada en amoxicilina con la ayuda de amoxicilina no encapsulada, antes de la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

40 9. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada** porque las microcápsulas tienen una granulometría inferior o igual a 1.000 micrones, preferentemente comprendida entre 200 y 800 micrones, y, más preferentemente aún, entre 200 y 600 micrones.

45 10. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la película de revestimiento representa de 1 a 50% en peso, preferentemente de 5 a 40% en peso, del peso total de las microcápsulas revestidas.

50 11. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque los constituyentes de dicha suspensión están previstos en cantidad tal que la suspensión tiene un perfil de liberación “*in vitro*” realizado con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8 y a una temperatura de 37°C, tal que:

- ▶ la proporción PI de amoxicilina liberada durante los 15 primeros minutos del ensayo de disolución es tal que:

$$PI \leq 15$$

preferentemente

$$PI \leq 5,$$

- ▶ la liberación de la amoxicilina restante se efectúa sobre una duración tal que el tiempo de liberación del 50% en peso de PA ( $t_{1/2}$ ) se define del siguiente modo (en horas):

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

## ES 2 314 227 T3

preferentemente

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 20.$$

5

12. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque los constituyentes de dicha suspensión están previstos en cantidad tal que:

10

- el perfil de liberación “*in vitro*” inicial  $Pf_i$ , realizado exactamente después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferentemente acuosa), con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, a una temperatura de 37°C,

15

- y el perfil de liberación “*in vitro*”  $Pf_{10}$ , realizado 10 días después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferentemente acuosa), con la ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea 3ª edición, en un medio tampón fosfato pH 6,8, a una temperatura de 37°C,

son similares.

20

13. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque su pH es indiferentemente ácido o neutro.

25

14. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque comprende al menos un agente modificador de la reología.

15. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque comprende al menos un agente modificador de la solubilidad de la amoxicilina en la fase líquido-disolvente (preferentemente acuosa).

30

16. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque comprende al menos un aditivo elegido del grupo que comprende:

los tensioactivos, los colorantes, los agentes dispersores, los conservantes, los agentes potenciadores de sabor, los aromas, los edulcorantes, los antioxidantes y sus mezclas.

35

17. Medicamento **caracterizado** porque comprende la suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

40

18. Medicamento **caracterizado** porque comprende un kit de preparación de la suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, dicho kit incluye:

45

- microcápsulas bajo forma sensiblemente seca que contiene la amoxicilina para permitir la saturación de la fase líquida en amoxicilina, una vez realizada la puesta en presencia de las dos fases sólida y líquida;

50

- y/o una mezcla de microcápsulas bajo forma sensiblemente seca que comprende la dosis justa en amoxicilina necesaria para la liberación modificada así como una dosis necesaria y suficiente de amoxicilina no revestida de liberación inmediata, para permitir la saturación de la fase líquida en amoxicilina una vez realizada la puesta en presencia de la dosis de saturación de la amoxicilina y de la fase líquida;

55

- y la fase líquida y/o al menos una parte de los ingredientes útiles para su preparación y/o el protocolo de preparación de la suspensión.

60

65

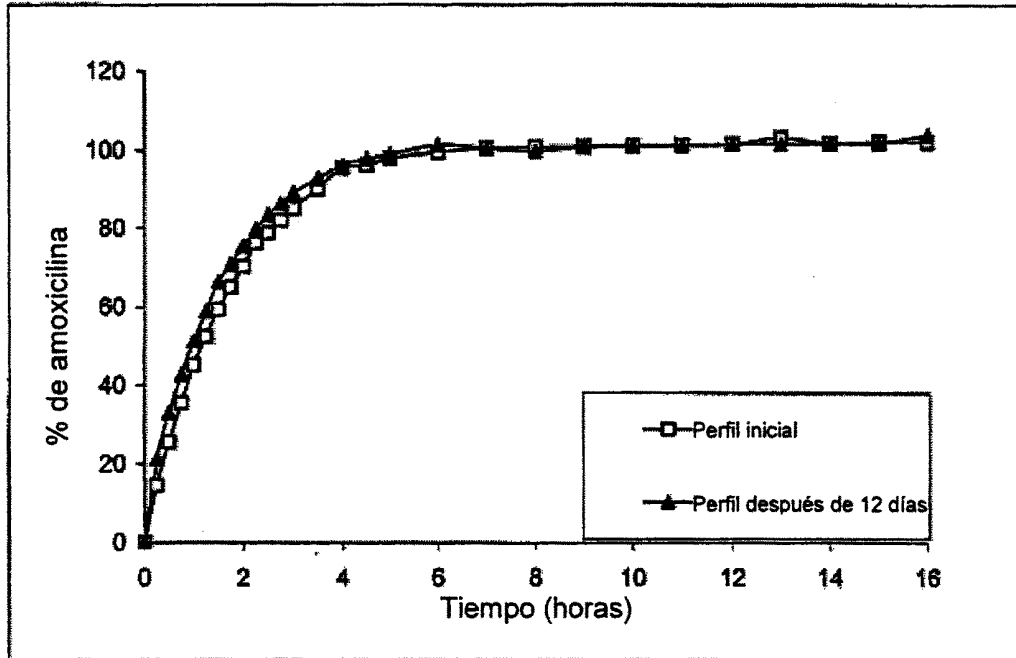


FIGURA 1

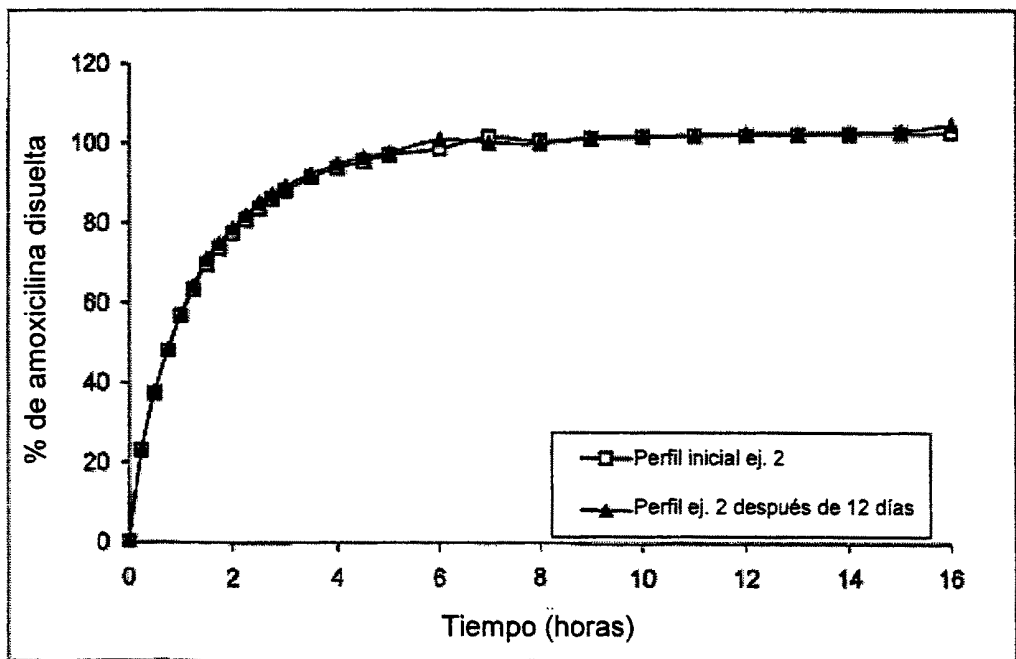


FIGURA 2