



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 438**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03745832 .0**

96 Fecha de presentación : **07.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1492511**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Formulación farmacéutica oral de suspensión acuosa de microcápsulas que permiten la liberación modificada de principio(s) activo(s).**

30 Prioridad: **09.04.2002 FR 02 04409**
02.09.2002 FR 02 10847

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.05.2009

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 2 320 438 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).

ES 2 320 438 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica oral de suspensión acuosa de microcápsulas que permiten la liberación modificada de principio(s) activo(s).

La invención se refiere a la liberación modificada de principios activos farmacéuticos, con exclusión de la amoxicilina. En la presente descripción, la expresión “liberación modificada” designa indistintamente una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que empieza al ponerse en contacto la forma galénica con su medio de disolución (*in vivo* o *in vitro*) o bien incluso una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que no empieza hasta después de un tiempo predeterminado que va por ejemplo de 0,5 a varias horas. En el contexto de la invención, el tiempo de liberación de 50% del (o de los) principio(s) activo(s) es típicamente de varias horas y se puede extender de 0,5 a 30 horas, por ejemplo.

Más precisamente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas, administrables por vía oral, de liberación modificada de principio(s) activo(s), con exclusión de la amoxicilina. Estas formulaciones están constituidas por suspensiones o dispersiones de microcápsulas formadas cada una por un corazón que comprende al menos un principio activo (con exclusión de la amoxicilina) y por un recubrimiento que envuelve a dicho corazón. Las microcápsulas constituyentes de la fase dispersada de la suspensión están concebidas, conforme a la invención, para permitir la liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s), con exclusión de la amoxicilina.

Incluso más en particular, la invención se refiere especialmente a suspensiones acuosas, “multimicrocapsulares” de principio(s) activo(s) administrable(s) por vía oral, con exclusión de la amoxicilina, suspensiones que son estables durante todo el tiempo de tratamiento y permiten la liberación modificada del principio activo (con exclusión de la amoxicilina). Estas suspensiones son particularmente interesantes en el caso:

- de formas de liberación modificada de principios activos con dosis terapéuticas elevadas (por ejemplo de 500 a 1.000 miligramos y más);
- de formas pediátricas o geriátricas, líquidas, de liberación modificada de principios activos (como por ejemplo sobrecitos o suspensiones bebibles para reconstituir en frasco);
- de enmascaramiento del sabor y/o de protección de principios activos frágiles.

La invención se refiere igualmente a un procedimiento particular de preparación de microcápsulas destinadas a ser puestas en suspensión acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas orales de liberación modificada de principio(s) activo(s) son muy conocidas. Algunas de estas formulaciones están constituidas por comprimidos que comprenden un núcleo terapéuticamente activo recubierto con diversos espesores de materiales no digeribles.

Más recientemente han aparecido microcápsulas o microesferas que constan de un corazón de principio(s) activo(s) recubierto(s) en capas de diferente permeabilidad o solubilidad. Estas microcápsulas/microesferas se ponen por ejemplo en cápsulas de gelatina, de manera que se formen sistemas galénicos de liberación modificada de principio(s) activo(s).

La mayor parte de las formas farmacéuticas de liberación modificada que comprenden un núcleo de principio activo recubierto, se presenta en forma sólida: comprimidos, cápsulas, microesferas o microcápsulas.

Como ilustración de microcápsulas en forma seca, se puede citar en particular la patente europea EP-B-O 709 087, que describe un sistema galénico (farmacéutico o dietético), preferiblemente en forma de comprimido, ventajosamente con aptitud para ser dividido en capas, de polvo o de cápsula, caracterizado porque comprende microcápsulas, de tipo depósito, que contienen al menos un Principio Activo medicamentoso y/o nutricional (PA), elegido especialmente entre antibióticos, destinadas a la administración por vía oral, caracterizadas:

- porque están constituidas por partículas de PA recubiertas cada una con una película de recubrimiento de la siguiente composición:
 - 1- al menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90% en peso en seco con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos un derivado no hidrosoluble de celulosa, prefiriéndose en particular etilcelulosa y/o acetato de celulosa;
 - 2- al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinillactama, prefiriéndose en particular poliacrilamida y/o polivinilpirrolidona;

ES 2 320 438 T3

3- al menos un plastificante presente a razón de 2 a 20% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino, prefiriéndose en particular aceite de ricino;

4- al menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y elegido entre tensioactivos aniónicos, preferiblemente sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos, prefiriéndose ácido esteárico y/o oleico y/o entre tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres de sorbitán polioxietilenado y/o derivados de aceite de ricino polioxietilenado y/o entre agentes lubricantes como estearatos, preferiblemente de calcio, magnesio, aluminio o zinc o como estearilfumarato, preferiblemente de sodio y/o behenato de glicerol, pudiendo comprender dicho agente uno solo o una mezcla de dichos productos;

- porque poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 micrómetros;

- porque son conocidos por poder permanecer 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 permanencia en el intestino delgado.

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

Estas formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación modificada no siempre son ventajosas, especialmente cuando se administran a niños muy pequeños o a pacientes de mucha edad con dificultades para tragar. Es así el caso cuando los principios activos referidos se deben administrar por vía oral en dosis elevadas, por ejemplo de 500 a 1.000 miligramos y más, como es el caso por ejemplo para la metformina. Está claro que dichos sistemas galénicos sólidos son inadecuados pues son demasiado voluminosos y muy difíciles pues de tragar, especialmente para los niños pequeños o las personas mayores. Eso puede generar una mala observancia por los pacientes y en consecuencia poner en peligro el éxito del tratamiento terapéutico.

Del mismo modo, en el caso de formas pediátricas en que la dosis terapéutica se deba adaptar en función del peso del niño, las suspensiones de la invención se adaptan a los frascos provistos de jeringuillas graduadas en kg ya existentes y no se necesita pues poner a punto un nuevo dispositivo. Las formas de liberación modificada hasta ahora poco empleadas para los niños, son pues accesibles a partir de ahora gracias a la invención. Las ventajas de dichas formas son la reducción del número de tomas diario y la optimización de la eficacia del tratamiento entre cada toma (como por ejemplo para los antibióticos, antiinflamatorios, tratamientos cardiovasculares,...). Así, una formulación farmacéutica líquida con liberación controlada que sea fácil de preparar, constituirá un progreso significativo.

En este caso, será incluso más ventajoso poner en práctica sistemas galénicos de liberación modificada, constituidos por una pluralidad de microcápsulas de diámetro inferior a 1.000 micrómetros. En efecto, en estos sistemas, la dosis de principio(s) activo(s) que se tiene que administrar se reparte entre un gran número de microcápsulas (típicamente 10.000 para una dosis de 500 mg) y presenta, de hecho, las ventajas intrínsecas siguientes:

- El empleo de una mezcla de microcápsulas de perfiles de liberación modificada diferentes, permite realizar perfiles de liberación que presenten diversos grados de liberación o que aseguren una nivelación adecuada de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmática de PA constante.

- Se evita poner en contacto tejidos con una dosis elevada de PA "dosis dumping". Cada microcápsula no contiene en efecto más que una dosis muy reducida de principio activo. Así, se libera del riesgo de deterioro de los tejidos por sobreconcentración local de principio(s) activo(s) agresivo(s).

- Es posible combinar diversas formas galénicas (liberación inmediata o modificada) que consten de uno o varios principios activos, en estos sistemas "multimicrocapsulares".

Se conocen las formas galénicas multipartículas, líquidas, más precisamente suspensiones coloidales, que se prefieren a las formas sólidas para los principios activos muy dosificados o para aplicaciones pediátricas, administrables por vía oral.

La realización de suspensiones líquidas de liberación modificada de principio(s) activo(s) es delicada. La principal dificultad que se tiene que resolver es evitar la liberación del (o de los) principio(s) activo(s) en la fase líquida, durante el almacenaje de la suspensión, aunque se permita una liberación modificada desde su entrada en el tracto gastrointestinal. Este objetivo es particularmente delicado de alcanzar puesto que el (o los) principio(s) activo(s) se conserva(n) en un líquido durante un tiempo muy prolongado respecto al tiempo de liberación deseado en los fluidos del tracto gastrointestinal. Por otro lado, su permanencia prolongada en la fase líquida de almacenaje no debe perturbar al sistema de liberación modificada hasta el punto de comportar una alteración del beneficio y del tiempo de liberación del (o de los) principio(s) activo(s).

ES 2 320 438 T3

Por otro lado, se sabe que para que estas formulaciones líquidas sean plenamente eficaces importan:

☐ que las microcápsulas tengan un tamaño muy pequeño (< 1.000 micrómetros)

5 ☐ y que la fracción másica en excipientes de recubrimiento sea limitada, siendo esta modalidad tanto más delicada de obtener, por el hecho de su tamaño reducido, cuanto que las microcápsulas tengan una gran superficie específica, lo que acelera la liberación.

Tratándose de la técnica anterior en las formas farmacéuticas líquidas, orales, de liberación modificada de principios activos, conviene mencionar en primer lugar la solicitud de patente francesa FR-A-2 634 377, que divulga una nueva forma farmacéutica de liberación modificada a base de un complejo de resina/principio activo, recubierto por un polímero iónico de polaridad opuesta a la de la resina y fijado a ella por enlace iónico. El principio activo es igualmente iónico y posee una polaridad opuesta a la de la resina. Esta última puede ser de poliestirenosulfonato de sodio y el polímero iónico recubridor se elige entre los polímeros de éster de ácido acrílico y metacrílico (EUDRAGIT®). La resina se impregna de una disolución acuosa del principio activo. Las partículas de resina impregnadas en principio activo se recubren a continuación de una disolución orgánica de polímero iónico. Las microcápsulas así obtenidas se pueden poner en forma de suspensión bebible (especialmente el ejemplo 2). La utilización de resina y polímero de recubrimiento iónico limita las posibilidades de aplicación a los principios activos iónicos.

20 Las patentes americanas US-B-4.999.189 y US-B-5.186.930 se refieren a composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden complejos de resina iónica intercambiadora de iones (principio activo en suspensión en una fase líquida. Estas partículas de complejo de resina de principio activo se recubren por una primera capa de cera farmacéuticamente aceptable y un alto punto de fusión y por una segunda capa exterior de un polímero insoluble en agua y farmacéuticamente aceptable (etilcelulosa o metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, Eudragit®,...). Un plastificante tal como el sebacato de dibutilo, se puede introducir en esta segunda capa exterior. El principio activo se fija por enlace iónico sobre la resina intercambiadora de iones. La fase líquida está constituida por un jarabe de glucosa de contenido importante en fructosa y por otros diversos ingredientes tales como glicerina o propilenglicol.

30 La patente de EE.UU. B-5.186.930 se distingue de la primera porque prevé una cantidad de primera capa (cera) suficiente para impedir la hinchazón y el agrietamiento de las partículas de complejos de resinas/principios activos.

Estas patentes americanas no proporcionan ningún elemento que permita apreciar la calidad de la liberación modificada de principios activos. Además, el hecho de emplear resinas intercambiadoras de iones como soporte del principio activo es poco cómodo y limita en términos de variedad de principios activos concernientes. Además, este sistema galénico no demuestra nada convincente respecto a la estabilidad y la preservación de las propiedades de liberación modificada del principio activo.

40 La solicitud de patente internacional PCT WO-A-87/07833 y la patente de EE.UU. B-4.902.513 divulgan suspensiones acuosas de microcápsulas de principio activo (por ej., teofilina), de liberación modificada del principio activo (12 h, por ej.). 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 del recubridor de las microcápsulas, que permite la liberación modificada del principio activo, no se describe en estos documentos. O esta composición de recubrimiento es determinante para garantizar el mantenimiento del perfil de liberación modificada de las microcápsulas, después de conservación en la fase acuosa. Parece ser que la proposición técnica descrita no divulga los medios que permiten resolver el doble problema de la realización de una suspensión líquida de una forma microcapsular de liberación modificada, sin llevar a perjudicar a la estabilidad del perfil de liberación modificada del principio activo a la salida del almacenaje de las microcápsulas en fase líquida.

50 La solicitud de patente europea EP-A-0 601 508 se refiere a una suspensión acuosa para la administración oral de naproxeno, según un perfil de liberación modificada. Esta suspensión comprende microgránulos de naproxeno recubiertos, en suspensión en una fase líquida, acuosa, melosa. El problema de la técnica que subtiende esta invención es el suministro de una forma de liberación modificada de naproxeno, dosificado a 1.000 mg y administrable en una sola toma diaria.

55 Los microgránulos están constituidos por: naproxeno, polivinilpirrolidona y lactosa (90-300 μ m). Su recubrimiento se hace en 4 capas. La primera comprende dietilcelulosa/ftalato de dietilo/polietilenglicol. La segunda es a base de copolímeros (met)acrilatos/(met)acrílicos EUDRAGIT. La tercera consta de 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 naproxeno interviene de manera modificada en 24 horas.

60 El ejemplo 22 de esta solicitud de patente europea EP-A-0601508 consta de una demostración de la estabilidad del perfil de liberación después de 30 días de almacenaje de la suspensión líquida.

65 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 sabe que esta capa se divide en capas y se vuelve 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. O para los PA cuya ventana de absorción está situada en las partes altas del tracto gastrointestinal, a menudo es ventajoso liberar el principio activo

ES 2 320 438 T3

en el estómago, para aumentar la biodisponibilidad. Por otro lado, se trata de una disolución multicapa muy compleja y además específica al naproxeno.

5 La solicitud de patente internacional PCT WO-A-96/01628 se refiere a una formulación farmacéutica líquida para administración oral, según un perfil de liberación modificada (12 horas), de un principio activo constituido por moguisteína. El objetivo pretendido es proponer una formulación líquida de moguisteína de liberación modificada, que sea fácil de medir y de ingerir, que tenga un tiempo de liberación que permita evitar múltiples tomas, que sea estable en suspensión acuosa en el tiempo, que sea sabrosa, para favorecer el respeto de la observancia y cuya fabricación no implique recurrir a materias tóxicas tales como los disolventes. Para alcanzar este objetivo, 10 la invención según la solicitud de patente internacional PCT WO-A-96/01628 propone una suspensión en una fase líquida débilmente hidratada (esencialmente a base de sorbitol y glicerina), de microgránulos (90-300 μm) de moguisteína recubiertos por una primera capa hidrófila constituida por acetato/ftalato de celulosa y ftalato de dietilo; por una segunda capa hidrófoba que consta de estearato de glicerol/cera/alcoholes grasos y por una tercera capa hidrófila idéntica a la primera. Esta forma multicapa es muy compleja de preparar y además es específica para la 15 moguisteína.

En este estado de la técnica, la presente invención tiene por objeto esencial proponer una suspensión acuosa, de microcápsulas de principio(s) activo(s) con exclusión de la amoxicilina, para la administración oral de este (o estos) último(s) según un perfil de liberación modificada, en la que el recubrimiento de las microcápsulas está concebido de tal forma que el perfil de liberación no sea perturbado y no dependa del tiempo de maceración de las microcápsulas en la fase líquida (preferentemente acuosa). Así, se evitará la liberación del (o de los) principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas, en la fase líquida, durante todo el almacenaje de la suspensión, aunque permita una liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s) desde su entrada a un entorno que permita la activación de la liberación, es decir *in vivo* en el tracto gastrointestinal e *in vitro* en las condiciones de un ensayo de disolución realizado justo 20 después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferentemente acuosa), con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato, pH 6,8, para un volumen de 900 ml, a una temperatura de 37°C.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una suspensión líquida, acuosa, de microcápsulas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina) que comprenda una película de recubrimiento formada por una sola 30 capa.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una suspensión líquida, acuosa, de microcápsulas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), en la que la fracción de PA disuelta, procedente de las microcápsulas, es inferior o igual al 15%, preferiblemente al 5% en peso de la masa total de principios activos presentes en las 35 microcápsulas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una suspensión líquida, acuosa, de microcápsulas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), en la que una parte del (o de los) principio(s) activo(s) está en forma de liberación inmediata y la otra parte del (o de los) principio(s) activo(s) está en forma de liberación modificada (microcápsulas). 40

Otro objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una suspensión acuosa de microcápsulas de liberación modificada de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), que permita liberar el principio activo según un perfil de liberación que no se vea alterado por el tiempo de envejecimiento de la suspensión. 45

Otro objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una suspensión acuosa de microcápsulas hechas de partículas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), recubiertas individualmente y que permitan la liberación de este (o estos) último(s) según un perfil prolongado y/o eventualmente retardado, tal que el tiempo de semiliberación $t_{1/2}$ esté comprendido entre 0,5 y 30 horas. 50

Otro objetivo de la presente invención es proponer una forma galénica oral que sea líquida y esté constituida por un gran número (por ejemplo del orden de varios miles) de microcápsulas, asegurando estadísticamente esta multiplicidad una buena reproducibilidad de la cinética de tránsito del PA en todo el tracto gastrointestinal, de modo que de cómo 55 resultado un mejor control de la biodisponibilidad y una mejor eficacia pues.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma galénica líquida, oral y formada por una pluralidad de microcápsulas recubiertas, que eviten el empleo de cantidades importantes de recubridor, siendo comparable la fracción másica de recubridor con la de las formas monolíticas. 60

Otro objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una suspensión acuosa de liberación modificada en la que el (o los) principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina) esté(n) en forma de pluralidad de partículas recubiertas individualmente para formar microcápsulas y que permita la mezcla de diversos principios activos liberados según diferentes tiempos respectivos de liberación. 65

Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer la utilización, como medio de tratamiento de enfermedades humanas o veterinarias, de una suspensión (preferentemente acuosa) de microcápsulas constituidas por partículas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), recubiertas individualmente con el fin de deter-

ES 2 320 438 T3

minar la liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s), sin que el almacenaje en esta forma líquida de las microcápsulas en la suspensión tenga incidencia sobre el perfil de liberación modificado.

5 Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer un medicamento a base de una suspensión (preferentemente acuosa) de microcápsulas constituidas por partículas de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), recubiertas individualmente con el fin de determinar la liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s), sin que el almacenaje en esta forma líquida de las microcápsulas en la suspensión tenga incidencia sobre el perfil de liberación modificada.

10 Fijándose todos los objetivos precedentes entre otros, los autores han tenido el mérito de preparar un sistema galénico multimicrocapsular en forma de suspensión, preferiblemente acuosa, de liberación modificada de principio(s) activo(s) con exclusión de la amoxicilina:

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

Para esta realización, los autores han propuesto:

- seleccionar una composición de recubrimiento completamente particular para las microcápsulas
- y poner las microcápsulas en suspensión en una fase líquida (preferentemente acuosa), saturada de principio(s) activo(s) o saturable en principio(s) activo(s) en contacto con las microcápsulas, aunque empleando una cantidad limitada de disolvente (preferentemente agua), pero sin embargo suficiente para que se pueda tragar fácilmente la suspensión.

Así, la invención que satisface los objetivos expuestos anteriormente, entre otros, se refiere a una suspensión de microcápsulas en una fase líquida, acuosa, que permite la liberación modificada de al menos un principio activo (con exclusión de la amoxicilina) y se destina a ser administrada por vía oral, caracterizada:

30 ■ porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un corazón que consta de al menos un principio activo (con exclusión de la amoxicilina) y por una película de recubrimiento:

- aplicada en el corazón,
- que rige la liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s)
- y que tiene una composición que corresponde a una de las tres familias A, B, C siguientes:

40 ⇒ Familia A:

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

◆ 2A - al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferiblemente de 5 a 15% en peso, seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos una poli(acrilamida 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%, preferiblemente de 4 a 15% en peso, seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino;

◆ 4A - al menos un agente tensioactivo y/o lubricante presente a razón de 2 a 20%, preferiblemente de 4 a 15% en peso, seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y elegido entre tensioactivos aniónicos y/o entre tensioactivos no iónicos y/o entre agentes lubricantes; pudiendo comprender dicho agente uno solo o una mezcla de dichos productos;

60 ⇒ Familia B:

◆ 1B - al menos un polímero hidrófilo portador de grupos ionizados a pH neutro, preferiblemente elegido entre los derivados de la celulosa;

◆ 2B - al menos un compuesto hidrófobo, diferente de A,

ES 2 320 438 T3

⇒ 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 preferiblemente seleccionado del grupo de productos siguientes:
 - tensioactivos aniónicos y/o
 - tensioactivos no iónicos;

- y porque la fase líquida está saturada o se satura de principio(s) activo(s) en contacto con las microcápsulas.

En el contexto de la presente descripción, la terminología “*microcápsulas* de principio(s) activo(s)” designa microcápsulas cuyo corazón comprende principio(s) activo(s) y eventualmente 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 principio(s) activo(s) recubiertas individualmente y que permiten la liberación modificada de este (estos) último(s), superándose estos dos obstáculos por el hecho de:

- a) limitar la fracción de principio(s) activo(s) liberable(s) inmediatamente a partir de las microcápsulas con un valor inferior al 15% y preferiblemente el 5% en peso de la masa total de principio(s) activo(s) empleado en las microcápsulas,
- b) obtener un sistema de liberación modificada suficientemente robusto para evitar toda evolución o alteración del perfil de liberación del (o de los) principio(s) activo(s) durante el tiempo de almacenaje de la suspensión acuosa.

Además, esta suspensión permite facilitar la administración oral de medicamentos cuyas dosis terapéuticas son elevadas y especialmente con respecto a personas mayores y niños, siendo significativamente elevado el beneficio en términos de observancia y de éxito del tratamiento.

Por otra parte, para los PA cuya ventana de absorción esté limitada, es particularmente ventajoso que la forma de liberación modificada sea una pluralidad de microcápsulas, como se indica en el preámbulo de la presente descripción.

Según una forma de realización preferida de la invención, las familias A, B, C en las que se eligen los constituyentes de la 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 - sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos, prefiriéndose ácido esteárico y/u oleico, ésteres de sorbitán polioxietileno, derivado de aceite de ricino polioxietileno, estearato, preferiblemente de calcio, magnesio, aluminio o zinc, estearilfumarato, preferiblemente de sodio, behenato de glicerol, tomados solos o mezclados entre ellos;

⇒ Familia B:

- ◆ 1B
 - acetato-ftalato de celulosa,
 - ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,
 - acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa,
 - copolímero de ácido (met)acrílico y éster alquílico (metílico) de ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S o L),

ES 2 320 438 T3

- y sus mezclas,

◆ 2B

- 5
- ceras vegetales hidrogenadas (Dynasan[®] P60, Dynasan[®] 116)
 - triglicéridos (tristearina, tripalmitina, Lubritab[®], Cutina HR,...),
 - materias grasas animales y vegetales (cera de abeja, cera de carnauba, ...)
- 10
- y sus mezclas.

⇒ Familia C:

15

◆ 1C

- derivados no hidrosolubles de celulosa, prefiriéndose en particular etilcelulosa y/o acetato de celulosa,
- derivados acrílicos,
- poli(acetatos de vinilo)
- y sus mezclas.

25

◆ 2C

- derivados hidrosolubles de celulosa,
- poliacrilamidas,
- poli-N-vinilamidas,
- poli-N-vinillactamas,
- alcoholes polivinílicos (APV),
- polioxietilenos (POE),
- polivinilpirrolidonas (PVP) (prefiriéndose estas últimas)
- y sus mezclas.

30

35

40

◆ 3C

- glicerol y sus ésteres, preferiblemente del subgrupo siguiente: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerol,
- ftalatos, preferiblemente del subgrupo siguiente: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dime-tilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, preferiblemente del subgrupo siguiente: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltri-tilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, preferiblemente del subgrupo siguiente: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- aceites vegetales,
- fumaratos, preferiblemente fumarato de dietilo,
- malatos, preferiblemente malato de dietilo,

55

60

65

ES 2 320 438 T3

- oxalatos, preferiblemente oxalato de dietilo,
- succinatos, preferiblemente succinato de dibutilo,
- 5 - butiratos,
- ésteres del alcohol cetílico,
- malonatos, preferiblemente malonato de dietilo,
- 10 - aceite de ricino (siendo éste particularmente preferido)
- y sus mezclas.

15 ♦ 4C

- sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos, siendo preferido(s) el ácido esteárico y/u oleico,
- aceites polioxietilenados, preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
- 20 - copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno,
- ésteres de sorbitán polioxietilenados,
- 25 - derivados de aceite de ricino polioxietilenados,
- estearatos, preferiblemente de calcio, magnesio, aluminio o zinc,
- estearilfumaratos, preferiblemente de sodio,
- 30 - behenato de glicerol
- y sus mezclas.

35 Preferiblemente, la película de recubrimiento está constituida por una sola capa, cuya masa representa de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, de la masa total de las microcápsulas.

40 Siguiendo una característica preferida de la invención, la fase líquida es acuosa e incluso más preferiblemente está constituida por al menos 20% de agua y mejor aún al menos 50% en peso de agua.

Esta suspensión según la invención consta ventajosamente de:

- 30 a 95% en peso, preferiblemente 60 a 85% en peso de fase líquida (ventajosamente de agua),
- 45 - 5 a 70% en peso, preferentemente 15 a 40% en peso de las microcápsulas.

50 Ventajosamente, la cantidad de fase líquida disolvente (preferiblemente agua) del o (de los) principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina), es tal que la proporción de principio(s) activo(s) disuelta y procedente de las microcápsulas es inferior o igual al 15%, preferiblemente al 5% en peso con respecto a la masa total de principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas.

55 Según un primer modo de realización de la invención, la fase líquida está al menos en parte, preferiblemente totalmente, saturada en principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina) consecutivamente con la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

Según este modo de realización, la saturación en principio(s) activo(s) se realiza por medio del (de los) principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas.

60 Según un segundo modo de realización de la invención, la fase líquida está al menos en parte, preferiblemente totalmente, saturada en principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina) con ayuda de principio(s) activo(s) no encapsulado(s), antes de la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida. Este modo de realización es particularmente interesante para la administración de principio activo (con exclusión de la amoxicilina), porque permite asociar una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación modificada.

65 En la práctica, eso vuelve a saturar la fase líquida en principio(s) activo(s) antes de la introducción de las microcápsulas en la suspensión, de modo que el principio activo contenido en las microcápsulas no participa o casi no participa, en la saturación de la fase líquida. La difusión del principio activo contenido en las microcápsulas se suprime o casi se suprime pues.

ES 2 320 438 T3

Según una característica preferida de la invención que permite que esta formulación oral, líquida, sea plenamente eficaz, las microcápsulas tienen una granulometría inferior o igual a 1.000 micrómetros, preferiblemente comprendida entre 200 y 800 micrómetros e incluso más preferiblemente entre 200 y 600 micrómetros. Por “granulometría” se entiende en el contexto de la invención, una proporción de al menos 75% en peso de las microcápsulas de diámetro comprendido entre los límites considerados de tamaño de malla de tamizado.

Siempre con el interés de mejorar la eficacia, la cantidad de recubrimiento de las microcápsulas representa ventajosamente de 1 a 50%, preferiblemente 5 a 40% en peso de las microcápsulas recubiertas. Esta característica ventajosa es tanto más delicada de adquirir cuanto que las microcápsulas, por el hecho de su reducido tamaño, tienen una gran superficie específica, lo que acelera la liberación.

Para controlar la liberación *in vivo in vitro* del (o de los) principio(s) activo(s), es preferible, conforme a la invención, emplear una película de recubrimiento para las microcápsulas, que concierna a la familia A o C.

Para más detalles sobre el plan cualitativo y cuantitativo, para lo que concierne a esta composición de recubrimiento de la familia A, se hará referencia a las patentes europeas EP-B-0 709 087, cuyo contenido se integra en la presente descripción por referencia.

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

- ▶ la proporción (%) PI de principio(s) activo(s) liberado(s) de las microcápsulas durante los 15 primeros minutos del ensayo de disolución es tal que:

$$PI \leq 15$$

preferiblemente $PI \leq 5$,

- ▶ la liberación del (o de los) principio(s) activo(s) restante(s) en las microcápsulas se efectúa en un tiempo tal que el tiempo de liberación de 50% en peso de PA ($t_{1/2}$) se define como sigue (en horas):

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

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

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

- el perfil de liberación *in vitro* inicial Pf_1 realizado justo después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferiblemente acuosa) con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato de pH 6,8 para un volumen de 900 ml, a una temperatura de 37°C,
- el perfil de liberación *in vitro* Pf_{10} realizado 10 días después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferiblemente acuosa), con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato de pH 6,8 a una temperatura de 37°C,

son similares.

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 Evaluation Unit- I Committee for proprietary medicinal products (CPMP)*” - Londres 29 de julio de 1.999 CPMPIQWPI604I96: nota para orientación de calidad de productos de liberación modificada: A: formas de dosis oral B: formas de dosis transdérmica - sección I (calidad) - Anexo 3: factor f_2^* de similitud conducido por un valor de los factores de similitud $f_2 > 50$ y se pueden declarar pues similares.

Estas características ventajosas de la suspensión según la invención permiten administrar oralmente, de manera fácil, dosis elevadas de principio(s) activo(s) sin perjudicar al modo de liberación modificada y eventualmente retardada del principio activo.

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

Puede ser muy interesante agregar a la suspensión al menos un agente modificador de la reología. Se puede tratar en particular de uno o varios agentes “que aumenten la viscosidad” elegidos entre los comúnmente empleados en la

ES 2 320 438 T3

industria farmacéutica y especialmente los divulgados en “Handbook of pharmaceutical excipients - 3ª edición, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2.000, ISBN 0917330-96-X Europa, 0-85369-381-1”. Como ejemplo, se pueden citar:

- 5 - derivados hidrosolubles de la celulosa (hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa);
- polietilenglicoles;
- 10 - alginatos y sus derivados;
- carragenanos;
- agar-agar;
- 15 - gelatina;
- maltodextrinas;
- 20 - polidextrosa;
- gomas guar, garrofin, acacia, xantana, gellan,...
- alcohol polivinílico;
- 25 - povidona;
- pectinas;
- 30 - gel de sílice;
- almidones naturales, modificados y sus derivados;
- dextranos,
- 35 - etc...

Igualmente puede ser acertado introducir en la suspensión al menos un agente modificador de la solubilidad del principio activo en la fase líquida disolvente (preferiblemente acuosa), como por ejemplo, sales, azúcares, glicerol,...

40 En efecto, en el caso de principios activos muy solubles, estos solutos pueden limitar la salida del principio activo de las microcápsulas por disminución de la concentración de saturación del principio activo en fase acuosa.

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

45

Como ejemplos de estos aditivos, se pueden citar los comúnmente empleados en la industria farmacéutica y especialmente los divulgados en “Handbook of pharmaceutical excipients - 3ª edición, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2.000, ISBN 0917330-96-X. Europa, 0-85369-381-1” o se trata de emulsionantes, los descritos en la página 5, línea 14 a 29 de la patente europea EP-A-0 273 890 o bien incluso se trata de espesantes, los indicados en la página 5 líneas 19 y 20 de la patente europea EP-A-0 601 508.

50

Los principios activos utilizados para la preparación de suspensiones de liberación controlada según la invención se pueden elegir entre al menos una de las siguientes grandes variedades de sustancias activas:

55

antiulcerosas, antidiabéticas, anticoagulantes, antitrombicas, hipolipemiantes, antiarrítmicas, vasodilatadoras, antianginosas, antihipertensoras, vasoprotectoras, estimuladoras de la fecundidad, inductoras e inhibidoras del trabajo uterino, anticonceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivírico, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrañosas, anti-depresivos, antitusígenos, antihistamínicos o antialérgicos.

60

Sin que sea limitante, la invención se aplica más en particular a los principios activos farmacéuticos que se deben administrar por vía oral, en dosis elevadas, por ejemplo de 500 a 1.000 miligramos o más y a las suspensiones pediátricas.

65

Preferiblemente, el o los principio(s) activo(s) se elige(n) entre los siguientes compuestos: pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazac, valerato de estradiol, metoprolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, ter-

ES 2 320 438 T3

fenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espiro lactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina, metformina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, atenolol, salbutamol morfina, verapamil, eritromicina, cafeína, furosemda, cefalosporinas, montelukast, valaciclovir, sales de ácido ascórbico, diazepam, teofilina, ciprofloxacina, vancomicina, aminoglicósidos, penicilinas (con exclusión de la amoxicilina) y sus mezclas.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un medicamento caracterizado porque comprende la suspensión de microcápsulas de principio(s) activo(s) de liberación modificada, tal como se definió anteriormente.

Más concretamente, la invención se refiere igualmente a un medicamento o más exactamente a un envase galénico, caracterizado porque comprende un estuche de preparación de la suspensión tal como se definió anteriormente, estuche que consta de:

- microcápsulas en forma sensiblemente seca que contienen el (o los) principio(s) activo(s) para permitir la saturación de la fase líquida en principio(s) activo(s), una vez realizada la puesta en presencia de dos fases sólida y líquida
- y/o una mezcla de microcápsulas en forma sensiblemente seca que comprende la dosis de principio(s) activo(s) justo necesaria para la liberación modificada así como una cantidad necesaria y suficiente de principio(s) activo(s) no recubierto(s) de liberación inmediata, para permitir la saturación de la fase líquida en principio(s) activo(s) una vez realizada la puesta en presencia de la dosis de saturación de principio(s) activo(s) 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.

Este tipo de presentación del medicamento según la invención permite a los pacientes preparar fácilmente la suspensión de liberación modificada, en una forma estable, en particular en términos de liberación modificada y sin embargo al menos varios días. Se garantiza así al paciente disponer de un medicamento fácilmente administrable por vía oral y perfectamente eficaz en el plan terapéutico.

Se trata de la preparación de microcápsulas que constituyan la fase sólida de la suspensión según la invención, eso remite a las técnicas de microencapsulación accesibles para el experto en la materia, cuyos principios se resumen en el artículo de C. DUVERNEY y J. P. BENOIT en "L'actualité chimique", diciembre de 1.986. Más precisamente, la técnica considerada es la microencapsulación por formación de película, que conduce a sistemas de "depósitos individualizados por oposición a los sistemas matriciales".

Para más detalles, nos referiremos a la patente europea EP-B-0 953 359 mencionada anteriormente.

Para la realización del corazón a base de principio(s) activo(s) (con exclusión de la amoxicilina) de las microcápsulas según la invención, es ventajoso utilizar como materias primas partículas de principio(s) activo(s) de granulometría deseada. Estas últimas pueden ser de cristal de principio(s) activo(s) puros y/o que tengan experimentado un pretratamiento por una de las técnicas convencionales en la materia, como por ejemplo la granulación, en presencia de una cantidad reducida de al menos un agente ligante clásico y/o un agente modificador de las características de solubilidad intrínseca del PA.

La invención se comprenderá mejor en el plano de su composición de sus propiedades y de su obtención con la lectura de los ejemplos anteriores, dados únicamente como ilustración y permitiendo que resulten las variantes de realización y las ventajas de la invención.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra los perfiles de disolución inicial y después de 10 días de conservación de la suspensión según el ejemplo 1, en % disuelto (D) en función del tiempo (t) en horas.

La figura 2 muestra los perfiles de disolución inicial y después de 19 días de conservación de la suspensión según el ejemplo 2, en % disuelto (D) en función del tiempo (t) en horas.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución inicial y después de 12 días de conservación de la suspensión según el ejemplo 3, en % disuelto (D) en función del tiempo (t) en horas. Esta suspensión asocia 29% de metformina libre y 71% de metformina encapsulada.

ES 2 320 438 T3

Ejemplo 1

Preparación de microcápsulas de aciclovir

5 Se mezclan 1.000 g de aciclovir y 30 g de povidona[®], a sequedad, durante 5 minutos. Se granula la mezcla con agua. Se secan los gránulos a 40°C en estufa ventilada, después se calibra sobre malla de 500 μm . Se selecciona la fracción de 200-500 μm .

10 Se recubren 700 g de gránulos obtenidos anteriormente por 27,3 g de etilcelulosa, 3,7 g de aceite de ricino, 3,7 g de estearato de magnesio y 2,9 g de povidona[®] disueltos en una mezcla de acetona/isopropanol 60/40 m/m, en un aparato de lecho de aire fluidizado Glatt GPC-G1. Temperatura del producto: 40°C.

Preparación de la suspensión

15 Se ponen 0,58 g de microcápsulas obtenidas anteriormente en 37 ml de tampón de fosfato de pH 6,8.

Ensayo

20 La suspensión anterior se conserva durante 10 días a temperatura ambiente. Al cabo de 10 días, se analiza la suspensión en disolución. Aparato de tipo II según la farmacopea europea, 3ª edición, medio tampón de fosfato de pH 6,8, volumen 900 ml, temperatura 37°C, agitación con paletas 100 vueltas/min, detección UV 252 nm.

25 El resultado se representa en la figura 1 anexa.

Parece que los perfiles son idénticos: factor de similitud f_2 superior a 50. Las microcápsulas permanecen en buen estado en suspensión acuosa.

30

Ejemplo 2

Preparación de microcápsulas de espirolactona

35 Etapa 1

Granulado

40 Se solubilizan previamente 45 g de espirolactona, 25 g de PEG 40 - aceite de ricino hidrogenado y 30 g de Povidona, en una mezcla de agua/acetona/isopropanol (5/57/38 m/m). Esta disolución se pulveriza a continuación sobre 800 g de esferas de celulosa (de diámetro comprendido entre 300 y 500 μm) en un aparato de lecho de aire fluidizado Glatt GPC-G1.

45 Etapa 2

Recubrimiento

50 Se recubren 50 g de gránulos obtenidos precedentemente, por 1,44 g de etilcelulosa, 0,16 g de aceite de ricino, 0,64 g de poloxámero 188 y 0,96 g de povidona disueltos en una mezcla de acetona/isopropanol (60/40 m/m), en un aparato de lecho de aire fluidizado miniGlatt.

Preparación de la suspensión

55 Se ponen 0,07 g de microcápsulas obtenidas anteriormente, en 0,165 ml de tampón de fosfato de pH 6,8.

Ensayo

60 Se conserva la suspensión anterior durante 19 días a temperatura ambiente. Al cabo de 19 días, se analiza la suspensión en disolución. Aparato de tipo II según la farmacopea europea, 3ª edición, en medio tampón de fosfato de pH 6,8 volumen 1.000 ml, temperatura 37°C, agitación con paletas 100 vueltas/min, detección UV 240 nm.

65 El resultado se representa en la figura 2 anexa.

Parece que los perfiles son idénticos: factor de similitud f_2 superior a 50. Las microcápsulas permanecen en buen estado en suspensión acuosa.

ES 2 320 438 T3

Ejemplo 3

Preparación de microcápsulas de metformina

5 Se recubren 740 g de cristales de metformina (fracción 200-500 μm) por 192,4 g de etilcelulosa, 26 g de aceite de ricino, 26 g de estearato de magnesio y 20,8 g de povidona[®] disueltos en una mezcla de acetona/isopropanol 60/40 m/m, en un aparato de lecho de aire fluidizado Glatt GPC-G1. Temperatura del producto: 40°C.

10 Preparación de la suspensión (29% de forma libre y 71% de forma encapsulada): se mezclan a sequedad 50 g de microcápsulas obtenidas anteriormente con 15 g de cristales de metformina y 0,7 g de goma xantana en un frasco de vidrio de 100 ml, se añaden 34,3 g de agua purificada a continuación sobre la mezcla de polvo. Después de agitación manual, se obtiene una suspensión que sedimenta muy lentamente. El título en metformina total en la suspensión es de 0,52 g/ml.

15 *Ensayo de estabilidad*

20 La suspensión anterior se conserva durante 12 días a temperatura ambiente. Al cabo de 12 días, se analiza la suspensión en disolución. Aparato de tipo II según la farmacopea europea, 3ª edición, en medio tampón de fosfato de pH 6,8 volumen 900 ml, temperatura 37°C, agitación con paletas 100 vueltas/min, detección UV 232 nm.

El resultado se representa en la figura 3 anexa.

25 Parece que los perfiles son idénticos: factor de similitud f_2 superior a 50. Las microcápsulas permanecen en buen estado en suspensión acuosa.

Ensayo de homogeneidad

30 Se agita la suspensión anterior, manualmente, después con ayuda de una jeringuilla graduada, se extraen 6 muestras de 5 ml. Se determina por HPLC la cantidad de metformina de cada extracción y se indica a continuación:

Extracción nº	Cantidad de metformina para 5 ml de suspensión (en g)
1	2,58
2	2,60
3	2,62
4	2,59
5	2,60
6	2,63

50 Se constata que las extracciones son muy homogéneas y que la dosis corresponde al valor esperado de 2,60 g para 5 ml.

Esta formulación se puede administrar pues sin riesgo de sobre- o sub-dosificación.

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Suspensión de microcápsulas en una fase líquida, acuosa, que permite la liberación modificada de al menos un principio activo, con exclusión de la amoxicilina y destinada a ser administrada por vía oral, **caracterizada:**

porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un corazón que consta de al menos un principio activo (con exclusión de la amoxicilina) y

por una película de recubrimiento:

- aplicada sobre el corazón,
- que rige la liberación modificada del (o de los) principio(s) activo(s)
- y que tiene una composición que corresponde a una de las tres familias A, B, C siguientes:

⇒ Familia A:

- ◆ 1A - al menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto gastrointestinal, presente a razón de 50 a 90%, preferiblemente 50 a 80% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos un derivado no hidrosoluble de celulosa;
- ◆ 2A - al menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferiblemente de 5 a 15% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento 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%, preferiblemente de 4 a 15% en peso, seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por al menos uno de los siguientes compuestos: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino;
- ◆ 4A - al menos un agente tensioactivo y/o lubricante presente a razón de 2 a 20%, preferiblemente de 4 a 15% en peso en seco, con respecto a la masa total de la composición de recubrimiento y elegido entre tensioactivos aniónicos y/o entre tensioactivos no iónicos y/o entre agentes lubricantes; pudiendo comprender dicho agente uno solo o una mezcla de dichos productos;

⇒ Familia B:

- ◆ 1B - al menos un polímero hidrófilo portador de grupos ionizados a pH neutro, preferiblemente elegido entre derivados de celulosa;
- ◆ 2B - al menos un compuesto hidrófobo, diferente 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 preferiblemente seleccionado del grupo de productos siguientes:
 - tensioactivos aniónicos y/o
 - tensioactivos no iónicos;

■ porque consta de:

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

ES 2 320 438 T3

■ porque la cantidad de fase líquida disolvente (preferiblemente agua) del (o de los) principio(s) activo(s) es tal que la proporción de principio(s) activo(s) disuelta y procedente de las microcápsulas es inferior o igual a 15%, preferiblemente al 5% en peso con respecto a la masa total de principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas

5 ■ y porque la fase líquida está saturada o se satura en principio(s) activo(s) en contacto con las microcápsulas.

2. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque las familias A, B, C en las que se eligen los constituyentes de la composición de recubrimiento son los siguientes:

10 ⇒ Familia A:

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

15 ◆ 2A - poliacrilamida y/o polivinilpirrolidona;

◆ 3A - aceite de ricino;

20 ◆ 4A - sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos, prefiriéndose ácido esteárico y/u oleico, éster de sorbitán polioxietilenado, derivado de aceite de ricino polioxietilenado, estearato, preferiblemente de calcio, magnesio, aluminio o zinc, estearilfumarato, preferiblemente de sodio, behenato de glicerol, tomados solos o mezclados entre ellos;

⇒ Familia B:

25 ◆ 1B

- acetato-ftalato de celulosa,

30 - ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,

- acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa,

- copolímero de ácido (met)acrílico y éster alquílico (metílico) de ácido (met)acrílico

35 - y sus mezclas;

◆ 2B

40 - ceras vegetales hidrogenadas,

- triglicéridos,

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

45 - y sus mezclas.

⇒ Familia C:

50 ◆ 1C

- derivados no hidrosolubles de celulosa, prefiriéndose en particular etilcelulosa y/o acetato de celulosa,

55 - derivados acrílicos,

- poli(acetatos de vinilo)

- y sus mezclas;

60 ◆ 2C

- derivados hidrosolubles de celulosa,

65 - poliacrilamidas,

- poli-N-vinilamidas,

- poli-N-vinillactamas,

ES 2 320 438 T3

- alcoholes polivinílicos (APV),
 - polioxietilenos (POE),
 - 5 - polivinilpirrolidonas (PVP) (prefiriéndose estas últimas)
 - y sus mezclas;
- ◆ 3C
- 10 - glicerol y sus ésteres, preferiblemente del subgrupo siguiente: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerol,
 - 15 - ftalatos, preferiblemente del subgrupo siguiente: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
 - citratos, preferiblemente del subgrupo siguiente: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriectilo, citrato de tributilo, citrato de triectilo,
 - 20 - sebacatos, preferiblemente del subgrupo siguiente: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
 - adipatos,
 - azelatos,
 - 25 - benzoatos,
 - aceites vegetales,
 - 30 - fumaratos, preferiblemente fumarato de dietilo,
 - malatos, preferiblemente malato de dietilo,
 - oxalatos, preferiblemente oxalato de dietilo,
 - 35 - succinatos, preferiblemente succinato de dibutilo,
 - butiratos,
 - 40 - ésteres del alcohol cetílico,
 - malonatos, preferiblemente malonato de dietilo,
 - aceite de ricino (siendo éste particularmente preferido)
 - 45 - y sus mezclas;
- ◆ 4C
- 50 - sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos, siendo preferido(s) el ácido esteárico y/u oleico,
 - aceites polioxietilenados, preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
 - copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno,
 - 55 - ésteres de sorbitán polioxietilenados,
 - derivados de aceite de ricino polioxietilenados,
 - 60 - estearatos, preferiblemente de calcio, magnesio, aluminio o zinc,
 - estearilfumaratos, preferiblemente de sodio,
 - behenato de glicerol
 - 65 - y sus mezclas.

ES 2 320 438 T3

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

5 4. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la fase líquida está al menos en parte, preferiblemente totalmente, saturada en principio(s) activo(s) consecutivamente a la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

10 5. Suspensión según la reivindicación 4, **caracterizada** porque la saturación en principio(s) activo(s) se realiza por medio del (o de los) principio(s) activo(s) contenido(s) en las microcápsulas.

10 6. Suspensión según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la fase líquida está al menos en parte, preferiblemente totalmente, saturada en principio(s) activo(s) con ayuda de principio(s) activo(s) no encapsulado(s), antes de la incorporación de las microcápsulas en esta fase líquida.

15 7. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque las microcápsulas tienen una granulometría inferior o igual a 1.000 micrómetros, preferiblemente comprendida entre 200 y 800 micrómetros y más preferiblemente aún entre 200 y 600 micrómetros.

20 8. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque la película de recubrimiento representa de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, de la masa total de las microcápsulas recubiertas.

25 9. Suspensión según la reivindicación 8, **caracterizada** por un perfil de liberación *in vitro* realizado con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato de pH 6,8 y a una temperatura de 37°C, tal que:

- ▶ la proporción (%) de principio(s) activo(s) liberado(s) durante los 15 primeros minutos del ensayo de disolución es tal que:

30
$$PI \leq 15$$

preferiblemente $PI \leq 5$,

- 35 ▶ la liberación del (o de los) principio(s) activo(s) restante(s) se efectúa en un tiempo tal que el tiempo de liberación de 50% en peso de PA ($t_{1/2}$) se define como sigue (en horas):

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

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

10. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque:

45 - el perfil de liberación *in vitro* inicial Pf_1 , realizado justo después de la puesta en suspensión de las microcápsulas en la fase disolvente (preferiblemente acuosa), con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato de pH 6,8, a una temperatura de 37°C

50 - 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 (preferiblemente acuosa), con ayuda de un aparato de tipo II, según la farmacopea europea, 3ª edición, en un medio tampón de fosfato de pH 6,8, a una temperatura de 37°C,

55 son similares.

11. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque su pH es indistintamente ácido o neutro.

60 12. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque comprende al menos un agente modificador de la reología.

65 13. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque comprende al menos un agente modificador de la solubilidad del (o de los) principio(s) activo(s) en la fase líquida disolvente (preferiblemente acuosa).

ES 2 320 438 T3

14. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque comprende al menos un aditivo elegido del grupo que consta de:

5 tensioactivos, colorantes, agentes dispersantes, conservantes, agentes de sabor, aromas, edulcorantes, anti-oxidantes y sus mezclas.

15. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque el (o los) principio(s) activo(s) pertenece (pertenecen) a al menos una de las familias de sustancias activas siguientes:

10 antiulcerosas, anti diabéticas, anticoagulantes, antitrombicas, hipolipemiantes, antiarrítmicas, vasodilatado-
ras, antianginosas, antihipertensores, vasoprotectoras, estimuladoras de la fecundidad, inductoras e inhibi-
doras del trabajo uterino, anticonceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, anticancerosos, antiinfla-
matorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoes-
timulantes, antimigrañas, antidepresivos, antitusígenos, antihistamínicos o antialérgicos.

15 16. Suspensión según la reivindicación 15, **caracterizada** porque el PA se elige entre los siguientes compuestos:
pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenopro-
feno, indometacina, diclofenaco, fentiazac, valerato de estradiol, metoprolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zido-
vudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina,
20 alprazolam, famotidina, ganciclovir, famiclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina,
metformina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, atenolol, salbutamol morfina, verapamil, eritromicina, caféi-
na, furosemida, cefalosporinas, montelukast, valaciclovir, sales de ácido ascórbico, diazepam, teofilina, ciprofloxacina,
vancomicina, aminoglicósidos, penicilinas (con exclusión de la amoxicilina) y sus mezclas.

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

18. Medicamento **caracterizado** porque comprende un estuche de preparación de la suspensión según una cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 16, estuche que consta de:

- 30 - microcápsulas en forma sensiblemente seca que contienen el (o los) principio(s) activo(s) para permitir la
saturación de la fase líquida en principio(s) activo(s), una vez realizada la puesta en presencia de dos fases
sólida y líquida
- 35 - y/o una mezcla de microcápsulas en forma sensiblemente seca que comprende la dosis de principio(s)
activo(s) justo necesaria para la liberación modificada así como una dosis necesaria y suficiente de princi-
pio(s) activo(s) no recubierto(s) de liberación inmediata, para permitir la saturación de la fase líquida en
principio(s) activo(s), una vez realizada la puesta en presencia de la dosis de saturación de principio(s)
40 activo(s) 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.

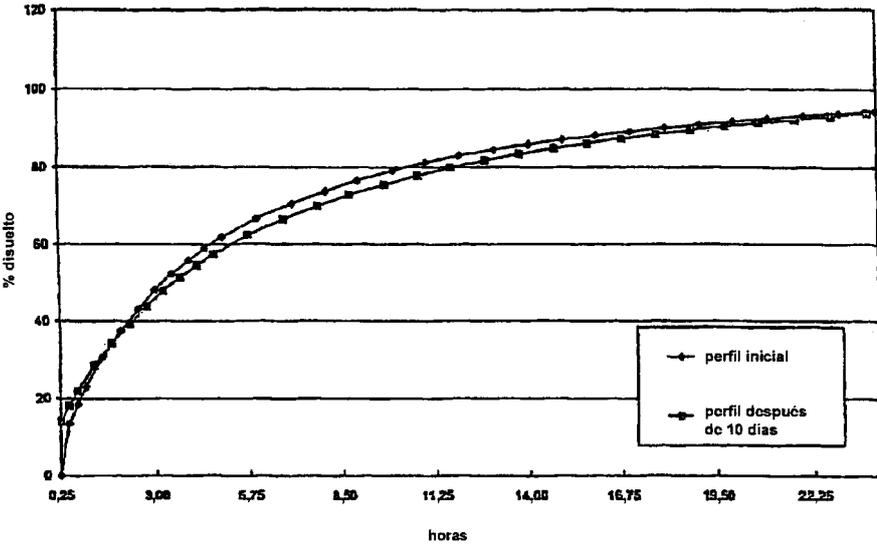


FIG.1

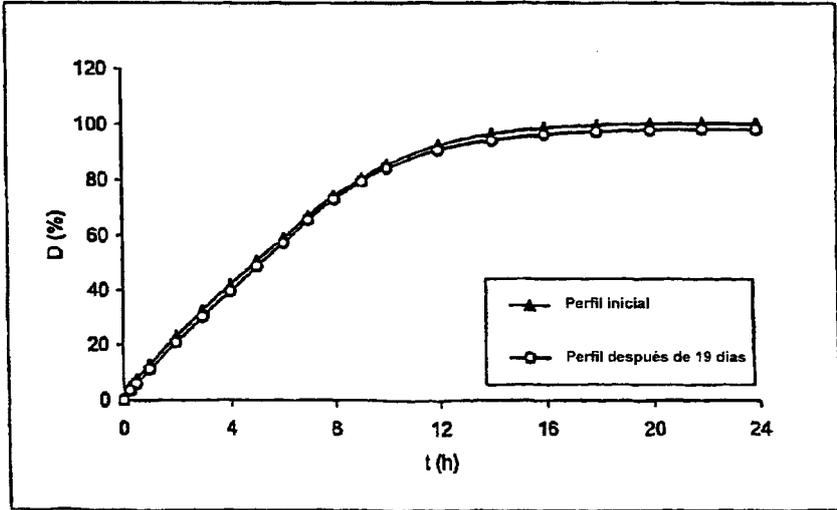


FIG.2

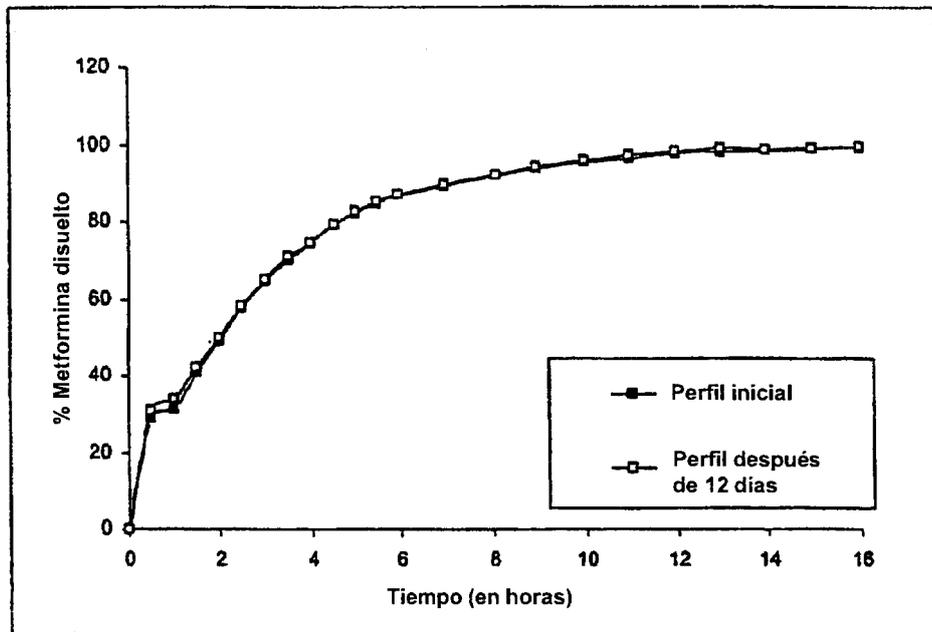


FIG. 3