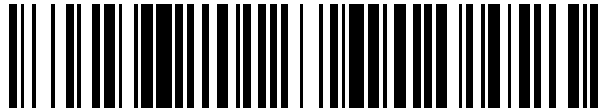


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 681**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010** **E 10728844 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 2435030**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas flotantes de liberación controlada**

30 Prioridad:

29.05.2009 FR 0953601

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

04.03.2015

73 Titular/es:

**FLAMEL TECHNOLOGIES (100.0%)
33 avenue du Docteur Georges Lévy
69200 Vénissieux, FR**

72 Inventor/es:

**CASTAN, CATHERINE y
CAISSE, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 530 681 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

Composiciones farmacéuticas flotantes de liberación controlada

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o sistemas flotantes de múltiples partículas y su método de preparación. La invención también se refiere a la aplicación de estos sistemas flotantes para la liberación controlada de sustancias activas farmacéuticas, en particular las que tienen una ventana de absorción situada en la parte superior del estómago.

Estado de la técnica

Se han realizado numerosos estudios para mejorar la eficacia de las composiciones farmacéuticas, en particular mediante el control del perfil de liberación de los principios activos farmacéuticos que éstas contienen. Sin embargo, incluso si el tiempo de liberación se puede ampliar o desplazar en gran medida, la duración de la acción de estas preparaciones farmacéuticas, y por lo tanto su eficacia, depende en gran medida del tiempo de permanencia en el estómago, en particular cuando el principio activo se absorbe solamente en las partes superiores del tracto gastrointestinal. La duración relativamente corta, la gran variabilidad y la no capacidad de predicción del tiempo de permanencia en el estómago son obstáculos importantes para la optimización de la eficacia de estas formas.

Se han propuesto diversas soluciones para aumentar el tiempo de permanencia en el estómago. Se pueden mencionar por ejemplo los sistemas de gastrorretentivos que, en presencia de los fluidos gástricos, se dilatan o se desarrollan lo suficiente como para alcanzar un tamaño superior al de la abertura del píloro, los sistemas mucoadhesivos que se adhieren a la pared del estómago, los sistemas cuya densidad elevada hace que se mantengan en la parte inferior de la bolsa gástrica. Por último, se pueden mencionar los sistemas flotantes cuya densidad baja los mantiene en la parte superior del contenido del estómago.

La solicitud de patente WO 01/58424 (West Pharma) describe un conjunto de partículas flotantes que comprenden un núcleo que contiene un agente activo, además un revestimiento de polímero entérico y además una capa de polvo de quitosano depositado por mezcla, y una capa hidrófoba formada por estearato de magnesio. Los rendimientos de flotación se evalúan con un ensayo en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N durante 30 minutos, sin agitación y en ausencia de tensioactivo.

Otros trabajos se han centrado en sistemas flotantes de múltiples partículas. Rouge N. *et al.* en Pharm. Acta Helv. 73 (2) 81-87 (1998) han descrito minicomprimidos a base de polímero hidrófilo hinchable (HPMC) de 3 mm de diámetro incrustados en una cápsula de gelatina. Otros han preparado micropartículas usando diversos soportes porosos de baja densidad tales como microesferas de policarbonato (Joseph NJ *et al.* (Journal of Controlled Release (2002) 79, 71-79), microesferas de silicato de calcio (Jain Sunil K. *et al.* (Drug Development and Industrial Pharmacy (2007) 33, p. 381-391), partículas de polipropileno (Streubel A. *et al.* (International Journal of Pharmaceutics 198 (2002), 279-292), perlas de alginato de calcio (Choi BY *et al.* (International Journal of Pharmaceutics 239 (2002) 81-91) o perlas de gelatina y caseína (Bulgarelli E. *et al.*, International Journal of Pharmaceutics 198 (2000), 157-165).

En la patente FR2263744 (Eisai Co) lo que se usa como soporte flotante son minicomprimidos de poliestireno (6 mm x 9 mm) o granos de arroz inflado, pero el volumen relativamente grande de estos productos no permite usar un gran número de soportes por administración. Además, estos materiales no están homologados para un uso farmacéutico.

Los solicitantes de la Patente de Estados Unidos Nº 5.626.876 (Muller - Lohmann Therapie Système - 1997) usan elementos porosos para obtener formas farmacéuticas flotantes. En particular, una de las realizaciones descritas una pluralidad de subsistemas flotantes formados por una partícula de espuma, recubierta por una capa que contiene un principio activo farmacéutico, y opcionalmente una segunda capa de película que proporciona un control de la liberación. Estas partículas de espuma se basan en los polímeros expandidos de tipo poliestireno, poliamida o polipropileno, comercializados con el nombre comercial Accurel (Annak Company, Chicago ahora Akzo Chemicals). Estos polímeros no están autorizados para una administración oral y el fabricante los considera microesponjas capaces de absorber varias veces el peso de un líquido que puede ser agua. Por lo tanto, no son flotantes. De hecho, en presencia de un medio líquido, los poros, que son poros abiertos, se rellenan, la densidad del material aumenta y las partículas se hunden. Por lo tanto, un principio activo no se puede depositar más que mediante un proceso en seco, salvo que se deposite previamente sobre su superficie una capa impermeable tal como se menciona en las líneas 55-57 de la columna 2. Además, no se proporciona indicación cuantitativa alguna sobre la capacidad de flotación de los diferentes productos finales que se describen en la patente.

En la solicitud de patente WO 2006/063858 (documento de patente US 2008/0317841 de Grenier *et al.*) se describen microesferas flotantes formadas por un núcleo que contiene un principio activo farmacéuticamente y una matriz polimérica, rodeadas por una capa intermedia que contiene al menos un excipiente no soluble (hidrófobo o graso) y poroso, preferentemente behenato de glicerol o fosfato de calcio dibásico, y una película formada por un polímero que permite la liberación controlada del principio activo. De nuevo, en la solicitud de patente no se proporciona

indicación cuantitativa alguna de la duración de la flotación de estas micropartículas.

Otra solución para conseguir sistemas flotantes consiste en generar gas *in situ* para disminuir la densidad de los comprimidos o gránulos (Patente de Estados Unidos N° 4.844.905, Patente de Estados Unidos N° 4.101.650, documento de patente WO 2007/010400, Patente de Estados Unidos N° 6.261.601). Generalmente estos sistemas incluyen una sal alcalina de carbonato que, en contacto con jugos gástricos ácidos, y, a veces debido a la presencia de un ácido en la formulación, genera dióxido de carbono *in situ*. Este último está atrapado en la matriz hidrófila gelificada que compone la forma de farmacéutica, basada en polímeros tales como hidroxipropilmetil celulosa, o polisacáridos tales como gomas de xantano, algarroba, guar, o los derivados de quitosano. La solicitud de patente WO 02/105415 describe sistemas monolíticos o de múltiples partículas flotantes efervescentes a base únicamente de semillas de berro *Lepidium sativum* en polvo. Tales sistemas efervescentes no son deseables porque siempre es muy difícil ajustar con precisión la tasa de efervescencia, especialmente en las micropartículas, y por lo tanto tener una flotabilidad constante y reproducible entre las diferentes partículas.

Por tanto, existe una necesidad real de sistemas flotantes de múltiples partículas, fáciles de poner en práctica y económicos que permitan ajustar, de manera sencilla, precisa y reproducible, el perfil de liberación con un tiempo de permanencia prolongado en el estómago.

Objeto de la invención

El mérito de la solicitante es que ha respondido a esta necesidad mediante composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de micropartículas que comprenden cada una un núcleo de flota en el que se deposita una capa de principio activo revestido con una capa de revestimiento de liberación controlada.

La composición farmacéutica de la invención es multiparticulada, es decir, está formada por un gran número de micropartículas (por ejemplo varios cientos o incluso varios miles). Esta multiplicidad garantiza estadísticamente una buena reproducibilidad de la cinética de tránsito del principio activo a través del tracto gastrointestinal, lo que da como resultado un mejor control de la biodisponibilidad y por lo tanto una eficacia mayor. Teniendo en cuenta esta pluralidad de micropartículas, es fácil combinar micropartículas que contienen diferentes principios activos, pudiendo ser cada uno liberado con una cinética diferente e independiente de los otros.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una pluralidad de micropartículas revestidas con una capa de liberación controlada que comprende cada una un núcleo flotante en la superficie de la que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con una capa de liberación controlada, caracterizada por el hecho de que dicho núcleo flotante comprende al menos un 50 % en peso de acetato ftalato de celulosa y presenta una densidad aparente después de la sedimentación tal como se describe en la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 02.09.34, menor o igual que 0,6 g/ml y dichas micropartículas revestidas presentan una densidad aparente después de la sedimentación tal como se describe en la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 02.09.34, menor o igual que 0,7 g/ml.

La composición de acuerdo con la invención, cuando se administra por vía oral, libera micropartículas (o gránulos) revestidos que se mantienen en la parte superior del contenido gástrico de una manera tal que su tiempo de permanencia en el estómago se prolonga. El revestimiento de los gránulos está adaptado para una liberación controlada del principio activo que tiene en cuenta el tiempo de permanencia en el estómago.

La composición de acuerdo con la invención presenta ventajas en comparación con los sistemas basados en matrices que se pueden hinchar y gelificar, incluso efervescentes en el estómago: por un lado, las dimensiones de las micropartículas revestidas permanecen prácticamente constantes, lo que permite un control y una reproducibilidad de la liberación, por otra parte, la flotación es inmediata y no requiere un tiempo de hidratación, de hinchado o reacción efervescente durante el cual la forma no flotaría y por lo tanto presentaría el riesgo de ser expulsada a través del píloro.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de micropartículas revestidas de liberación controlada que comprenden cada una un núcleo flotante, en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, presentando dicho núcleo flotante una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml, preferentemente menor o igual que 0,5 g/ml y más preferentemente incluso menor o igual que 0,4 g/ml, y dichas micropartículas revestidas presentando una densidad aparente menor o igual que 0,7 g/ml, preferentemente menor o igual que 0,6 g/ml y más preferentemente menor o igual que 0,5 g/ml.

La invención se refiere más particularmente a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de micropartículas revestidas de liberación controlada que comprenden cada una un núcleo flotante, en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo flotante está formado por acetatoftalato de celulosa y presenta una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml y dichas micropartículas revestidas presentan una densidad aparente menor o igual que 0,7 g/ml.

La invención se refiere del mismo modo a una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de micropartículas revestidas de liberación controlada que comprenden cada una un núcleo flotante, en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, caracterizado por el hecho de que dicho núcleo flotante está formado por acetato ftalato de celulosa.

Los núcleos flotantes de acuerdo con la invención presentan de forma ventajosa una porosidad cerrada mayor o igual que 0,2, preferentemente mayor o igual que 0,4, preferentemente mayor o igual que 0,6.

Los núcleos flotantes presentan de forma ventajosa una flotabilidad F medida con el ensayo de flotabilidad que se describe a continuación en el capítulo ENSAYOS, mayor o igual que un 50 % después de 1 hora, preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 4 horas, más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 6 horas e incluso más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 8 horas.

Las diferentes densidades se entienden de acuerdo con la definición proporcionada en la Farmacopea Europea, edición 6.4, monografía 02.02.42. De forma más precisa se interpretan como:

Densidad real (ρ_r): esta densidad no tienen cuenta más que el volumen ocupado por el sólido excluyendo los vacíos intra o interpartículas. Esta densidad se mide usando un picnómetro de helio, entrando el gas helio en los poros cerrados.

Densidad de la partícula (ρ_p): esta densidad tiene en cuenta el volumen ocupado por el sólido y el volumen de los poros cerrados de las partículas. Se accede allí mediante un picnómetro de líquidos de acuerdo con el ensayo para medir la densidad de las partículas que se describe a continuación en relación con el capítulo ENSAYOS.

Densidad aparente (ρ_a): la densidad aparente obtenida después de sedimentar en el lecho de polvo de acuerdo con el ensayo para medir la densidad aparente después de la sedimentación que se describe a continuación con relación al capítulo ENSAYOS. El volumen considerado comprende el volumen de la partícula y el volumen intrapartículas del lecho de polvo sedimentado.

Para los fines de la invención y en toda la presente memoria descriptiva, la expresión « principio activo » cubre no solamente el principio activo como tal sino también sus sales, sus enantiómeros, sus isómeros, sus solvatos o sus formas polimorfas.

De forma indistinta, se usa o bien el término "revestimiento" o bien el término "película" para hacer referencia a la capa que controla la liberación del principio activo.

El revestimiento se denomina « de liberación controlada » si permite modificar, retardar o prolongar la liberación del principio activo. Tales revestimientos se han descrito ampliamente en la bibliografía y los que se adaptan de forma totalmente particular a la invención son los que se describen en particular en las solicitudes de patentes EP 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 y PCT/FR2009/050719.

De acuerdo con la invención, por « núcleo flotante formado por acetato ftalato de celulosa » se entiende un núcleo flotante que comprende al menos un 50 % en peso de acetato ftalato de celulosa, preferentemente al menos un 60 % en peso, preferentemente al menos un 70 % en peso, preferentemente al menos un 80 % en peso, preferentemente al menos un 90 % en peso, preferentemente al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos un 98 % en peso de acetato ftalato de celulosa. En un modo de realización particularmente ventajoso, el núcleo flotante está formado básicamente por acetato ftalato de celulosa.

Núcleos flotantes:

Dichos núcleos flotantes son compatibles con una administración oral de la forma farmacéutica.

Los núcleos flotantes usados presentan una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml, preferentemente menor o igual que 0,5 g/ml, y más preferentemente incluso menor o igual que 0,4 g/ml.

De acuerdo con un modo de realización en particular, los núcleos flotantes de acuerdo con la invención presentan una porosidad cerrada de modo que la densidad de la partícula siempre es inferior a la densidad real. La porosidad cerrada se calcula tal como sigue a continuación:

$$\text{Porosidad cerrada} = 1 - \frac{\rho_p}{\rho_r}$$

De acuerdo con otro modo de realización en particular, los núcleos flotantes de acuerdo con la invención presentan una porosidad cerrada mayor o igual que 0,2, preferentemente mayor o igual que 0,4, preferentemente mayor o igual

que 0,6.

De acuerdo con otro modo de realización de la invención, los núcleos flotantes son porosos.

5 De acuerdo con otro modo de realización de la invención, los núcleos flotantes presentan una flotabilidad F medida con el ensayo de flotabilidad que se describe a continuación en el capítulo ENSAYOS, mayor o igual que un 50 % después de 1 hora, preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 4 horas, más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 6 horas e incluso más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 8 horas.

10 Los núcleos flotantes puestos en práctica en las micropartículas de la composición de la invención, presentan básicamente porosidad abierta, por lo que permiten el depósito del principio activo directamente por vía húmeda sin necesitar capa intermedia.

15 De acuerdo con un modo de realización preferente, el diámetro medio equivalente en volumen de dos núcleos flotantes está comprendido entre 50 μm y 4000 μm . Una operación de tamizado de acuerdo con las técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia permite seleccionar fracciones granulométricas definidas. De forma más particular, dichos núcleos flotantes pueden tener un diámetro medio equivalente en volumen comprendido entre uno de los intervalos siguientes: 50 a 500 μm , 500 a 1000 μm o 1000 a 4000 μm .

20 En un modo de realización en particular, los núcleos flotantes presentan una resistencia mecánica suficiente para resistir en particular los esfuerzos de cizallamiento, fricción y choques a los que se someterán en el transcurso del proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. En particular, de acuerdo con un modo de realización ventajoso, la capa de principio activo se depositará por pulverización, usando técnicas convencionales en un aparato de lecho de aire fluidizado equipado con un tubo Wurster o un rotogranulador (por ejemplo un GPCG1 de Glatt, Alemania). Por lo tanto, de acuerdo con un modo de realización ventajoso, los núcleos flotantes presentan una resistencia mecánica, tal como se mide mediante su friabilidad de acuerdo con un "ensayo de friabilidad" que se define a continuación en el capítulo ENSAYOS, que es inferior a un 30 %, preferentemente inferior a un 20 %, y más preferentemente inferior a un 10 %.

25 Determinados excipientes farmacéuticos pueden presentar, por su proceso de fabricación, una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml, una flotabilidad en medios acuosos de al menos un 50 % durante al menos 1 hora, una friabilidad inferior a un 30 %, un diámetro medio en volumen comprendido entre 50 μm y 4000 μm , una porosidad cerrada mayor o igual que 0,2 y se pueden tamizar fácilmente.

30 Tal es el caso en particular del acetato ftalato de celulosa (celacefato) comercializado por la sociedad Eastman Chemical Company con el nombre comercial Eastman[™] Éster de Celulosa C-A-P NF[®] (Archivo Principal de Fármacos N^º 8 de la FDA) en forma de gránulos o de polvo. Se conoce el uso del acetato ftalato de celulosa comercializado por la Sociedad Eastman Chemical como polímero de revestimiento en composiciones farmacéuticas.

35 El mérito de los inventores es haber encontrado que el uso de este polímero comercializado en forma de gránulos o de polvo era posible, no como polímero de formación de películas entéricas, sino como núcleo flotante en un sistema flotante de la invención.

40 Por lo tanto, de acuerdo con la invención, en la composición farmacéutica de la invención, los núcleos flotantes se componen de acetato ftalato de celulosa, es decir que comprenden al menos un 50 % en peso de acetato ftalato de celulosa, preferentemente al menos un 60 % en peso, preferentemente al menos un 70 % en peso, preferentemente al menos un 80 % en peso, preferentemente al menos un 90 % en peso, preferentemente al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos un 98 % en peso de acetato ftalato de celulosa. En un modo de realización particularmente ventajoso, el núcleo flotante de acuerdo con la invención está formado por acetato ftalato de celulosa, es decir que contiene aproximadamente un 100 % en peso de acetato ftalato de celulosa. Por ejemplo, los núcleos flotantes de acuerdo con la invención pueden ser gránulos de acetato ftalato de celulosa. Estos gránulos de acetato ftalato de celulosa son insolubles en los medios cuyo pH es inferior a 5,5, por lo tanto son insolubles en el medio gástrico y son sistemas flotantes en el sentido de la presente invención. Éstos flotan por sí mismos, lo que permite depositar sobre su superficie, por vía líquida, un principio activo y obtener posteriormente sistemas flotantes sin que sea necesario depositar una película intermedia impermeabilizante.

45 De acuerdo con un modo de realización preferente, dichos núcleos flotantes son gránulos de acetato ftalato de celulosa comercializados por la sociedad Eastman Chemical Company con el nombre comercial Eastman[™] Éster de Celulosa C-A-P NF (Archivo Principal de Fármacos N^º 8 de la FDA) en forma de polvo o bien en forma de gránulos.

De forma ventajosa, las micropartículas de acuerdo con la invención no comprenden excipientes efervescentes.

65 **Principio activo:**

Tales composiciones farmacéuticas son particularmente ventajosas para los principios activos que presentan una ventana de absorción corta o que presentan una absorción preferente en el estómago. También pueden presentar una ventaja para los principios activos con actividad local en el estómago, como para el tratamiento local de la hiperacidez gástrica y úlceras de estómago o duodeno, y más particularmente para el tratamiento frente a la bacteria *Helicobacter pylori*. El aumento del tiempo de permanencia en el estómago proporcionado por la presente invención puede permitir el aumento de la eficacia de estas moléculas activas y de este modo permite reducir la dosis mínima necesario para erradicar estas bacterias.

El principio activo se coloca sobre la superficie del núcleo flotante, opcionalmente la ayuda de un aglutinante, formando de ese modo una capa de principio activo se revestirá con el revestimiento de liberación controlada. Este aglutinante permite una mejor adhesión del principio activo en el núcleo flotante. Entre los diversos aglutinantes conocidos por el experto en la materia, los polímeros hidrosolubles se usan de acuerdo con un modo de realización ventajosa de la presente invención, tales como los polímeros de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polisacáridos, gomas arábicas, Agar, goma de Algarrobo y similares. La naturaleza del aglutinante seleccionado dependerá de su compatibilidad química con el principio activo. Desde un punto de vista cuantitativo este aglutinante se usa en proporciones de un 5 a un 95 %, preferentemente de un 5 a un 50 % y aún más preferentemente de un 5 a un 20 % de la capa de principio activo. La capa de principio activo también puede contener otros excipientes usados convencionalmente por el experto en la materia. En particular se pueden mencionar agentes dispersantes, agentes tensioactivos, conservantes, tampones, agentes protectores, colorantes, y mezclas de los mismos.

Revestimiento de liberación controlada

El revestimiento de liberación controlada se aplica sobre los núcleos flotantes revestidos con la capa de principio activo mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo la técnica de revestimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluidizado.

Todo tipo de revestimiento que proporciona una liberación controlada se puede poner en práctica en las composiciones farmacéuticas de la invención. En particular, se pueden mencionar los revestimientos que se describen en particular en las solicitudes de patente EP 0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 y PCT/FR2009/050719 que se incluyen por referencia. El experto en la materia es capaz de ajustar la naturaleza del revestimiento y la tasa de formación de película para obtener el perfil de disolución deseado.

Por lo tanto, de acuerdo con una variante de la invención, el revestimiento de liberación controlada comprende:

- al menos un polímero P1 formador de películas insoluble en agua,
- al menos un polímero P2 soluble en agua, y
- al menos un agente plastificante PL,

El polímero P1 formador de películas insoluble en agua se puede elegir entre el grupo que consiste en los derivados no hidrosolubles de la celulosa, en particular etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa; los copolímeros de (met)acrilato de amonio, en particular del tipo A (por ejemplo: Eudragit RL) o del tipo B (por ejemplo: Eudragit RS) ; los copolímeros de etileno y acetato de vinilo; y las mezclas de los mismos.

El polímero P2 soluble en agua se puede elegir entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP); los derivados solubles de la celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa sódica; isomaltosa; maltodextrina; poloxámeros; polietilenglicol; alcohol de polivinilo; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma de xantano; goma arábica; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar; polidextrosa; los copolímeros de éter de metilvinilo y anhídrido maleico o de ácido maleico; y las mezclas de los mismos, preferentemente este polímero es la polivinilpirrolidona.

El plastificante PL se elige entre el grupo que consiste en estéres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, en particular el sebacato de dibutilo, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino, polietilenglicol; y las mezclas de los mismos.

De forma más específica, este revestimiento puede comprender:

- de un 50 a un 90 % del polímero P1 formador de películas insoluble,
- de un 2 a un 25 %, preferentemente de un 5 a un 15 %, del polímero P2 soluble en agua, y
- de un 2 a un 20 %, preferentemente de un 4 a un 15 % del plastificante PL.

De forma más particular, dentro de este revestimiento, P1 se erige entre el grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros de (met)acrilato de amonio, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, P2 es preferentemente una polivinilpirrolidona y el plastificante PL es preferentemente aceite de

ricino o sebacato de dibutilo.

A título de ejemplo, un revestimiento tal puede comprender de un 50 a un 90 % de etilcelulosa, de un 2 a un 25 % de polivinilpirrolidona y de un 2 a un 20 % de aceite de ricino.

Preferentemente, las cantidades de P1, P2 y PL satisfacen las características siguientes: la fracción de masa en peso seco de P1 con respecto a la masa total del revestimiento está comprendida entre un 40 y un 90 %, la fracción de masa en peso seco P2/P1 + P2 está comprendida entre un 15 y un 60 % y la fracción de masa en peso seco PL/P1 + PL está comprendida entre un 1 y un 30 %.

De acuerdo con otra variante de la invención, el revestimiento de liberación controlada comprende:

- un polímero A seleccionado entre el grupo que consiste en los derivados de celulosa: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; carboximetilcelulosa; los copolímeros del ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S o L); acetato ftalato de polivinilo; y las mezclas de los mismos, y
- un compuesto B seleccionado entre el grupo que consiste en aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos, y las mezclas de los mismos. Al ser los triglicéridos productos naturales modificados, se entiende que los triglicéridos pueden contener de forma minoritaria en particular mono- y/o diglicéridos,
- la relación de peso B/A está comprendida entre 0,25 y 1,5, preferentemente entre 0,5 y 1.

Este revestimiento permite la liberación del principio activo que es a la vez retardada y controlada.

De acuerdo con otra variante, el revestimiento de liberación controlada comprende un material que comprende al menos:

- de un 10 a un 75 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero insoluble en agua,
- de un 25 a un 90 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero portador de grupos carboxílicos libres y
- de un 0 a un 25 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un plastificante,

estando presentes dichos polímeros en una relación de peso: [polímero o polímeros portadores de grupos carboxílicos libres / polímero o polímeros insolubles en agua] al menos igual a 0,25.

El polímero insoluble en agua se puede elegir entre etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de (met)acrilato de amonio, en particular del tipo A o del tipo B, ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y las mezclas de los mismos y el polímero portador de grupos carboxílicos libres se puede elegir entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, derivados celulósicos tales como acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa; goma laca, acetato ftalato de polivinilo ; y las mezclas de los mismos.

De forma preferente, este revestimiento está formado por al menos una mezcla de etilcelulosa, acetato butirato de celulosa o copolímero de (met)acrilato de amonio de tipo « A » o « B » con al menos un copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.

El revestimiento de liberación controlada, cualquiera que sea el tipo elegido, debe comprender además aditivos usados habitualmente por el experto en la materia como por ejemplo un lubricante o un agente tensioactivo, tal como estearato de magnesio o aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

De acuerdo con un modo de realización en particular de la invención, puede ser necesario aplicar entre la capa de principio activo y la capa de revestimiento de liberación controlada, una capa complementaria que tiene una finalidad de protección del principio activo, en particular con respecto al oxígeno o la humedad del aire, y/o un de los componentes de la capa de revestimiento. Esta capa complementaria se podrá aplicar en base a unos pocos porcentajes de masa mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo mediante la técnica de revestimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluidizado y consistirá principalmente en un polímero formador de películas elegido entre los polímeros conocidos por el experto en la materia por su finalidad de protección, tales como los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa o de alcohol de polivinilo disponibles en Colorcon Limited (Dartford UK).

Tasa de formación de película:

En la composición de acuerdo con la invención, las micropartículas revestidas son de tal modo que dicha película de revestimiento es lo suficientemente gruesa como para asegurar una permeabilidad controlada y una reproducibilidad

5 industrial, y lo suficientemente fina como para no modificar de forma significativa la densidad aparente y permitir que las micropartículas floten varias horas. Por lo tanto, para tener a la vez la densidad aparente deseada y el perfil de liberación del principio activo deseado, el experto en la materia puede ajustar la tasa de formación de película de liberación controlada; siendo la "tasa de formación de película T_p " la fracción de masa de la capa de revestimiento de liberación controlada con respecto a la masa total de la micropartícula revestida, y se calcula de la forma siguiente:

$$T_p = \frac{\text{peso del revestimiento de liberación controlada}}{\text{peso total de las micropartículas revestidas}} \times 100$$

10 De acuerdo con un modo de realización en particular de la invención, la tasa de formación de película T_p de la capa de revestimiento que permite el control de la liberación del principio activo está comprendida entre un 5 y un 50 %, preferentemente entre un 10 y un 40 %, más preferentemente incluso entre un 15 y un 30 %.

15 Una tasa de formación de película tal es suficiente para proporcionar el perfil de liberación del principio activo deseado de forma industrial reproducible, sin embargo sin aumentar la densidad aparente de las micropartículas revestidas en una cantidad superior a 0,7 g/ml, preferentemente en una cantidad superior a 0,6 g/ml, y más preferentemente incluso en una cantidad superior a 0,5 g/ml, con el fin de asegurar una buena flotabilidad.

20 Por lo tanto, de acuerdo con la elección del revestimiento y su composición, será posible ajustar la liberación del principio activo siempre conservando su capacidad para flotar y por lo tanto sincronizar mejor esta liberación con el tiempo de permanencia en el estómago y la cinética de absorción del principio activo.

25 Teniendo en cuenta la estructura de las micropartículas revestidas puestas en práctica en la composición farmacéutica de la invención, por un lado es posible regular la flotación del núcleo flotante seleccionando el núcleo flotante por su densidad aparente y/o su flotabilidad y/o su porosidad cerrada, y por otra parte modular el control de la liberación del principio activo por la naturaleza del revestimiento de liberación controlada y la tasa de formación de película, con el fin de poder sincronizar fácilmente el tiempo de permanencia en el estómago y el tiempo de liberación para optimizar la eficacia del principio activo.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se presenta en forma de sobrecitos, suspensiones, cápsulas, comprimidos o comprimidos orodispersables para administración oral. Además de las micropartículas descritas anteriormente, la composición puede comprender excipientes conocidos por el experto en la materia, en particular tales como agentes de compresión, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de viscosidad, fluidificantes, colorantes, edulcorantes, etc.

35 La presente invención del mismo modo tiene como objetivo una micropartícula revestida de liberación controlada que presenta una densidad aparente menor o igual que 0,7 g/ml, que comprende un núcleo en la superficie sobre el que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, caracterizada por que dicho núcleo está formado por acetato ftalato de celulosa y presenta una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml.

40 La presente invención del mismo modo tiene como objetivo una micropartícula revestida de liberación controlada que comprende un núcleo flotante en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, caracterizada por que dicho núcleo flotante está formado por acetatoftalato de celulosa.

45 Las micropartículas de acuerdo con la invención presentan de forma ventajosa una flotabilidad F medida con el ensayo de flotabilidad que se describe a continuación en el capítulo ENSAYOS, mayor o igual que un 50 % después de 1 hora, preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 4 horas, más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 6 horas e incluso más preferentemente mayor o igual que un 50 % después de 8 horas.

50 La presente invención del mismo modo tiene como objetivo el uso de un núcleo que consiste en acetato ftalato de celulosa para proporcionar a una micropartícula que comprende dicho núcleo una flotabilidad F mayor o igual que un 50 % después de al menos 1 hora de acuerdo con el ensayo de flotación tal como se define a continuación en el capítulo ENSAYOS.

55 La presente invención se refiere del mismo modo a un método de tratamiento terapéutico que consiste básicamente en administrar la composición de la presente invención por vía oral.

60 **Preparación de las composiciones farmacéuticas**

El procedimiento de preparación de las composiciones de la invención comprende las etapas sucesivas siguientes:

- a) selección de un núcleo flotante,
 b) tamizado selectivo ocasional
 c) aplicación del principio activo, en ocasiones en presencia de un aglutinante, en la superficie del núcleo flotante,
 5 d) en ocasiones aplicación de una película de protección,
 e) aplicación de un revestimiento de liberación controlada.

El procedimiento puede comprender en ocasiones una etapa complementaria de mezcla con excipientes, en ocasiones seguida de una etapa de compresión.

La etapa a) de selección de los núcleos flotantes se realiza de acuerdo con las propiedades tal como se han mencionado anteriormente, a saber su densidad aparente, su tamaño, su resistencia mecánica y/o su porosidad cerrada.

Las etapas c), d) y e) se realizan con la ayuda de técnicas usadas clásicamente para el revestimiento de partículas, y en particular mediante revestimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluidizado.

Este procedimiento de preparación se puede poner en práctica fácilmente sobre todo tipo de instalación de revestimiento de micropartículas.

La invención se describe con más detalle a continuación con la ayuda de ejemplos y figuras que siguen a continuación que no son limitantes y se proporcionan únicamente a título de ilustración.

Descripción de las figuras

- La figura 1 es una representación esquemática, en sección transversal, de una micropartícula revestida puesta en práctica en las composiciones farmacéuticas de la invención en la que 1 es la micropartícula revestida, 2 es el núcleo flotante, 3 es la capa que comprende el principio activo y 4 es el revestimiento de liberación controlada.
- La figura 2 es una fotografía en microscopio binocular de gránulos de acetato ftalato de celulosa "Gránulos de Celacefato" caracterizados en el ejemplo 1 de la invención (aumento de 0,6 x 1,6).
- La figura 3 es una fotografía en microscopio binocular de la fracción de 500-1000 μm obtenida por tamizado del acetato ftalato de celulosa "Celacefato en Polvo" del ejemplo 2 de la invención (aumento de 0,6 x 1,6).
- La figura 4 es una fotografía en microscopio binocular de gránulos de acetato ftalato de celulosa revestidos con una tasa de formación de película de un 20 %, preparados de acuerdo con el ejemplo 4 de la invención.
- La figura 5 es un gráfico que representa el porcentaje de fosfato de carvedilol disuelto en HCl 0,1 N en función del tiempo para las partículas flotantes del ejemplo 4.
- La figura 6 es una fotografía en microscopio binocular de gránulos de acetato ftalato de celulosa revestidos con una tasa de formación de película de un 20 %, preparados de acuerdo con el ejemplo 6 de la invención.
- La figura 7 es un gráfico que representa el porcentaje de fosfato de carvedilol disuelto en HCl 0,1 N en función del tiempo para las partículas flotantes preparadas en el ejemplo 6 a una tasa de formación de película de un 20 % para la curva con círculos de color negro y a una tasa de formación de película de un 15 % para la curva con cuadrados de color negro.
- La figura 8 es un gráfico que representa el porcentaje de ibuprofeno disuelto en HCl 0,1 N en función del tiempo para las partículas flotantes preparadas en el ejemplo 8 (curva con cruces).
- La figura 9 es una fotografía en microscopio binocular de gránulos de acetato ftalato de celulosa revestidos con una tasa de formación de película de un 28 %, preparados de acuerdo con el ejemplo 10 de la invención.
- La figura 10 es un gráfico que representa el porcentaje de HCl de metformina disuelto en HCl 0,1 N + tween 20 al 0,5 % en función del tiempo para las partículas flotantes preparadas en el ejemplo 10 a una tasa de formación de película de un 15 % para la curva con triángulos de color negro y a una tasa de formación de película de un 28 % para la curva con cuadrados de color negro.

Descripción detallada de la invención

Medida de la densidad aparente después de la sedimentación (ρ_a)

El método de medida se basa en el ensayo del volumen aparente que se describe en la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 02.09.34. El equipo consiste en un aparato de sedimentación que puede provocar por minuto 250 caídas desde una altura de 3 mm y una probeta de 250 ml graduada. Se introducen 100,0 g de polvo en la probeta seca. Si el volumen correspondiente es superior a 250 cm^3 entonces solamente se introduce una masa de 50 g. Una lectura del volumen del polvo se realiza después de que se hayan experimentado 1250 caídas. La relación entre la más introducida y el volumen leído corresponde a la densidad aparente sedimentada, expresada en g/ml.

Medida de la densidad de la partícula (ρ_p)

El aparato usado es un picnómetro de líquido. El líquido usado es una solución de ácido clorhídrico con una

normalidad de 0,1 N que contiene un 0,5 % (en peso) de tensioactivo Tween 20 a la temperatura ambiente. Se pesa de forma precisa el picnómetro relleno con líquido (M_1). Se pesa la toma de muestra del polvo a medir (M_2). Se pesa de forma precisa el picnómetro que contiene la toma de muestra del polvo a medir y se completa con el líquido (M_3). La densidad de la partícula se calcula tal como sigue a continuación, siendo ρ_e la densidad del líquido.

5

$$\text{Densidad de la partícula} = \frac{M_2 \rho_e}{M_1 + M_2 - M_3}$$

Medida de la flotación F

Los rendimientos de las composiciones farmacéuticas o de sus componentes (micropartículas revestidas, núcleos flotantes) se miden usando un ensayo de flotación que permite evaluar no solamente su capacidad para flotar en la superficie del medio acuoso en el que están inmersas, sino también su capacidad para flotar en la superficie después de una inmersión en la parte inferior del recipiente de agitación del medio. Un ensayo tal consiste en verter de 300 a 500 mg de producto a someter a ensayo en 500 ml de una solución de ácido clorhídrico de con una normalidad de 0,1 N que contiene un 0,5 % en peso de tensioactivo Tween 80, mantenida a 37 °C durante el período de tiempo del ensayo. Se usa un dispositivo de disolución tal como un ensayo de disolución en agitación que se describe en la Farmacopea Europea. La mezcla se agita vigorosamente con la ayuda de una espátula para permitir la inmersión completa del producto. A continuación, la agitación se ajusta a 50 revoluciones/min durante la observación. Después de 1 hora, 4 horas, 6 horas y/o 8 horas, las partículas flotantes se retiran y se pesan (se obtiene una masa M_f), y se recuperan las partículas que se han hundido y se pesan (se obtiene una masa M_c), se

15

20

calcula el valor $F = \frac{M_f}{M_c + M_f} \times 100$.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se denominan « sistemas flotantes » si F es mayor o igual que un 50 % después de 1 hora, preferentemente después de 4 horas, más preferentemente incluso después de 6 horas e incluso más preferentemente después de 8 horas.

25

Medida del diámetro equivalente en volumen D[4;3]

El diámetro medio se determina por difracción con láser o tamizado analítico de acuerdo con la escala del tamaño a caracterizar.

30

Hasta un tamaño de 1000 μm , la distribución de tamaños de las partículas se mide por difracción con láser con la ayuda de un equipo Mastersizer 2000 equipado con un aparato de toma de muestras de polvo seco de. A partir de la distribución granulométrica medida en un amplio intervalo, el diámetro medio equivalente en volumen o D(4;3) se calcula de acuerdo con la fórmula siguiente:

35

$$D(4;3) = \Sigma(d^4) / \Sigma(d^3)$$

Para un tamaño superior a 1000 μm , se usa el método de tamizado analítico. La elección del tamiz la realizará fácilmente el experto en la materia por referencia a la Farmacopea Europea, edición 6.4, capítulo 02.09.38.

40

Medida de la friabilidad

El ensayo de friabilidad consiste en medir el diámetro D(4;3) con la ayuda de un granulómetro láser por vía seca a una presión de 10 kPa (es decir $D_{0,1}$), a continuación a una presión de 200 kPa (o sea D_2), siendo la friabilidad igual a:

45

$$\frac{D_{0,1} - D_2}{D_{0,1}} \times 100$$

Ejemplos

50

En los ejemplos, se buscan las abreviaturas siguientes:

- CAP o Celacefato: acetato ftalato de celulosa, comercializado por Eastman Chemicals Company (UK) con la marca comercial Eastman™ Éster de Celulosa C-A-P NF
- Plasdone K29/32 : polivinilpirrolidona comercializada por ISP
- Ethocel 7 premium : etilcelulosa comercializada por Dow Chemicals
- TEC : citrato de trietil comercializado por Morflex

55

- Eudragit L100-55 : copolímero de ácido metacrílico/ metacrilato de metilo comercializado por la sociedad Evonik
- Lubritab : aceite vegetal hidrogenado/aceite hidrogenado, comercializado por la Sociedad JRS Pharma

Ejemplo 1: caracterización de CAP "Gránulos de Celacefato"

5 Los "Gránulos de Celacefato" se observan al microscopio binocular y se toman fotografías (figura 2). Su forma es oval con una superficie lisa.

10 La densidad aparente ρ_a de los "Gránulos de Celacefato" se determina de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente y es igual a $0,324 \text{ g/cm}^3$.

La densidad de la partícula ρ_p medida en agua con la ayuda de un picnómetro es igual a $0,514 \text{ g/cm}^3$.

15 La densidad real ρ_v medida con la ayuda de un picnómetro de helio es igual a $1,3932 \text{ g/cm}^3$.

La porosidad cerrada es de $0,631 = 1 - (\rho_p/\rho_v)$

20 La flotación de los "Gránulos de Celacefato" se evalúa de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente. La totalidad de las partículas permanecen en la superficie del medio acuoso después de 24 h.

La friabilidad de estos gránulos no se ha podido determinar ya que el tamaño supera el límite superior del intervalo de uso de la máquina ($> 1000 \mu\text{m}$). se estima que es análogo al del "Celacefato en Polvo".

Ejemplo 2: caracterización de CAP "Celacefato en Polvo"

25 Se realiza un tamizado de 100 g de CAP "Celacefato en Polvo" sobre una columna de tamiz de aperturas de malla comprendidas entre 1000 y $50 \mu\text{m}$. Se miden las masas retenidas sobre cada tamiz y se calculan las fracciones de negativos acumulados (tabla). El D50 por tamizado es igual a aproximadamente $550 \mu\text{m}$.

30

Apertura de malla del tamiz (μm)	% de negativos acumulados
1000	11
800	23
630	42
500	55
400	63
300	76
200	87
50	100
0	100

Se tamizan de forma manual 955 g de "Celacefato en Polvo" sobre trámites equipados con tela de $50 \mu\text{m}$, $500 \mu\text{m}$ y $1000 \mu\text{m}$. Se aíslan 499 g comprendidos entre 500 y $1000 \mu\text{m}$.

35 Se observa esta fracción de 500 - $1000 \mu\text{m}$ de "Celacefato en Polvo" al microscopio binocular (aumento de $0,6 \times 1,6$) y se toman fotografías (figura 3). Su forma es oval con una superficie lisa.

40 El diámetro medio volumen a 10 kPa y 200 kPa y la friabilidad del "Celacefato en Polvo" de 500 - $1000 \mu\text{m}$ se obtienen por granulometría con láser en Malvern por vía seca con el módulo Sirocco 2000, de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente.

Presión (en bares)	Diámetro [4;3] (en μm)
0,1	973
2	948
Friabilidad :	3 %

La densidad aparente del "Celacefato en Polvo" de 500 - $1000 \mu\text{m}$ se determina de acuerdo con el método que se ha

descrito anteriormente y es igual a 0,290 g/cm³.

La flotación del "Celacefato en Polvo" de 500-1000 µm se evaluó de acuerdo con el ensayo de flotación que se ha descrito anteriormente: un 50 % de las partículas permanecen en la superficie del medio acuoso después de 1 h.

Ejemplo 3 : Fabricación de gránulos flotantes de fosfato de carvedilol

Se preparan gránulos flotantes de fosfato de carvedilol de la forma siguiente. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se introducen 360 ml de agua desmineralizada y a continuación 540 ml de etanol. En esta mezcla, se introducen 60 g de Plasdone K29/32, y se agita durante 15 minutos a 600 rpm (revoluciones por minuto). A continuación se añaden 240 g de fosfato de carvedilol y la mezcla se homogeniza. En un reactor de lecho de aire fluidizado del tipo GPCG1-1 de GLATT se introducen 300 g de CAP en forma de gránulos comercializados por la Sociedad Eastman Chemicals con el nombre comercial "gránulos de Celacefato" y se pulveriza la totalidad de la solución obtenida anteriormente.

Se obtienen 531 g de gránulos flotantes de fosfato de carvedilol.

Ejemplo 4: Fabricación de partículas flotantes de liberación controlada de fosfato de carvedilol

En un vaso de precipitados de acero inoxidable se introducen 2,12 g de aceite de ricino y 5,29 g de TEC, a continuación 426,18 g de etanol y se agita durante 15 minutos a 600 rpm. A continuación se añaden 9,53 g de Plasdone K29/32, 36 g de Ethocel 7 premium con agitación vigorosa hasta disolución. A continuación se añaden 182,65 g de agua desmineralizada.

En un reactor de lecho de aire fluidizado de tipo Glatt GPCG1-1, se introducen 300 g de gránulos flotantes de fosfato de carvedilol obtenidos en el ejemplo 3 y se pulveriza la totalidad de la solución preparada con el fin de obtener una tasa de formación de película tal como se define en la parte descriptiva de un 15 %. Se obtienen 328 g de partículas flotantes de liberación controlada.

Estas partículas se representan de forma esquemática en la Figura 1 en la que la partícula 1 comprende un sustrato 2 sobre el que se deposita una capa 3 de principio activo, que en sí misma está revestida con una capa 4 de liberación controlada. Esta figura, aunque se describe en relación con el ejemplo 1, representa de forma general las partículas puestas en práctica dentro de las composiciones de la invención.

Estas partículas se fotografían con microscopio binocular (figura 4). La película obtenida es un informe sobre toda la superficie de las partículas.

La densidad aparente de estas partículas se determina de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente y es igual a 0,429 g/cm³.

Estas partículas se someten a ensayo de flotación de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente. Los resultados se proporcionan en la tabla que sigue a continuación. Después de 6 h, todavía un 75 % de las partículas flota en la superficie del medio acuoso.

Medida de la disolución del fosfato de carvedilol

tiempo (horas)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	100 %
2	90 %
3	75 %
4	75 %
6	75 %

El control de la disolución del fosfato de carvedilol en el medio de HCl 0,1 N se realiza por medida de la absorbancia UV a una longitud de onda de 285 nm en celdas de 0,5 cm en comparación con una curva de calibración establecida previamente. Se introduce la cantidad de partículas que corresponden a aproximadamente 80 mg de fosfato de carvedilol en 900 ml de medio, por bol de equipo de disolución, equipado con paletas de agitación que giran a 100 rpm (equipo II de disolución de la Farmacopea Europea) y se mantiene a 36 °C. Se realiza extracción automática a intervalos determinados previamente, y se recicla después de la lectura de la absorbancia. La curva que representa la fracción de carvedilol disuelto en función del tiempo se presenta en la Figura 5.

Ejemplo 5: Fabricación de gránulos flotantes de fosfato de carvedilol

Se procede como en el ejemplo 3 pero sustituyendo los gránulos de CAP "gránulos de Celacefato" por la fracción comprendida entre 500 y 1000 µm obtenida por el tamizado del "polvo de Celacefato".

Se obtienen 507 g de gránulos flotantes de fosfato de carvedilol a una tasa de revestimiento de un 50 %.

Ejemplo 6: Fabricación de micropartículas flotantes de fosfato de carvedilol de liberación controlada

Se procede como en el ejemplo 4 pero usando los gránulos flotantes de fosfato de carvedilol obtenidos en el ejemplo 5 y pulverizando una cantidad de solución de formación de película que corresponde a una tasa de formación de película final de un 20 %.

La película es uniforme sobre toda la superficie de las micropartículas. Las micropartículas revestidas obtenidas de este modo se observaron al microscopio binocular. La fotografía correspondiente se proporciona en la Figura 6.

La densidad aparente de estas partículas, determinada de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente, es igual a 0,457 g/cm³.

El diámetro medio en volumen es de aproximadamente 1027 µm.

Estas partículas se someten a ensayo de flotación de acuerdo con el ensayo que sea descrita anteriormente. Los resultados se proporcionan en la tabla que sigue a continuación.

tiempo (horas)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	90 %
2	75 %
3	75 %
4	67 %
5	50 %
6	25 %

El control de la disolución de fosfato de carvedilol en el medio de HCl 0,1 N se realiza en las mismas condiciones que para el ejemplo 4. La curva que representa la fracción de carvedilol disuelta en función del tiempo se presenta en la curva con círculos de color negro de la figura 7.

Se procede de la misma forma que anteriormente, pero pulverizando una cantidad de solución de formación de película que corresponde a una tasa de formación de película final de un 15 %. El control de la disolución de fosfato de carvedilol se realiza como anteriormente y los resultados se presentan sobre la curva con cuadrados de color negro de la figura 7.

Ejemplo 7: Fabricación de gránulos flotantes de ibuprofeno

Se preparan gránulos flotantes de ibuprofeno de la forma siguiente. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se introducen con agitación 175 g de acetona, 11,25 g de Klucel EF, a continuación se añaden 63,75 g de ibuprofeno y se homogeniza la mezcla. En un reactor de lecho de aire fluidizado de tipo GLATT GPCG1-1 se introducen 300 g de "gránulos de Celacefato" y se pulveriza la totalidad de la solución obtenida anteriormente. Se obtienen 360 g de gránulos flotantes de ibuprofeno.

Estos gránulos se someten a ensayo de flotación de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente.

Después de 20 horas, la totalidad de los gránulos flota en la superficie del medio acuoso.

Ejemplo 8: Fabricación de micropartículas flotantes de ibuprofeno de liberación controlada

En un vaso de precipitados de acero inoxidable de tamaño adaptado, se introducen 6 g de aceite de ricino y 1,5 g de Cremophor RH40 en 517,5 g de acetona y 345 g de isopropanol, con agitación. A continuación se añaden 7,5 g de Plasdone K29/32. Después de la disolución, se añaden 60 g de Ethocel 20, y se deja en agitación vigorosa hasta disolución.

En un reactor de lecho de aire fluidizado de tipo GLATT GPCG1-1, se introducen los gránulos obtenidos en el ejemplo 7 mencionado anteriormente, y la solución preparada anteriormente se pulveriza, con el fin de obtener una tasa de formación de película de un 20 %. Entonces se obtienen micropartículas de ibuprofeno de liberación controlada.

La densidad aparente medida es igual a $0,363 \text{ g/cm}^3$.

Estas partículas se someten a ensayo de flotación de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente: la totalidad de las mismas permanece en la superficie del medio durante 20 h como mínimo.

El control de la disolución de ibuprofeno en el medio de HCl 0,1 N se realiza en las mismas condiciones que para el ejemplo 4. La curva que representa la fracción de ibuprofeno disuelta en función del tiempo se presenta en la figura 8.

Ejemplo 9: Fabricación de gránulos flotantes de HCl de metformina

Se preparan gránulos flotantes de HCl de metformina de la forma siguiente. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se permite la disolución con agitación de 500,0 g de HCl de metformina en 690,5 g de agua. En un reactor de lecho de aire fluidizado de tipo GLATT GPCG1-1 se introducen 500 g de "gránulos de Celacefato" y se pulveriza la totalidad de la solución obtenida anteriormente. Se obtienen 960 g de gránulos de HCl de metformina.

Ejemplo 10: Fabricación de micropartículas flotantes de HCl de metformina de liberación controlada

En un vaso de precipitados de acero inoxidable de tamaño adaptado, se disuelven con agitación 30,0 g de Eudragit L100-55; 15,0 g de Eudragit S100 y 30,0 g de Lubritab en 675,0 g de isopropanol.

En un reactor de lecho de aire fluidizado de tipo GLATT GPCG1-1, se introducen 425,0 g de gránulos obtenidos en el ejemplo 9 que sigue a continuación, y se pulveriza la solución preparada anteriormente. Entonces se obtienen micropartículas de HCl de metformina de liberación controlada con una tasa de formación de película de un 15 %.

En un segundo tiempo se pulveriza la misma solución sobre una fracción de las micropartículas obtenidas con el fin de obtener una tasa de formación de película final de un 28 %.

Las micropartículas revestidas obtenidas de este modo se observaron al microscopio binocular. La fotografía correspondiente se proporciona en la Figura 9.

La densidad aparente medida es igual a $0,52 \text{ g/cm}^3$.

Estos dos lotes de partículas se someten a ensayo de flotación de acuerdo con el ensayo que se ha descrito anteriormente: un 95 % de las partículas permanecen en la superficie del medio durante 8 h y un 70 % todavía está presente en la superficie después de 24 h.

El control de la disolución de la HCl de metformina en un medio de HCl 0,1 N + Tween 20 al 0,5 % se realiza por medida de la absorbancia UV a la longitud de onda de 232 nm en celdas de 0,1 cm en comparación con una curva de calibración establecida previamente. Se introduce una cantidad de partículas en 900 ml de medio, por bol de equipo de disolución, equipado con paletas de agitación que giran a 100 rpm (equipo II de disolución de la Farmacopea Europea) y se mantiene a $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Se realiza una extracción automática a intervalos determinados previamente, y se recicla después de la lectura del absorbancia.

Las curvas que representan la fracción acumulada de HCl de metformina disuelto en función del tiempo se presentan en la Figura 10 (triángulos de color negro para la tasa de formación de película de un 15 %; cuadrados de color negro para la tasa de formación de película de un 28 %).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende una pluralidad de micropartículas revestidas de liberación controlada que comprenden cada una un núcleo flotante, en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, **caracterizada por el hecho de que** dicho núcleo flotante comprende al menos un 50 % en peso de acetato ftalato de celulosa y presenta una densidad aparente después de la sedimentación tal como se describe en la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 02.09.34, menor o igual que 0,6 g/ml y dichas micropartículas revestidas presentan una densidad aparente después de la sedimentación tal como se describe en la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 10 02.09.34, menor o igual que 0,7 g/ml.
- 15 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** los núcleos flotantes son porosos y presentan una flotabilidad F, medida con el ensayo de flotabilidad, mayor o igual que un 50 % después de 1 hora.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada por el hecho de que** el núcleo flotante presenta una porosidad cerrada mayor o igual que 0,2.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por el hecho de que** dichos núcleos flotantes presentan una resistencia mecánica, medida con el ensayo de friabilidad que se define en la descripción, inferior a un 30 %.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por el hecho de que** el diámetro medio equivalente en volumen de dichos núcleos flotantes está comprendido en uno de los intervalos siguientes de 50 a 500 µm, de 500 a 1000 µm o de 1000 a 4000 µm.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por el hecho de que** dichos núcleos flotantes son gránulos de acetato ftalato de celulosa.
- 30 7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por el hecho de que** dichos núcleos flotantes son gránulos de acetato ftalato de celulosa, comprendiendo dicho acetato ftalato de celulosa de un 30 a un 36 % de grupos ftalato, de un 21,5 a un 26 % de acetato, un contenido máximo de agua de un 0,5 % en peso y un contenido máximo de un 0,3 % en peso de grupos de ácido libre.
- 35 8. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por el hecho de que** el revestimiento de liberación controlada comprende:
- 40 - de un 50 a un 90 % de polímero P1 insoluble en agua,
- de un 2 a un 25 % de polímero P2 hidrosoluble, y
- de un 2 a un 20 % de plastificante PL.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizada por el hecho de que:**
- 45 - el polímero formador de películas P1 insoluble en agua se elige entre el grupo formado por los derivados no hidrosolubles de la celulosa, en particular etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa; los copolímeros de (met)acrilato de amonio; los copolímeros de etileno y acetato de vinilo; y las mezclas de los mismos;
- 50 - el polímero P2 soluble en agua se elige entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP); los derivados solubles de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa sódica; isomaltosa; maltodextrina; poloxámeros; polietilenglicol; alcohol de polivinilo; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma de xantano; goma arábica; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar; polidextrosa; los copolímeros de éter de metilvinilo y anhídrido maleico o de ácido maleico; y las mezclas de los mismos, preferentemente siendo este polímero polivinilpirrolidona; y
- 55 - el plastificante PL se elige entre el grupo que consiste en ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, en particular el sebacato de dibutilo, los ésteres del alcohol cetílico, aceite de ricino, polietilenglicol; y las mezclas de los mismos.
- 60 10. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizada por el hecho de que** las cantidades de P1, P2 y PL satisfacen las características siguientes: la fracción de masa en peso seco de P1 con respecto a la masa total del revestimiento está comprendida entre un 40 y un 90 %, la fracción de masa en peso seco P2/P1 + P2 está comprendida entre un 15 y un 60 % y la fracción de masa en peso seco PL/P1 + PL está comprendida entre un 1 y un 30 %.
- 65

11. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por el hecho de que** el revestimiento de liberación controlada comprende:

- 5 - un polímero A seleccionado entre el grupo que consiste en los derivados de celulosa: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa; los copolímeros del ácido (met)acrílico; acetato ftalato de polivinilo; y las mezclas de los mismos, y
- 10 - un compuesto B seleccionado entre el grupo que consiste en aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos, y las mezclas de los mismos,
- la relación de peso B/A estando comprendida entre 0,25 y 1,5, preferentemente entre 0,5 y 1.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por el hecho de que** el revestimiento de liberación controlada comprende un material formado por al menos:

- 15 - de un 10 a un 75 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero insoluble en agua, que, preferentemente se elige entre etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de (met)acrilato de amonio, ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y las mezclas de los mismos ;
- 20 - de un 25 a un 90 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero portador de grupos carboxílicos libres que preferentemente se elige entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, derivados celulósicos tales como acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa; goma laca, acetato ftalato de polivinilo; y las mezclas de los mismos; y
- 25 - de un 0 a un 25 % en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un plastificante, estando presentes dichos polímeros en una relación de peso [polímero o polímeros portadores de grupos carboxílicos libres / polímero o polímeros insolubles en agua] al menos igual a 0,25.

30 13. Micropartícula revestida de liberación controlada que comprende un núcleo flotante en la superficie del que se deposita una capa que contiene al menos un principio activo, estando dicha capa revestida con un revestimiento de liberación controlada, **caracterizada porque** dicho núcleo flotante comprende al menos un 50 % en peso de acetato ftalato de celulosa, y presenta una densidad aparente menor o igual que 0,6 g/ml y dicha micropartícula revestida presenta una densidad aparente menor o igual que 0,7 g/ml.

35 14. Micropartícula revestida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada porque** presenta una flotabilidad F, medida con el ensayo de flotabilidad definido en la descripción, mayor o igual que un 50 % después de 1 hora.

40 15. Uso de un núcleo formado por acetato ftalato de celulosa para transmitir a una micropartícula que comprende dicho núcleo una flotabilidad F mayor o igual que un 50 % después de 1 hora de acuerdo con el ensayo de flotación tal como se define en la descripción.

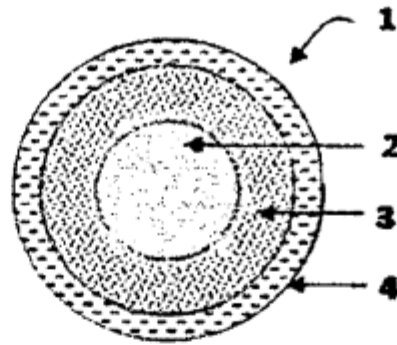


Figura 1

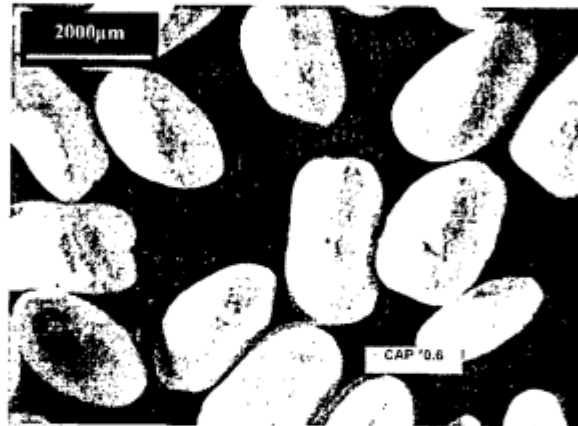


Figura 2

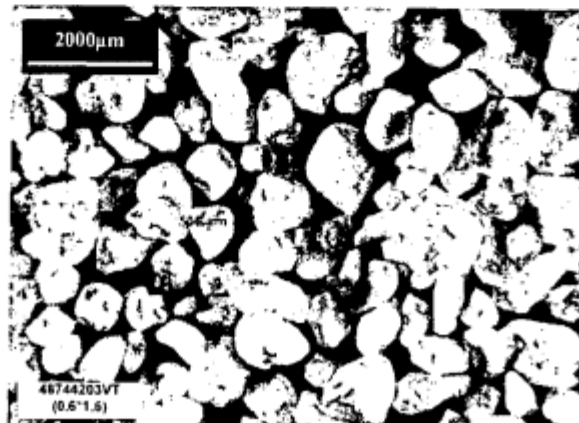


Figura 3

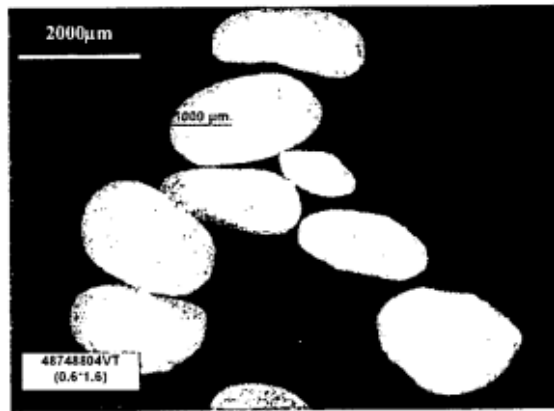


Figura 4

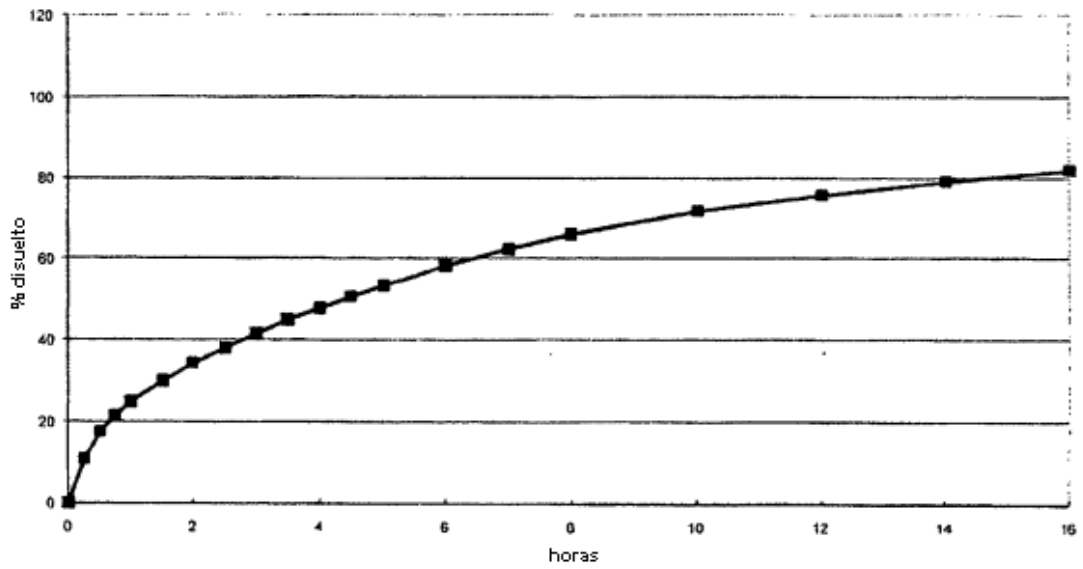


Figura 5



Figura 6

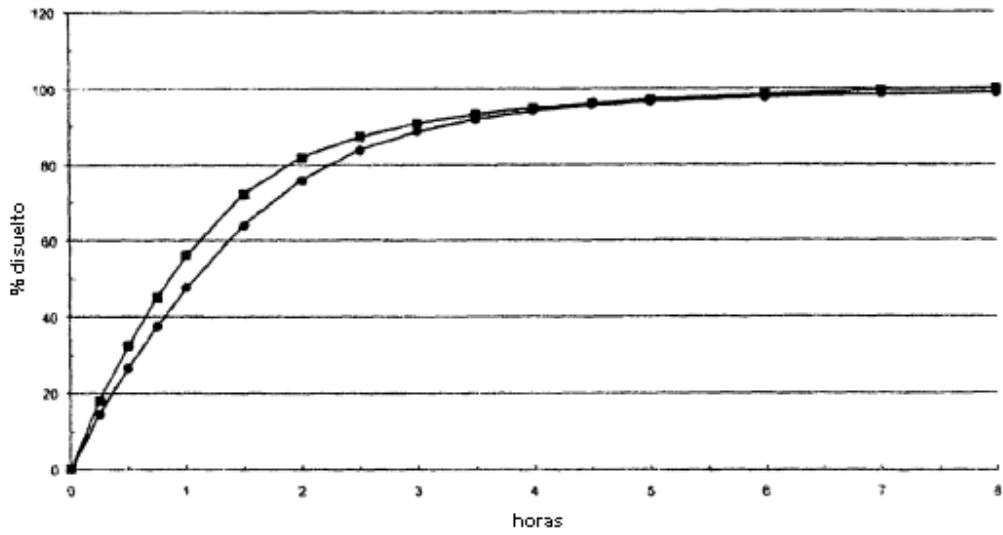


Figura 7

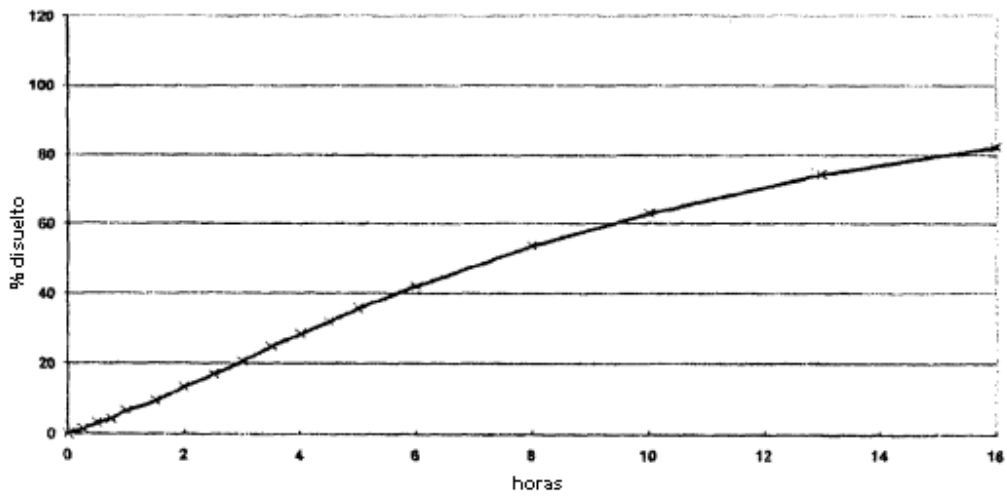


Figura 8

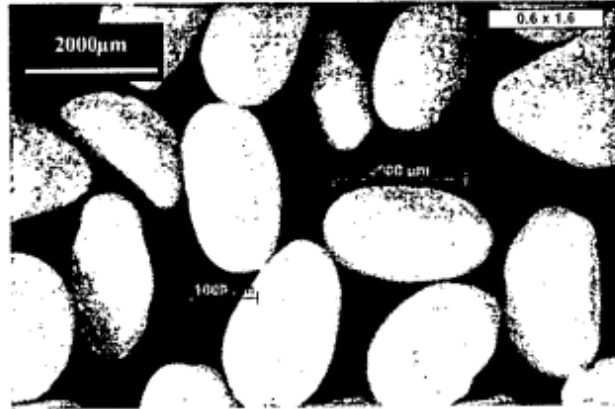


Figura 9

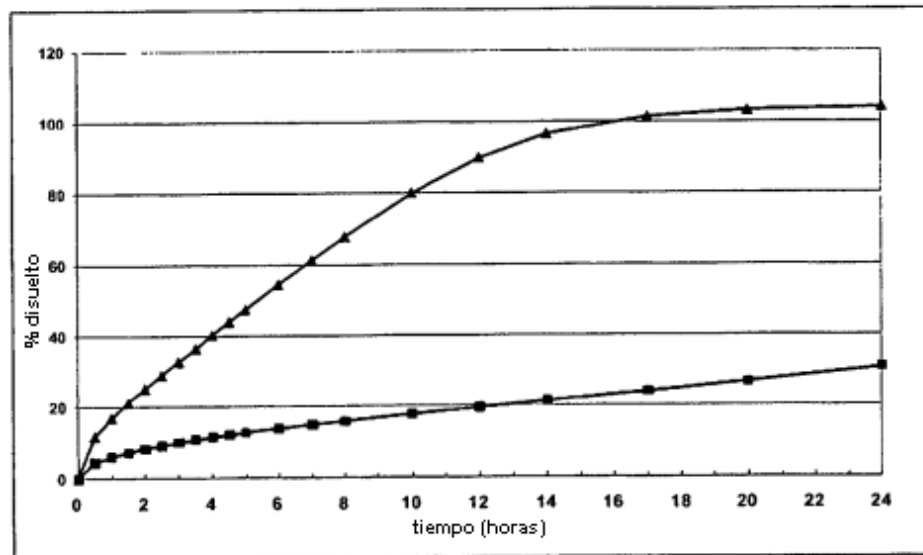


Figura 10