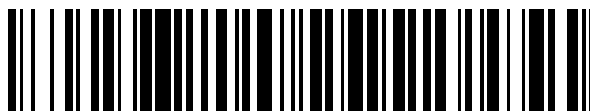


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 160**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2005 PCT/FR2005/050922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2006 WO06056711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2005 E 05819012 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 1827396**

54 Título: **Medicamento oral de liberación modificada que tiene al menos un principio activo en forma multimicrocapsular**

30 Prioridad:

24.11.2004 FR 0452748

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

31.10.2016

73 Titular/es:

**FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)
Arthur Cox Building, Earlsfort Terrace
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE;
CASTAN, CATHERINE;
MEYRUEIX, RÉMI y
SOULA, GÉRARD**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 588 160 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

Medicamento oral de liberación modificada que tiene al menos un principio activo en forma multimicrocapsular

5 **Sector de la técnica**

El campo de la presente invención es el de los sistemas microparticulados de liberación retardada y controlada de principio(s) activos(s) PA, destinados a su administración por vía oral.

10 Los PA previstos en la presente invención son especialmente los que tienen una absorción básicamente limitada a las partes superiores del tracto gastrointestinal, situadas antes del colon (de la unión ileocecal), y que representan una amplia mayoría de los principios activos farmacéuticos. Los principios activos mejor considerados como diana son principios activos "poco solubles".

15 Más concretamente, la invención se refiere a una forma farmacéutica microparticulada de liberación retardada y controlada para la que la fase de liberación controlada se activa de forma segura gracias a un doble mecanismo: liberación "dependiente del tiempo" activada al cabo de un tiempo de permanencia en el estómago y liberación "dependiente del pH" activada por un cambio del pH derivada de la entrada de las partículas en el intestino delgado y que se inicia sin tiempo de latencia. Las micropartículas de la presente invención son microcápsulas que contienen al menos un principio activo (PA) -excluido el carvedilol-, con una granulometría inferior a 2000 micrómetros, recubiertas individualmente por una película de revestimiento que permite la liberación retardada y controlada del PA.

20 La invención de refiere también a las microcápsulas con liberación modificada de al menos un principio activo, tomadas sin modificación.

25 **Estado de la técnica**

30 En la presente divulgación, la expresión "principio activo poco soluble", designa cualquier principio activo excluido el carvedilol, que tiene una solubilidad menor o igual a aproximadamente 50 g/l, preferentemente inferior o igual a aproximadamente 20 g/l, más preferentemente aún inferior o igual a aproximadamente 5 g/l, y por ejemplo inferior o igual a 0,1 g/l.

35 En la presente divulgación, el término "microcápsulas" designa las micropartículas de principio activo revestidas de película con al menos un revestimiento que permite la liberación modificada de al menos un principio activo (en particular un principio activo poco soluble).

40 En la presente divulgación, el término "carvedilol" designa al propio carvedilol, una o varias sales de carvedilol farmacéuticamente aceptables o uno o varios ésteres de carvedilol farmacéuticamente aceptables o cualquier mezcla de estos principios activos.

45 En la presente divulgación, la expresión "liberación modificada", designa indistintamente una liberación prolongada del (o de los) principio(s) activo(s), desde la puesta en contacto de las microcápsulas con el medio de disolución y que se prolonga de 0,5 h a 24 h, preferentemente de 1 a 10 h, o una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que empieza después de una duración predeterminada (tiempo de latencia) comprendido entre, por ejemplo, de 0,5 varias horas, con un tiempo de liberación del 50 % del (o de los) principio(s) activo(s), que suele ser de varias horas y que puede prolongarse de 0,5 a 30 horas, por ejemplo.

50 En la presente memoria, la expresión "liberación inmediata", designa una liberación del (o de los) principio(s) activo(s) que se inicia desde la puesta en contacto de forma farmacéutica con el medio de disolución (in vivo o *in vitro*) con un tiempo de liberación del 80 % del (o de los) principio(s) activo(s) que es inferior o igual a 1 h, y por ejemplo inferior o igual a 20 min.

55 Los sistemas de liberación retardada y controlada de principio(s) activos(s) son especialmente útiles cuando se desea, por el motivo de la cronobiología, que el(los) principio(s) activo(s) se "bioabsorba(n)" a una hora exacta del día para que estén en armonía con el ciclo circadiano. Por ejemplo, puede ser ventajoso que el(los) principio(s) activo(s) se bioabsorba(n) muy pronto por la mañana para garantizar una cobertura terapéutica cuando despierte el paciente sin obligarle a un despertar prematuro. Para ello, el sistema farmacéutico ingerido por el paciente, por ejemplo, en la noche con la cena, debe permitir una liberación retardada del(los) principio(s) activo(s).

60 Puesto que otra norma impuesta al formulador es garantizar que el medicamento prescrito sea absorbido por el paciente, es muy importante, en el caso de una forma de liberación retardada, tener una garantía de liberación completa del principio activo en un momento determinado para conseguir el efecto terapéutico. Sin embargo, es obligado indicar que las formas de liberación retardada existentes hasta ahora, no podían garantizar de forma segura la liberación del PA en un plazo determinado, que puede ser vital para el paciente en determinadas patologías, como por ejemplo en las enfermedades cardiovasculares.

Otra propiedad deseada para los sistemas de liberación retardada y controlada de principio(s) activo(s) es la mejora del perfil de concentración plasmática obtenido después de la administración. El objetivo deseado es obtener un perfil plasmático que se mantenga por encima de la concentración terapéutica eficaz, durante la mayor cantidad de tiempo posible, para maximizar la duración de la acción de(de los) principio(s) activo(s), y por tanto su eficacia terapéutica. Este objetivo se confronta con el tiempo de residencia de(de los) principio(s) activo(s) en el compartimento sanguíneo, que habitualmente suele ser inferior a un día. Para conseguir este objetivo, sería conveniente, por tanto, prolongar el tiempo de bioabsorción de(de los) principio(s) activo(s) PA mediante un aumento razonable de la liberación de(de los) principio(s) activo(s) antes de su ventana de bioabsorción, en la parte alta del tracto gastrointestinal.

Se han desarrollado varias formas de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s) para intentar resolver los problemas anteriormente notificados de cronoterapia y de mantenimiento de un perfil plasmático elevado durante el mayor tiempo posible.

También se conocen formas de liberación retardada dependiente del pH ("dependencia del pH"), que se obtienen por revestimiento de(de los) principio(s) mediante una capa de polímero entérico, por ejemplo, de copolímero de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico: EUDRAGIT®L. Este tipo de recubrimiento entérico es conocido por mostrar una permeabilidad reducida en las condiciones de pH ácido del estómago y disolverse cuando el pH aumenta a un valor cercano al existente en el intestino delgado, liberando de esta forma el(los) principio(s) activo(s). Sin embargo, la variabilidad intra e interindividual de las condiciones gástrico y la duración del vaciado gástrico no permite garantizar sin incertidumbre la liberación de(de los) principio(s) activo(s) después de una duración determinada.

Se conocen además sistemas de liberación retardada meramente dependiente del tiempo después de la ingestión ("dependencia del tiempo"), es decir, sistemas para los que la liberación de(de los) principio(s) activo(s) se inicia al cabo de un tiempo de residencia determinado en el tracto gastrointestinal, que tampoco son satisfactorios. Efectivamente, debido a la variabilidad intra e interindividual del tiempo de residencia gástrica, la liberación del(los) principio(s) activo(s) se puede producir, después de que haya pasado ante su ventana de absorción, que se encuentra, para la mayoría de los principios activos, en la parte alta del tracto gastrointestinal. La bioabsorción puede ser, en ese caso, escasa, incluso nula.

Sin embargo, se ha debido esperar al sistema farmacéutico multimicroparticulado como el que se divulga en la solicitud de patente PCT WO-A-03/030878 para conseguir avances muy significativos especialmente en los que respecta a los problemas indicados de cronoterapia y de mantenimiento de un perfil plasmático elevado durante el mayor tiempo posible. Este sistema de liberación retardada controlada y segura de(de los) principio(s) activo(s), se caracteriza por un doble mecanismo de activación de la liberación del(los) principio(s) activo(s): liberación "dependiente del tiempo" activada al cabo de una duración controlada en el estómago, sin cambio de pH y liberación "dependiente del pH" activada por un aumento en el pH, cuando la forma farmacéutica entra en el intestino. Estos dos factores activadores de la liberación de(de los) principio(s) activo(s) se activan consecutivamente y proporcionan a la forma farmacéutica una elevada seguridad durante el uso. La liberación de(de los) principio(s) activo(s) se garantiza, de este modo, después de un tiempo de latencia predeterminado, incluso si la variación del pH no interviene como activador, es decir, incluso si la forma farmacéutica no pasa del estómago al intestino. Estas microcápsulas con un diámetro comprendido entre 200 y 600 micrómetros se caracterizan por una película de revestimiento basada en un polímero hidrófilo A de tipo EUDRAGIT®L asociada a un compuesto B hidrófobo, como una cera vegetal (LUBRITAB®) con una temperatura de fusión comprendida entre 40 y 90 °C, la relación B/A = 0,2-1,5. Estas microcápsulas tienen un comportamiento de disolución *in vitro* tal como a pH 1,4 constantes, se observa una fase de latencia comprendida entre 1 y 5 horas, seguida de una fase de liberación del principio activo, y el paso de pH 1,4 a pH 6,8 conlleva una liberación del principio activo sin tiempo de latencia *in vitro*.

La forma farmacéutica multimicroparticulada de acuerdo con la solicitud de patente PCT WO-A-03/030878 también permite ajustar el tiempo de latencia anterior a la liberación del PA en el estómago, teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal humano. Esta modalidad ventajosa es, por tanto, un medio de minimizar la variabilidad interindividual de la absorción de la absorción del PA. Efectivamente, de acuerdo con los resultados bien conocidos de Davis et al., J. of Controlled Release, 2, 27-38 (1985), el tiempo de residencia en el estómago de una preparación es muy variable, de aproximadamente 0,5 a 10 horas. Sin embargo, precisamente, el sistema citado permite liberar el principio activo en el estómago después de un tiempo de latencia dado, constante y comprendido en dicho intervalo de 0,5-10 horas de forma que, de una persona a otra, o incluso de un día a otro para la misma persona, el tiempo de acción del medicamento sea el mismo.

En definitiva, la forma farmacéutica microparticulada oral de liberación retardada y controlada de PA, de acuerdo con el documento WO-A-03/030878, tiene simultáneamente las propiedades siguientes:

- la liberación del PA puede activarse de dos formas:
 - mediante liberación dependiente del tiempo, también denominada "dependiente del tiempo" cuando la

permanencia de las partículas en el estómago supera un periodo de 5 horas;

o mediante liberación dependiente de una variación en el pH, también denominada "dependiente del pH", que se inicia sin tiempo de latencia cuando el sistema entra en el intestino y aumenta el pH. Estos dos factores activadores de la liberación del PA dispuestos en serie garantizan la liberación del PA después de un tiempo de latencia predeterminado, incluso si la variación del pH no interviene como activador;

- está constituida por una pluralidad de microcápsulas de PA revestido, de tamaño pequeño;
- la fracción másica de los excipientes de la envoltura está limitada.

Se debe destacar que el problema de mantenimiento de un perfil plasmático elevado durante el mayor tiempo posible, se puede resolver, de acuerdo con la invención según el documento WO-A-03/03878, mediante la aplicación de una mezcla de microcápsulas que tienen perfiles de liberación retardada y controlada diferenciados. Esto permite realizar perfiles de liberación que tengan varias oleadas de liberación, o garantizando mediante la regulación adecuada de las diferentes fracciones, un nivel constante de concentración plasmática del(los) principio(s) activo(s).

Tampoco hay que dudar que esta forma farmacéutica microparticulada oral de liberación retardada y controlada de(de los) principio(s) activo(s), de acuerdo con el documento WO-A-03/03878, se pueda mejorar adicionalmente.

Efectivamente, se sabe que para liberarse, los líquidos del tracto gastrointestinal deben alcanzar, antes de nada, el principio activo microencapsulado, por lo que deben atravesar la película de revestimiento de las microcápsulas. El principio activo microencapsulado puede, en ese momento, disolverse en dichos líquidos. La solución del principio activo así obtenido se puede difundir seguidamente hacia el exterior atravesando la (o las) películas(s) de revestimiento de las microcápsulas. Así, para obtener un tiempo de latencia comprendido entre 0,5 y 7 h -por ejemplo, de 2-3 h-, es importante que la película de revestimiento de las microcápsulas tenga un espesor suficiente (en μm) y/o represente un índice de pelicularidad IP (en % en peso) suficiente para que el tiempo de entrada de un líquido como el agua o un líquido del tracto gastrointestinal en la microcápsula permita la liberación retardada del principio activo. Este espesor máximo, por ejemplo, puede corresponder a un IP de 10-40 %, por ejemplo.

Sin embargo, cuando el espesor de la película es suficiente para generar un tiempo de latencia, se ha podido constatar que, que el caso de principios activos poco solubles, la liberación "dependiente del tiempo", así como la liberación "dependiente del pH" del principio activo, siguen siendo igual de eficaces, pero se ralentizan, lo que puede afectar negativamente a la biodisponibilidad. Por ejemplo, al menos un 80 % en peso del principio activo, no se libera después de, por ejemplo, 16 h a $\text{pH} = 7,0$, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea, cuarta edición, denominado: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissoltest de tipo II realizado en condiciones SINK con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min.

Existe por tanto en este momento la necesidad de una composición farmacéutica o un medicamento multimicrocapsular oral con liberación modificada de principio(s) activo(s), que sea del tipo de los divulgados en el documento WO-A-03/03878 y que los perfecciones, que permita especialmente obtener, para principios activos poco solubles, una liberación del principio activo según un doble mecanismo de activación "dependiente del tiempo" y "dependiente del pH", con tiempos de liberación más rápidos que permitan optimizar la bioabsorción del(de los) principio(s) activo(s), independientemente del mecanismo de activación de esta liberación.

Objeto de la invención

Uno de los objetos esenciales de la invención es proporcionar un medicamento oral perfeccionado con respecto al descrito en el documento WO-A-03/03878, especialmente un medicamento oral multimicrocapsular y de liberación modificada de principio(s) activo(s) -en particular de principio(s) activo(s) poco soluble(s)-, que garanticen un buen funcionamiento del doble mecanismo de activación "dependiente del tiempo" y "dependiente del pH" de la liberación del principio activo, en particular para principios activos poco solubles.

Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), que permita ajustar razonablemente la cinética de liberación del principio activo en la totalidad de su ventana de absorción en el tracto gastrointestinal para que el perfil de concentración plasmática se mantenga por encima de la concentración terapéutica eficaz durante el mayor tiempo posible, y en particular durante un tiempo superior al de la forma de liberación inmediata.

Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), que propone una solución adaptada al problema de la cronoterapia y a las dificultades de cumplimiento terapéutico y otros problemas relacionados.

Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), que permita combinar fácilmente al menos dos principios activos en una misma forma farmacéutica.

Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de (de los) principio(s) activo(s), que proporciona, a diferencia de las formas monolíticas compactas, una variabilidad interindividual reducida.

5 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de principio(s) activo(s) que permita un aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal y una absorción del principio activo en la parte superior del tracto gastrointestinal.

10 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), pudiendo existir dicho medicamento en una presentación que se puede administrar una vez al día, lo que representaría un avance significativo, especialmente en lo que respecta al cumplimiento terapéutico de los pacientes.

15 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular y de liberación modificada de principio(s) activo(s) que se pueda producir de acuerdo con un procedimiento industrial sólido.

20 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular con liberación modificada de principio(s) activo(s), que sea sencillo de preparar, por ejemplo, mediante el depósito de un revestimiento mediante pulverización sobre las micropartículas que contienen el principio activo poco soluble.

Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular con liberación modificada de principio(s) activo(s) y que pueda presentar un contenido elevado de principio(s) activo(s), por ejemplo, hasta un 60 % en peso de las microcápsulas.

25 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral de liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), que contenga una pluralidad de microcápsulas y que tenga un perfil de liberación *in vitro* del principio activo independiente de la dosis.

30 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular con liberación modificada de principio(s) activo(s), en el que las microcápsulas no sean entéricas, es decir, que no liberen el principio activo solamente cuando el pH pasa de 1,4 a 7,0 (pH gástrico => pH intestinal).

35 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar un medicamento oral multimicrocapsular con liberación modificada de principio(s) activo(s), que permita obtener una concentración plasmática (C24H) en del(de los) principio(s) activo(s) 24 h después de su administración por vía oral, lo más alta posible.

40 Otro objeto fundamental de la invención es proporcionar microcápsulas para la liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s), que se pueden utilizar especialmente para preparar un medicamento tal como se ha definido en las especificaciones enunciadas en los objetos anteriores.

45 Estos objetivos, entre otros, se consiguen por medio de la invención, que se refiere, en primer lugar, a un medicamento oral que comprende una pluralidad de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), estando al menos una parte de dichas microcápsulas individualmente compuestas por una micropartícula que incluye al menos un principio activo -especialmente, al menos un principio activo poco soluble- (excluido el carvedilol) revestida de al menos un revestimiento que permita la liberación modificada del(los) principio(s) activo(s), estando regulada dicha liberación por dos mecanismos de activación diferenciados, estando uno basado en una variación del pH y permitiendo el otro la liberación de(de los) principio(s) activo(s), al cabo de un tiempo predeterminado de residencia en el estómago,

50 proporcionando dicho revestimiento igualmente las microcápsulas un comportamiento de disolución *in vitro* tal que:

- a pH constante de 1,4, el perfil de disolución conlleva una fase de latencia de duración igual o inferior a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas, y, más preferentemente aún comprendida entre 1 y 5 horas;
 - el cambio de pH 1,4 a pH 7,0, da lugar a una fase de liberación que se inicia sin tiempo de latencia;
- 55 caracterizándose dicho medicamento porque al menos una parte de dichas microcápsulas comprende al menos un agente de hinchamiento, y por que la fracción en peso de(de los) principio(s) activo(s) liberados durante la fase de latencia es inferior o igual a un 15 % en peso por hora, preferentemente inferior o igual a un 10 % en peso por hora, y, más preferentemente aún inferior o igual a aproximadamente a un 5 % en peso por hora.

60 El comportamiento de disolución *in vitro* se determina según las indicaciones de la farmacopea europea, 4ª edición de nombre: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissolutest de ensayo de tipo II realizado en condición SINK, con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min.

65 El medicamento de acuerdo con la invención aborda el problema anteriormente mencionado, es decir, la liberación de principio(s) activo(s) poco soluble(s) PA de acuerdo con un doble mecanismo de activación "dependiente del

tiempo" y "dependiente del pH", acelerando la liberación del principio activo, especialmente con respecto a los tiempos de liberación obtenidos con la invención de acuerdo con el documento WO-A-03/03878. Haciendo esto, el medicamento de acuerdo con la invención mejora en gran medida la eficacia profiláctica y terapéutica de dichos principios activos poco solubles.

5 Sin embargo, el medicamento de acuerdo con la invención también es interesante por que ofrece especialmente las ventajas siguientes:

- 10 - posibilidad de uso combinado sencillo de al menos dos principios activos.
- variabilidad interindividual reducida
- aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal y absorción del principio activo en la parte superior del tracto gastrointestinal
- proporcionalidad entre la dosis y el perfil farmacocinético.
- 15 - facilidad de ingestión por el paciente y posibilidad de administración, por ejemplo, solamente una vez al día, lo que supone una garantía del cumplimiento terapéutico y, por tanto, de la eficacia.
- reproducibilidad de la cinética de liberación, de un lote industrial a otro; por lo que es posible su desarrollo industrial sin que ello perjudique el comportamiento terapéutico de(de los) principio(s) activo(s) encapsulado(s) (por ejemplo, de los principios activos poco solubles).
- 20 - preparación sencilla y barata, por ejemplo, mediante el depósito de un revestimiento mediante pulverización sobre las micropartículas que contienen el principio activo poco soluble.
- posibilidad de disponer de un contenido elevado de principio(s) activo(s), por ejemplo, hasta un 60 % en peso de las microcápsulas.
- pluralidad de microcápsulas y que tenga un perfil de liberación *in vitro* del principio activo independiente de la dosis.
- 25 - microcápsulas no entérica, es decir, que no liberen el principio activo solamente cuando el pH pasa de 1,4 a 7,0 (pH gástrico => pH intestinal).
- concentración plasmática del(de los) principio(s) activo(s) 24 h después de su administración por vía oral, cercana o superior a la que se obtendría con una forma de liberación inmediata en varias tomas.

30 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, el agente de hinchamiento incluye al menos un compuesto, farmacéuticamente aceptable, hidrófilo y que muestre una tasa de hinchamiento en agua a 25°C superior o igual al 10 % en peso, preferentemente superior o igual a un 15 % en peso y más preferentemente aún superior o igual al 20 %.

35 De acuerdo con una característica notable de la invención, el agente de hinchamiento se selecciona entre los que permiten a las microcápsulas liberar al menos un 50 % en peso del principio activo después de 16 horas a pH= 1,4 y después de una fase de latencia de duración igual o inferior a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas, y, más preferentemente aún comprendida entre 1 y 5 horas, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea, cuarta edición, denominado: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissolutest de tipo II realizado en condiciones SINK con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min.

45 De acuerdo con la invención, es posible ajustar la velocidad de liberación a pH= 1,4 de(de los) principio(s) activo(s) desde las microcápsulas eligiendo razonablemente la concentración (Cd) del agente de hinchamiento.

50 Cuando el agente de hinchamiento está en forma microparticulada, la selección del tamaño (Td) de las partículas de agente de hinchamiento se realiza ventajosamente en los intervalos de diámetro promedio en µm, comprendido entre 5 y 200 µm y, preferentemente, entre 10 y 50 µm.

La selección de la concentración (Cd) de agente de hinchamiento se realiza en los intervalos siguientes de porcentaje en peso con respecto al peso total de las microcápsulas:

- 55 - 3 < Cd < 40,
- preferentemente 4 < Cd < 30,
- y más preferentemente aún 5 < Cd < 25.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el agente de hinchamiento se selecciona entre el grupo de productos siguientes:

- 60 ○ polivinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, poliplasdonas o crospovidona),
- carboxialquicelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada),
- así como polímeros hidrófilos de peso molecular elevado (superior o igual a 100.000 D) tales como:
 - 65 ■ polivinilpirrolidonas,
 - polióxidos de alqueno (por ejemplo, polióxido de etileno o polióxido de propileno,

- 5
 - (hidroxi)(alquil) celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
 - carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa),
 - celulosas (en polvo o microcristalina),
 - almidones modificados (por ejemplo, con glicolato de sodio),
 - almidones naturales (por ejemplo, de maíz, de trigo o de patata),
 - alginato de sodio,
 - poliacrilina de potasio,
 - y sus mezclas.

10 De manera aún más preferida, el agente de hinchamiento se selecciona entre el subgrupo de productos siguientes:

- polivinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, poliplasdonas o crospovidonas), y
- carboxialquilcelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada).

15 Para resolver el problema de si los principios activos (por ejemplo, los que sean poco solubles) se humedezcan incorrectamente por el agua y tengan, de este modo, tendencia a aglomerarse, se propone a continuación una variante ventajosa de la invención, de forma que el medicamento comprenda al menos un agente humectante, preferentemente seleccionado entre el grupo de productos siguientes:

- 20
 - tensioactivos aniónicos, preferentemente del subgrupo de sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos, siendo preferidos los ácidos esteárico y/u oleico,
 - y/o tensioactivos no iónicos, preferentemente del subgrupo siguiente:
 - 25
 - aceites polioxietilenados; preferentemente, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
 - copolímeros de polióxido de etileno-polióxido de propileno,
 - ésteres de sorbitán polioxietilenado,
 - derivados de aceite de ricino polioxietilenado,
 - 28
 - estearatos, preferentemente de calcio, magnesio, aluminio o cinc,
 - 30
 - esterarilfumaratos, preferentemente de sodio,
 - behenato de glicerol,
 - y sus mezclas.

35 Ventajosamente, el medicamento de acuerdo con la invención comprende microcápsulas de principio(s) activo(s), adecuados para liberar al menos un 80 % en peso de(de los) principio(s) activo(s), después de 12 horas a pH= 7,0, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea, cuarta edición, denominado: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissolutest de tipo II realizado en condiciones SINK con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min.

40 El medicamento de acuerdo con la invención es multimicrocapsular, es decir, que comprende entre otras microcápsulas constituidas por micropartículas de principio activo revestido o recubierto de película. Estas micropartículas de principio activo pueden ser, por ejemplo, el principio activo bruto (puro) en forma pulverulenta, gránulos de matriz de principio activo u otros ingredientes diferentes o incluso microesferas neutras, por ejemplo, de celulosa o azúcar, recubiertas por al menos una capa que incluye el principio activo.

45 Las microcápsulas de principio activo con liberación modificada se pueden asimilar a microunidades que contienen al menos un principio activo y que forman al menos una parte de los elementos componentes del medicamento de acuerdo con la invención.

50 Cada microcápsula puede incluir uno o varios principios activos idénticos o diferentes entre sí.

El medicamento de acuerdo con la invención puede incluir microunidades de principio activo diferentes a las microcápsulas. Podría tratarse, por ejemplo, de micropartículas de liberación inmediata de principio(s) activo(s). Estas últimas pueden ser, por ejemplo, micropartículas de principio(s) activo(s) no recubiertos del mismo tipo que los utilizados en la preparación de las micropartículas de acuerdo con la invención.

55 Cada micropartícula puede incluir uno o varios principios activos idénticos o diferentes entre sí.

60 Además, el conjunto de microunidades (micropartículas y/o microcápsulas) que componen el medicamento de acuerdo con la invención puede estar formado por diferentes poblaciones de microunidades, difiriendo estas poblaciones entre sí como mínimo en la naturaleza de(de los) principio(s) activo(s) incluidos en dichas microunidades y/o en la composición del revestimiento.

65 En lo que respecta a la estructura de las microcápsulas aplicadas en el medicamento de acuerdo con la invención, se indican a continuación, de forma no limitante, dos realizaciones preferidas de la estructura de las microcápsulas.

De acuerdo con una primera realización, al menos una parte de las microcápsulas con liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s) incluye, cada una de ellas:

- 5
- una micropartícula de principio(s) activo(s), revestida de
 - al menos un revestimiento que permite la liberación modificada de (de los) principio(s) activo(s).

Preferentemente, la micropartícula de principio(s) activo(s) es un granulado que incluye el(los) principio(s) activo(s) y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Ventajosamente, el(o los) agente(s) de hinchamiento está(n) incluido(s) en la micropartícula (por ejemplo, granulado).

En lo que respecta al(o a los) agente(s) humectante(s), preferentemente se incluye(n) en la micropartícula (por ejemplo, el granulado) y/o en el revestimiento que permite la liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s).

15 De acuerdo con una segunda realización, al menos una parte de las microcápsulas con liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s) incluye, cada una de ellas:

- 20
- un núcleo neutro,
 - al menos una capa activa que comprende el (o los) principio(s) activo(s) y que rodea el núcleo neutro, y
 - al menos un revestimiento que permite la liberación modificada de
 - (o de los) principio(s) activo(s).

De acuerdo con una primera posibilidad, el núcleo neutro contiene sacarosa y/o dextrosa y/o lactosa.

25 De acuerdo con una segunda posibilidad, el núcleo neutro es una microesfera de celulosa.

Ventajosamente, el núcleo neutro tiene un diámetro medio comprendido 1 y 800 μm y preferentemente comprendido entre 20 y 500 μm .

30 La capa activa puede incluir, en su caso, además del (o de los) principio(s) activo(s), uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ventajosamente, el(o los) agente(s) de hinchamiento está(n) incluido(s) en la capa activa.

35 Por ejemplo, esta capa activa comprende principio activo, al menos un agente de hinchamiento, al menos un aglutinante y al menos un tensioactivo.

En lo que respecta al(o a los) agente(s) humectante(s), preferentemente se incluye(n) en la capa activa.

40 En lo que respecta ahora a la composición del revestimiento de las microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), la presente invención ha consistido esencialmente en seleccionar las microcápsulas que tienen las especificidades siguientes:

45

- el revestimiento que permite la liberación modificada de (de los) principio(s) activo(s) comprende un material compuesto

- que incluye:

- 50
- al menos un polímero hidrófilo A que tiene grupos ionizados a pH neutro,
 - al menos un compuesto hidrófobo B;

- que representa una fracción másica (% en peso con respecto al peso total de las microcápsulas) < 40; y

55

- su diámetro medio inferior a 2000 μm , y preferentemente comprendido entre 50 y 800 μm y, aún más preferentemente, entre 100 y 600 μm .

Según otra característica ventajosa, el material compuesto AB del revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo poco soluble es tal que:

- 60
- la relación ponderal B/A está comprendido entre 0,2 y 1,5, preferentemente entre 0,5 y 1,0,
 - y el compuesto B hidrófobo se selecciona entre los productos cristalizados en estados sólido y que tienen una temperatura de fusión $T_{fB} > 40^{\circ}\text{C}$, preferentemente $T_{fB} > 50^{\circ}\text{C}$, y más preferentemente aún $40^{\circ}\text{C} < T_{fB} < 90^{\circ}\text{C}$.

De acuerdo con una realización preferida, el polímero hidrófilo A se selecciona entre:

- 65
- A.a copolímeros de ácido (met)acrílico y éster alquílico del ácido (met)acrílico y sus mezclas;

- A.b derivados de celulosa, preferentemente acetatos de celulosa, ftalatos de celulosa, succinatos de celulosa y sus mezclas, y, más preferentemente aún ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatos de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas;
- y sus mezclas.

Los polímeros A aún más preferidos son los copolímeros de ácido (met)acrílico y de ésteres de alquilo (por ejemplo, alquilo C1-C6) de ácido (met)acrílico. Estos copolímeros son, por ejemplo, del tipo de los comercializados por la empresa Rohm Pharma Polymers con las marcas registradas EUDRAGIT®, las series L y S (como por ejemplo los EUDRAGIT® L100, S100, L30 D-55 y L100-55). Estos copolímeros son copolímeros entéricos aniónicos y solubles en medio acuoso a pH superiores a los del estómago.

Siempre de acuerdo con la realización preferida, el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes:

- B.a ceras vegetales solas o mezcladas consigo mismas;
- B.b aceites vegetales hidrogenados solos o consigo mismos;
- B. c mono y/o di y/o triésteres de glicerol y al menos un ácido graso;
- B.d mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y al menos un ácido graso;
- B.e y sus mezclas.

De manera aún más preferida, el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes: aceite hidrogenado de semillas de algodón, aceite hidrogenado de semillas de soja, aceite de palma hidrogenado, behenato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, tristearina, tripalmitina, trimiristina, cera amarilla, materia grasa sura o materia grasa de utilidad como base para supositorios, materia grasa láctea anhidra, lanolina, palmitoestearato de glicerol, estearato de glicerol, macroglicéridos láuricos, alcohol cetílico, diisosteato de poliglicerol, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, Omega 3 y cualquier mezcla de los mismos, preferentemente en el subgrupo productos siguientes: aceite hidrogenado de semillas de algodón, aceite hidrogenado de semillas de soja, aceite de palma hidrogenado, behenato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, tristearina, tripalmitina, trimiristina y cualquier mezcla de los mismos.

En la práctica, y sin que esto constituya una limitación, se prefiere que el compuesto B se seleccione:

- o en el grupo de productos comercializados con las marcas siguientes: Dynasan®, Cutina®, Hydrobase®, Dub®, Castorwax®, Croduret®, Compritol®, Sterotex®, Lubritab®, Apifil®, Akofine®, Softtisan®, Hydrocote®, Livopol®, Super Hartolan®, MGLA®, Corona®, Protalan®, Akosoft®, Akosol®, Cremao®, Massupol®, Novata®, Suppocire®, Wecobee®, Witepsol®, Lanolin®, Incromega®, Estaram®, Suppoweiss®, Gelucire®, Precirol®, Emulcire®, Plurol diisostéarique®, Geleol®, Hydrine® y Monthyle® y sus mezclas;
- o así como en el grupo de aditivos cuyos códigos son los siguientes: E 901, E 907, E 903 y otras mezclas;
- o y, preferentemente en el grupo de productos comercializados con las marcas siguientes: Dynasan® P60, Dynasan® 114, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Cutina® HR, Hydrobase® 66-68, Dub® HPH, Compritol® 888, Sterotex® NF, Sterotex® K, Lubritab® y sus mezclas.

De acuerdo con otra característica interesante de la invención, el revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo poco soluble es, por ejemplo, el talco.

De acuerdo con otra característica notable y relevante de la preparación de microcápsulas, el principio activo se deposita sobre el núcleo con técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, la técnica de "revestimiento por pulverización" en lecho de aire fluidizado, granulación por vía húmeda, compactado, extrusión-esferonización....

Ventajosamente, el revestimiento de las microcápsulas puede comprender, además de los ingredientes esenciales A y B, otros ingredientes habituales y conocidos del experto en la materia, tales como, especialmente:

- o colorantes,
- o plastificantes como por ejemplo el sebacato de dibutilo,
- o compuestos hidrófilos, como por ejemplo celulosas y sus derivados o polivinilpirrolidona y sus derivados,
- o y sus mezclas.

Sin que esto sea limitativo y de acuerdo con una forma de realización aún más preferida, el revestimiento de las microcápsulas con liberación modificada del principio activo comprende una única película de revestimiento de material compuesto AB.

Desde el punto de vista cuantitativo, la monocapa de revestimiento puede representar, por ejemplo, como máximo un 40 %, preferentemente como máximo un 30 % en peso de las microcápsulas. Una tasa de revestimiento limitada de este tipo permite realizar formas de dosificación que contiene, cada una de ellas, una dosis elevada de principio activo, sin superar un tamaño excesivo con vistas a la deglución. El cumplimiento terapéutico y, por tanto, el éxito del

tratamiento, solo pueden mejorar.

El mecanismo de activación de la liberación del principio activo poco soluble sin variación del pH, al cabo de un tiempo predeterminado de residencia en el estómago, es resultado especialmente del control de la velocidad de hidratación de la microcápsulas y/o de la disolución de uno o varios componentes de las microcápsulas. Por ejemplo, y sin que esto constituya una limitación, la hidratación de la microcápsula se puede controlar:

- por la presencia, en las microcápsulas, de productos hidrófilos que permitan ajustar la presión osmótica o que puedan ocasionar un hinchamiento de las microcápsulas, o mediante la regulación de la permeabilidad al agua de la película de revestimiento;
- o mediante la creación de microporosidades en la película de revestimiento,
- o incluso mediante hidratación o disolución de un compuesto de la película de revestimiento.

Una de las ventajas determinantes de la forma farmacéutica microcapsular de liberación retardada y controlado de principio(s) activo(s) -por ejemplo, de principio(s) poco soluble(s)- de acuerdo con la invención, es hacer intervenir in vivo dos factores activadores de la liberación de(de los) principio(s) activo(s) -por ejemplo, de(de los) principio(s) poco soluble(s)- en el tracto gastrointestinal, es decir:

- la duración de la permanencia en el estómago: liberación "activada por el tiempo",
- la variación del pH: "liberación activada por el pH".

Estos dos factores activadores de la liberación de(de los) principio(s) activo(s) -por ejemplo, de principio(s) poco soluble(s) -se encuentran dispuestos en serie, de tal forma que proporcionan al sistema farmacéutico una elevada seguridad de uso. La liberación de(de los) principio(s) activo(s) -por ejemplo, de(de los) principio(s) poco soluble(s)- se garantiza, de este modo, después de un tiempo de latencia predeterminado, incluso si la variación del pH no interviene como activador. De esta forma se resuelven los problemas de variabilidad interindividual están. La eficacia terapéutica del medicamento que comprende un sistema farmacéutico de ese tipo queda garantizada respetando a la vez una cronobiología predeterminada y adaptada a los resultados terapéuticos buscados.

Además, para cualquier principio activo (por ejemplo, poco soluble) cuya ventana de absorción esté limitada a la parte superior del tracto gastrointestinal, es especialmente ventajoso que la forma de liberación retrasada además de prolongada y controlada esté formada por una pluralidad de microcápsulas. Efectivamente, para una forma farmacéutica de este tipo, la dosis de principio activo (por ejemplo, poco soluble) a administrar se reparte entre un número elevado de microcápsulas (normalmente 5000 - 50000) y tiene de hecho las ventajas intrínsecas siguientes:

- el tiempo de permanencia de las microcápsulas en la parte alta del tracto gastrointestinal se puede prolongar, lo que garantiza una mayor duración del paso del principio activo poco soluble por las ventanas de absorción y maximiza de esta forma la biodisponibilidad del principio activo poco soluble.
- La aplicación de una mezcla de microcápsulas que tienen perfiles de liberación retardada y controlada diferenciados, lo que permite realizar perfiles de liberación que tengan varias oleadas de liberación, o garantizando mediante la regulación adecuada de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmática del principio activo poco soluble constante.
- La variabilidad del vaciado gástrico es menor, ya que el vaciado se produce aquí para un número elevado de partículas y es estadísticamente más reproducible.
- Se evita la puesta en contacto de los tejidos con una dosis elevada de principio activo poco soluble: "*dose dumping*". Cada microcápsula contiene solamente una dosis muy reducida de principio activo poco soluble. Se evita de esta forma el riesgo de deterioro de los tejidos por una concentración local excesiva del principio activo poco soluble agresivo.
- Es posible presentar estas microcápsulas en forma de sobrecillo, cápsula o comprimido. En el caso en que la dosis de principio activo poco soluble sea elevada (500 mg o más), las formas monolíticas tienen dimensiones demasiado grandes para poderlas tragar con facilidad. Por tanto, es especialmente interesante disponer de una forma microparticulada que garantice la liberación retardada y controlada del principio activo (especialmente poco soluble) y que el experto en la materia pueda conformar como comprimidos agradables o sobrecillos.

El sistema farmacéutico multimicrocapsular de acuerdo con la invención permite garantizar de forma segura una liberación retardada y controlada del principio activo poco soluble en el tracto gastrointestinal, gracias a dos activadores, y eludir de esta forma la variabilidad inter e intra individual de las condiciones del vaciado gástrico, pero siendo a la vez económicamente viable y fácil de ingerir (optimización del cumplimiento terapéutico).

Otro objeto de la invención se refiere a un medicamento oral que comprende una pluralidad de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), estando al menos una parte de dichas microcápsulas individualmente compuestas por una micropartícula que incluye al menos un principio activo -especialmente, al menos un principio activo poco soluble- (excluido el carvedilol) revestida de al menos un revestimiento que permita la liberación modificada del(los) principio(s) activo(s), estando regulada dicha liberación por dos mecanismos de activación diferenciados, uno basado en una variación del pH y permitiendo el otro la liberación de(de los) principio(s) activo(s), al cabo de un tiempo predeterminado de residencia en el estómago, dicho revestimiento:

5 ▪ proporcionando análogamente a las microcápsulas un comportamiento de disolución *in vitro* realizado de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea, cuarta edición, denominado: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissolutest de tipo II realizado en condiciones SINK con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min), tal que:

- a pH constante de 1,4, el perfil de disolución conlleva una fase de latencia de duración igual o inferior a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas, y, más preferentemente aún comprendida entre 1 y 5 horas;
- 10 • al menos un 50 % en peso del (o de los) principio(s) activo(s) se liberan después de 16 horas a pH 1,4;
- el cambio de pH 1,4 a pH 7,0, da lugar a una fase de liberación que se inicia sin tiempo de latencia;

15 ▪ y comprendiendo un material compuesto que incluye al menos un polímero hidrófilo A que contiene grupos ionizados a pH neutro y al menos un compuesto hidrófobo B; caracterizándose dicho medicamento

- por que al menos una parte de dichas microcápsulas comprende al menos un auxiliar de liberación capaz de aumentar la permeabilidad del revestimiento que permite la liberación modificada del (de los) principio(s) activo(s),
- y por que la fracción en peso de(de los) principio(s) activo(s) liberados durante la fase de latencia es inferior o igual a un 15 % en peso por hora, preferentemente inferior o igual a un 10 % en peso por hora, y, más preferentemente aún inferior o igual a aproximadamente a un 5 % en peso por hora.

20

Se ha considerado por tanto de utilidad de acuerdo con la invención introducir en las microcápsulas uno varios auxiliares adecuados para aumentar la permeabilidad del revestimiento, de forma que se reduzca el tiempo de liberación, especialmente para los principios activos poco solubles.

25

Ventajosamente, el auxiliar de liberación está compuesto por al menos un agente de hinchamiento, tal como se ha definido anteriormente.

30 El medicamento de acuerdo con este objeto adicional de la invención, tiene también como particularidad que el revestimiento de las microcápsulas comprendidas en dicho medicamento proporciona a dichas microcápsulas un comportamiento de disolución *in vitro* (realizado de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea, cuarta edición, denominado: "Essai de la dissolution des formes orales solides": dissolutest de tipo II realizado en condiciones SINK con mantenimiento a 37 °C y agitación a 100 revoluciones/min), tal que al menos un 50 % en peso del (o de los) principio(s) activo(s) se liberan después de 16 horas a pH 1,4.

35

El hecho de que el medicamento de acuerdo con la invención esté compuesto de una pluralidad microunidades permite acceder a otra característica muy importante de la invención según la cual el medicamento comprende una mezcla de diferentes poblaciones de microunidades que contienen el(o los) principio(s) activo(s) (excluido del carvedilol), difiriendo estas poblaciones entre sí por sus perfiles de disolución *in vitro* respectivos, en al menos un valor de pH comprendido entre 1,4 y 7,4.

40

Esta característica muy importante permite obtener un aumento del tiempo de bioabsorción del(los) principio(s) activo(s) y, por tanto, durante el cual la concentración plasmática es superior a la concentración mínima eficaz de este principio activo.

45

De hecho, la mezcla de diferentes poblaciones de microunidades (por ejemplo, microcápsulas con liberación modificada de principio activo y, en su caso, de partículas de liberación inmediata de principio activo) proporciona una liberación preferencial del (o de los) principio(s) activo(s) en sitios diferentes del tracto gastrointestinal, en toda la extensión de la ventana de bioabsorción del (o de los) principio(s) activo(s) en el tracto gastrointestinal.

50

De acuerdo con una forma ventajosa de aplicación de esta característica de mezcla de diversas poblaciones de microunidades, el medicamento de acuerdo con la invención se caracteriza por que las microunidades son microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s) y, en su caso, de microunidades de liberación inmediata de principio(s) activo(s).

55

Ventajosamente, las poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s) difieren en sus correspondientes pH de activación.

60 Las poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s) pueden diferir no solamente por sus pH de activación respectivos, sino también por sus tiempos de activación respectivos, es decir, por sus pH y sus tiempos de activación respectivos.

De acuerdo con una forma preferida de aplicación de esta característica de mezcla de poblaciones, el medicamento comprende:

65

- i. al menos una población de microunidades que contienen el principio activo de liberación inmediata;

- ii. al menos una población P1 de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s); y
- iii. al menos una población P2 de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s);

y, por otra parte, los pH de activación respectivos de P1 y P2 difieren en al menos 0,5 unidades de pH, preferentemente al menos 0,8 unidades de pH, y, aún más preferentemente, en al menos 0,9 unidades de pH.

De acuerdo con una disposición preferida relativa a los pH de activación que diferencian las diferentes poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de (de los) principio(s) activo(s), dichos pH de activación respectivos están comprendidos entre 5 y 7.

De acuerdo con otra variante de la realización preferida que aplica esta característica de mezcla de poblaciones, el medicamento comprende:

- i. al menos una población de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata;
- ii. al menos una población P1' de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) formados por microcápsulas con liberación modificada del(de los) principio(s) activo(s), cuyo pH de activación es igual a 5,5; y
- iii. al menos una población P2' de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) formados por microcápsulas con liberación modificada del(de los) principio(s) activo(s), cuyo pH de activación es igual a 6,0 o 6,5.

El perfil de liberación (medido en un ensayo de liberación *in vitro* como se ha definido anteriormente) de las microcápsulas con liberación modificada aplicadas en las mezclas anteriormente citadas de diferentes poblaciones de microunidades (por ejemplo P1 y P2 o P1' y P2'), quizás, por ejemplo, como se indica a continuación:

- menos del 20 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan al cabo de 2 horas a pH = 1,4;
- al menos el 50 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan al cabo de 16 horas a pH = 1,4.

En el caso en que el medicamento de acuerdo con la invención comprenda al menos una población de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata, esta población se puede definir ventajosamente por su comportamiento en un ensayo de disolución *in vitro*, siendo dicho comportamiento tal que al menos el 80 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan en 1 hora a un pH comprendido entre 1,4 y 7,4.

De acuerdo con una característica ventajosa de la invención, la proporción de principio(s) activo(s) poco soluble(s) en las microunidades que contiene(n) principio(s) activo(s) (expresado como % en peso seco con respecto al peso total de las microunidades) está comprendida entre 5 y 80, preferentemente entre 10 y 70, y, más preferentemente aún entre 15 y 60.

Preferentemente, las microunidades que contienen el (los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata son micropartículas no recubiertas.

Sin que esto constituya una limitación, se debe resaltar simplemente que el medicamento de acuerdo con la invención es especialmente interesante porque se puede presentar en forma de una única dosis oral diaria, que comprende

- de 5000 a 500 000 microunidades que contienen el (los) principio(s) activo(s), o
- de 5000 a 500 000 microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s).

Esta pluralidad de microcápsulas ilustrada por los ejemplos numéricos anteriormente mencionados constituye una forma farmacéutica perfectamente bien tolerada por el organismo de los mamíferos.

Estas microcápsulas son incluso más interesantes porque su fabricación se realiza de forma simple y económica de acuerdo con técnicas bien conocidas del experto en la materia, por ejemplo, la técnica de revestimiento por pulverización en lecho de aire fluidizado, granulación por vía húmeda, compactado, extrusión-esferonización....

Para más detalles acerca de la preparación de dichas microcápsulas, especialmente en su realización con un núcleo neutro recubierto de al menos una capa de principio activo que comprende el (los) principio(s) activo(s) y al menos un revestimiento exterior que permita la liberación modificada del (de los) principio(s) activo(s), se hará referencia al contenido de la solicitud PCT WO- A-FR03/030878 cuyo contenido se ha integrado en la presente memoria por referencia.

El medicamento con formas farmacéuticas orales multimicroparticulares de acuerdo con la invención puede ser un comprimido, ventajosamente orodispersible, un polvo, una suspensión líquida o una cápsula que contiene las microcápsulas.

En otras palabras, este medicamento puede presentarse en forma de sobrecillo de polvo de microcápsulas,

suspensión líquida de microcápsulas, comprimido obtenido a partir de microcápsulas o cápsula que contiene microcápsulas.

5 Estos comprimidos, estas cápsulas, estos polvos, estas suspensiones pueden estar constituidas por mezclas de las diferentes poblaciones de microunidades y especialmente de microcápsulas de principio(s) activo(s) de acuerdo con la invención, asociando preferentemente a las mismas las microunidades o micro partículas de liberación inmediata de principio activo poco soluble (por ejemplo los gránulos).

10 Por otra parte, la invención se refiere al uso de microcápsulas con liberación modificada de (de los) principio(s) activo(s) tal como se ha definido y, en su caso, de las microunidades que comprenden el (los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata para la preparación de formas farmacéuticas orales microparticuladas, farmacéuticas o dietéticas, preferentemente en forma de comprimidos ventajosamente orodispersibles, polvos o cápsulas.

15 Además, la invención se refiere a microcápsulas tales como se han definido anteriormente tomadas por sí mismas.

Preferentemente, el (o los) principio(s) activo(s) se puede(n) seleccionar entre al menos una de las principales variedades de principios activos, siguientes, por ejemplo, antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodilatadores, antianginosos, antihipertensivos, vasoprotectores, estimuladores de la fecundidad, inductores e inhibidores de las contracciones uterinas, anticonceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrañosos, antidepresivos, antitusivos, antihistamínicos o antialérgicos, agentes que permiten luchar contra la insuficiencia cardíaca congestiva, alguna de pecho, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias cardíacas, infartos de miocardio, taquicardia refleja, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis, hipertensión asociada a la diabetes mellitus, hipertensión portal, vértigos, 20 abradicardia, hipotensión arterial, retención de agua debida a sodio, insuficiencia renal aguda, hipotensión ortostática y congestión cerebral, y sus mezclas.

Como ejemplos de los principios activos que pueden estar incluidos dentro del medicamento de acuerdo con la invención, se pueden citar los seleccionados entre el grupo de compuestos siguientes: ácido acetilsalicílico, 30 carbamazepina, pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, estradiol valerato, metoprolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, lansoprazol, metoclopramida, ácido aminosalicílico, ácido nalidíxico, amoxicilina, amoxicilina y clavulanato de potasio, ampicilina, ampicilina y sulbactamo, azitromicina, bacampicilina, carbenicilina-indanil-sodio (y otras sales de carbenicilina), capromicina, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefaceol, cefprozilo, cefadrina, cefamandol, cefonicida, ceforanida, cefuroxima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftaxidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, cefmetazol, cefotetano, ceftiofina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, clofazimina, cloxacilina, co- 40 triamoxazol, cicloserina, dicloxacilina, diritromicina, ertromicina (y sales de eritromicina tales como estolato, etilsuccinato, gluceptato, lactobionato, esterato), etambutol-HCl y otras sales, etionamida, fosfomicina, imipenem, isoniazida, levofloxacina, lomefloxacina, loracarbef, metilicina, metenammina, metronidazol, metoclopramida, mezlocilina, nafcilina, nitrofurantoina, norfloxacina, novobiocina, ofloxacina, oxacilina, penicilina V, sales de penicilina, complejos de penicilina, pentamidina, piperacilina, piperacilina y tazobactamo, esparfloxacina, sulfacina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametixol, sulfasalazina, sulfisoxazol, sulfapirizina, sulfadiazina, sulfinetoxazol, sulfapiridina, ticarcilina, ticarcilina y clavulanato de potasio, trimetoprima, trimetrexato, troleanomicina, vancomicina, verapamilo y sus mezclas.

De acuerdo con una realización particular pero no limitativa de la invención, el (o los) principio(s) activo(s) es (son) un (unos) principio(s) activo(s) poco soluble(s), por ejemplo, seleccionado(s) entre los principios activos que se han citado anteriormente (solos o mezclados entre sí).

Los principios activos también incluidos en la presente invención también pueden ser suplementos nutritivos y/o dietéticos o sus mezclas, como por ejemplo vitaminas, aminoácidos, antioxidantes u oligoelementos o sus mezclas.

55 Por último, la invención también se refiere a un método de tratamiento terapéutico, caracterizado por que consiste en una administración por vía oral, de acuerdo con una posología determinada, del medicamento de acuerdo con la invención tal como se ha definido anteriormente.

60 La invención se explicará mejor mediante los ejemplos que se indican a continuación, que se proporcionan solamente como ilustración para comprender mejor la invención y resaltar sus realizaciones y/o aplicaciones.

Ejemplos

65 **Descripción de las figuras:**

Figura 1: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 1.

Figura 2: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2.

5 Figura 3: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3.

Figura 4: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 4.

10 Figura 5: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 5 y comparación con los perfiles de liberación de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 1.

Figura 6: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 6 y comparación con los perfiles de liberación de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2.

15 Figura 7: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 7 y comparación con los perfiles de liberación de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3.

Figura 8: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con los ejemplos 8, 9 y 10 a pH 1,4.

20 Figura 9: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con los ejemplos 8, 9 y 10 medidos durante 2 h a pH 1,4 después a p 6,8.

Figura 10: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con los ejemplos 10, 11, 12 y 13 a pH 1,4.

Figura 11: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 14.

25 Figura 12: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 15.

Figura 13: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 16.

Figura 14: Perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas preparadas de acuerdo con el ejemplo 17.

Los ejemplos siguientes se refieren a los principios activos siguientes:

30

Principio activo	Solubilidad (g/l)
Espironolactona	0,02
Lansoprazol	0,05
Nitrofurantoína	0,3
Amoxicilina trihidrato	3,0
Aciclovir	10,0

Los ejemplos comparativos 1 (espironolactona), comparativo 2 (amoxicilina trihidrato), comparativo 3 (nitrofurantoína) y comparativo 4 (Carvedilol) ilustran formulaciones de liberación retardada y controlada del principio activo obtenidas de acuerdo con el documento WO-A-03/03878. Sin embargo, sería ventajoso conservar la fase de latencia aumentando a la vez la velocidad de liberación después de la fase de latencia para optimizar la biodisponibilidad y la eficacia del principio activo. Las microcápsulas de los ejemplos comparativos 1 a 4 no incluyen agente de hinchamiento.

35

Los ejemplos 5 (espironolactona), 6 (amoxicilina trihidrato) y 7 (nitrofurantoína) ilustras fórmulas de acuerdo con la invención.

40

Los ejemplos 8, 9 y 10 (aciclovir) muestran la influencia de la cantidad de agente de hinchamiento presente en las fórmulas sobre las cinéticas de liberación a pH 1,4.

45

Los ejemplos 11, 12 y 13 (aciclovir) ilustran una selección no exhaustiva de los agentes de hinchado que se pueden utilizar en las fórmulas de acuerdo con la invención.

El ejemplo 14 (aciclovir) ilustra la preparación de microcápsulas que asocian una etapa de granulación por vía húmeda y una etapa de revestimiento en lecho de aire fluidizado.

50

El ejemplo 15 (aciclovir) ilustra la preparación de microcápsulas que asocian una etapa de extrusión/esferonización y una etapa de revestimiento en lecho de aire fluidizado.

El ejemplo 16 (aciclovir) ilustra la preparación de microcápsulas que asocian una etapa de compactación y una etapa de revestimiento en lecho de aire fluidizado.

55

El ejemplo 17 (aciclovir) ilustra la preparación de un medicamento compuesto por una mezcla de diferentes tipos de microunidades.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de microcápsulas de espironolactona que no contienen agente de

hinchamiento

Etapa 1:

5 432 g de espirolactona y 48 g de hidroxipropilcelulosa de peso molecular bajo (Klucel® EF /Hercules) se dispersan en 1120 g de agua purificada. La suspensión se pulverizó sobre 720 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt GPCG1.

Etapa 2:

10 43,2 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 64,8 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 492 g de micropartículas preparadas anteriormente.

15 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH_2PO_4 / NaOH a pH 6,8

20 Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 1. Se constata que:

- a pH 1,4, la liberación del principio activo es lenta después del período de latencia de aproximadamente 2 horas;
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, la cinética de liberación se acelera, pero sigue siendo lenta (se necesitan aproximadamente 8 horas para liberar el 80 % del principio activo).

Las nuevas composiciones de acuerdo con la invención permiten acelerar los perfiles de liberación a pH 1,4 y a pH 6,8, conservando al mismo tiempo la fase de latencia a pH 1,4.

30 Ejemplo comparativo 2: Preparación de microcápsulas de amoxicilina trihidrato que no contienen agente de hinchamiento

Etapa 1:

35 1620 g de amoxicilina trihidrato y 180 g de hidroxipropilcelulosa de peso molecular bajo (Klucel® EF /Hercules) se dispersan en 4200 g de agua purificada. La suspensión se pulverizó sobre 200 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt GPCG1.

Etapa 2:

40 120 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 180 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Acrycoat® L100D (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente.

45 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH_2PO_4 / NaOH a pH 6,8

50 Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 2. Se constata que:

- a pH 1,4, la liberación del principio activo es lenta después del período de latencia de aproximadamente 4 horas;
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, la cinética de liberación es rápida, como se esperaba.

55 Las nuevas composiciones de acuerdo con la invención permiten optimizar los perfiles de liberación a pH 1,4 manteniendo una liberación rápida a pH 6,8 conservando al mismo tiempo una fase de latencia a pH 1,4.

60 Ejemplo comparativo 3: Preparación de microcápsulas de nitrofurantoína que no contienen agente de hinchamiento

Etapa 1:

65 640 g de amoxicilina trihidrato y 160 g de hidroxipropilcelulosa de peso molecular bajo (Klucel® EF /Hercules) se dispersan en 2400 g de agua purificada. La suspensión se pulverizó sobre 200 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt GPCG1.

Etapa 2:

5 40 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest), 5 g de sebacato de dibutilo (Morflex) y 55 g de ácido (polimetacrílico)(metilmetacrilato) Eudragit® L100 (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 900 g de micropartículas preparadas anteriormente.

10 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición, a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

15 Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 3. Se constata que:

- a pH 1,4, la liberación del principio activo es lenta después del período de latencia de aproximadamente 2 horas;
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, la cinética de liberación es rápida, como se esperaba.

20 Las nuevas composiciones de acuerdo con la invención permiten optimizar los perfiles de liberación a pH 1,4 manteniendo una liberación rápida a pH 6,8 conservando al mismo tiempo una fase de latencia a pH 1,4.

Ejemplo comparativo 4: Preparación de microcápsulas de Carvedilol fosfato que no contienen agente de hinchamiento

25 1120 g de Carvedilol fosfato y 280 g de Plasdone K29/32® (ISP) se dispersaron en 1120 g de agua purificada. La suspensión se pulverizó sobre 600 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt GPCG1.

30 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 150 g de Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- 35 - HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 4 anexa. Se constata que:

- 40 - a pH 1,4, la liberación del principio activo es lenta después del período de latencia de aproximadamente 2 horas;
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, la cinética de liberación se acelera, pero sigue siendo lenta (transcurridas 16 horas, solamente se ha liberado un 40 % del principio activo).

Ejemplo 5: Preparación de microcápsulas de espironolactona de acuerdo con la invención

45 Etapa 1:

50 216 g de espironolactona, 72 g de hidroxipropilcelulosa de peso molecular bajo (Klucel® EF /Hercules), 72 g de PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40 / BASF) y 360 g de crospovidona (Kollidon CL / BASF) se dispersaron en 1120 g de agua purificada. La suspensión se pulverizó sobre 720 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt GPCG1.

Etapa 2:

55 43,2 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 64,8 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 492 g de micropartículas preparadas anteriormente.

60 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición, a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

65 Los perfiles de disolución del ejemplo 5 y el ejemplo comparativo 1 se presentan se muestran en la Figura 4. Se constata que:

- a pH 1,4, se libera aproximadamente un 60 % del principio activo después de un periodo de latencia de aproximadamente 1,5 horas;
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, la cinética de liberación es rápida.

5

Ejemplo 6: Preparación de microcápsulas de amoxicilina trihidrato de acuerdo con la invención

Etapa 1:

10 630 g de amoxicilina trihidrato, 90 g de povidona (plasdone® K29/32 (ISP)) y 180 g de crospovidona (Polyplasdone® /ISP) se dispersaron en 2100 g de mezcla isopropanol/agua (70/30 m/m). La solución se pulverizó sobre 100 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG1.

Etapa 2:

15 120 g de aceite de algodón hidrogenado (Abitec) y 160 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Kollicoat®MAE 100P (BASF) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente.

20 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición, a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

25

Los perfiles de disolución del ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 2 se presentan se muestran en la Figura 6. Se constata que con la composición de acuerdo con la invención:

- la liberación del principio activo a pH 1,4 a se ha acelerado (garantizando la activación del sistema al cabo de un tiempo dado y la liberación de una cantidad suficiente de principio activo). Esta liberación se efectúa en momentos compatibles con los tiempos de absorción de los principios activos en el organismo);
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, se mantiene una cinética de liberación rápida.

30

Ejemplo 7: Preparación de microcápsulas de nitrofurantoína de acuerdo con la invención

35

Etapa 1:

40 400 g de nitrofurantoína, 200 g de povidona (plasdone® K29/32 /ISP), 50 g de PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (BASF) y 350 g de crospovidona (Polyplasdone® /ISP) se suspendieron en 2500 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 1000 g de microesferas neutras (Asahi-Kasei) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG1.

Etapa 2:

45 120 g de aceite de algodón hidrogenado (Abitec) y 160 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Acrycoat® L100D (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente.

50 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

50

Los perfiles de disolución del ejemplo 7 y el ejemplo comparativo 3 se presentan se muestran en la Figura 7. Se constata que con la composición de acuerdo con la invención:

55

- la liberación del principio activo a pH 1,4 a se ha acelerado (garantizando la activación del sistema al cabo de un tiempo dado y la liberación de una cantidad suficiente de principio activo). Esta liberación se efectúa en momentos compatibles con los tiempos de absorción de los principios activos en el organismo);
- durante el cambio de pH 1,4 a pH 6,8, se mantiene una cinética de liberación rápida.

60

Ejemplo comparativo 8: Preparación de microcápsulas de aciclovir que no contienen agente de hinchamiento

65 Etapa 1:

75 g de Aciclovir y 75 g de Povidona (Plasdone® K29/32 / ISP) se disolvieron en 833 g de isopropanol. La solución se pulverizó sobre 850 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG3.

Etapa 2:

5 93.3 g de aceite de soja hidrogenado (Abitec) y 140 g de ácido (polimetacrílico)(metilmetacrilato) Eudragit® L100 (Rohm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente.

10 **Ejemplo 9: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen poca cantidad de agente de hinchamiento (crospovidone®)**

Etapa 1:

15 375 g de aciclovir, 50 g de hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular (Klucel® EF (Hercules) y 75 g de crospovidona (Polyplasdone® /ISP) se suspendieron en 1200 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 500 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG3.

Etapa 2:

20 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 150 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en etanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

25 **Ejemplo 10: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen una cantidad más elevada de agente de hinchamiento (crospovidone®)**

Etapa 1:

30 300 g de aciclovir, 50 g de hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular Klucel® EF (Hercules) y 150 g de crospovidona (Polyplasdone® /ISP) se suspendieron en 1200 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 500 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG3.

Etapa 2:

35 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest) y 150 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en etanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

40 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa de los ejemplos comparativos 8, 9 y 10, se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- 45 - HCl a pH 1,4
- HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

Los perfiles de disolución de los ejemplos 8, 9 y 10 se muestran en las Figuras 8 y 9. Se constata que:

- 50 - se pueden conseguir una amplia gama de cinéticas a pH 1,4 en función de la cantidad de agente de hinchamiento incorporado a la formulación;
- La liberación a pH 6,8 sigue siendo rápida independientemente de la composición considerada.

55 **Ejemplo 11: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (Croscarmelosa de sodio)**

Etapa 1:

60 300 g de aciclovir, 50 g de hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular Klucel® EF (Hercules) y 150 g de croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Suolo® /FMC) se suspendieron en 1200 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 500 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG1.

Etapa 2:

65 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest), y 100 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) se disolvieron en caliente en etanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

Ejemplo 12: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (hidroxipropilmetilcelulosa)

5 Etapa 1:

300 g de aciclovir, 50 g de hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular Klucel® EF (Hercules) y 150 g de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 615/ Shin-Etsu) se suspendieron en 1200 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 500 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG1.

10 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest), 100 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) y 50 g de ácido poli(metacrílico)(metilmetacrilato) Eudragit® S100 (Rohm) se disolvieron en caliente en etanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

15 Ejemplo 13: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (povidona de peso molecular PM 1000000 g/mol)

Etapa 1:

20 350 g de aciclovir, 50 g de hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular (Klucel® EF (Hercules) y 100 g de povidona de alto peso molecular (Kollidon®90 (BASF) se suspendieron en 1200 g de agua purificada. La solución se pulverizó sobre 500 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un revestidor por pulverización Glatt® GPCG1.

Etapa 2:

25 100 g de aceite de algodón hidrogenado (Penwest), 50 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100-55 (Rohm) y 100 de ácido poli(metacrílico)(metilmetacrilato) Eudragit® S100 (Rohm) se disolvieron en caliente en etanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

30 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa de los ejemplos 10, 11, 12 y 13 se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm a pH 1,4.

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 10.

35 Ejemplo 14: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (granulación + revestimiento por pulverización)

Etapa 1:

40 700 g de aciclovir, 50 g de povidona (Plasdone® /ISP) y 250 g de crospovidona (Polyplasdone®/ ISP) se mezclaron previamente en seco en un granulador de laboratorio (Lodige) durante 5 minutos. Esta mezcla pulverulenta se granuló seguidamente con agua (200 g). Los gránulos se secaron a 40 °C en una estufa ventilada, posteriormente se calibraron en un tamiz de 500 µm. Se seleccionó por tamizado la fracción 200-500 µm.

45 Etapa 2:

100 g de aceite de palma hidrogenado (Huls), 100 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100D (Rohm) y 50 g de ácido poli(metacrílico)(metacrilato) Acrycoat® S100 (NP Pharm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

50 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa del Ejemplo 13 se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea Europea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- 55
- HCl a pH 1,4
 - HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 11.

60 Ejemplo 15: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (extrusión/esferonización + revestimiento por pulverización)

Etapa 1:

65 700 g de aciclovir, 50 g de Povidona (Plasdone® /ISP) y 250 g de Crospovidona (Kollidon ®CL / BASF) se mezclaron previamente con 150 g de agua en un mezclador de laboratorio (Kitchen-Aid) durante 5 minutos. Esta

mezcla pastosa se extruyó mediante una rejilla de 0,5 mm con una extrusora 20 (Caleva). Los filamentos obtenidos se esferonizaron a continuación en un esferonizador 250 (Caleva). Las partículas obtenidas se secaron a 40 °C en un lecho de aire fluidificado. Se seleccionó por tamizado la fracción 300-700 µm.

5 Etapa 2:

100 g de aceite de palma hidrogenado (Huls), 100 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100D y 50 g de ácido poli(metacrílico)(metacrilato) Acrycoat® S100 (NP Pharm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

10 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa del Ejemplo 14 se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- 15
- HCl a pH 1,4
 - HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6,8

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 12.

20 **Ejemplo 16: Preparación de microcápsulas de aciclovir que contienen un agente de hinchamiento (compactación + revestimiento por pulverización)**

Etapa 1:

25 590 g de aciclovir, 10 g de estearato de magnesio y 400 g de crospovidona se mezclaron con un mezclador de laboratorio (tipo Kitchen-Aid) durante 5 minutos. Esta mezcla se compacta a continuación mediante un compactador de laboratorio Alexanderwerk WP120. El producto obtenido se granuló a continuación mediante un granulador oscilante Erweka provisto de una rejilla de 500 µm. Se seleccionó por tamizado la fracción 100-500 µm de producto obtenido.

30 Etapa 2:

100 g de aceite de palma hidrogenado (Huls), 100 g de ácido poli(metacrílico)(etilacrilato) Eudragit® L100D (Rohm) y 50 g de ácido poli(metacrílico)(metacrilato) Acrycoat® S100 (NP Pharm) se disolvieron en caliente en isopropanol. La solución se pulverizó sobre 750 g de micropartículas preparadas anteriormente.

35 Las microcápsulas obtenidas como resultado de la segunda etapa del Ejemplo 14 se sometieron a ensayo en un equipo dissolutest de tipo II según la Farmacopea 4ª edición a 37°C y con una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

- 40
- HCl a pH 1,4
 - HCl a pH 1,4 durante 2 horas, después medio tampón KH₂PO₄ / NaOH a pH 6, 8

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 13.

45 **Ejemplo 17: Mezcla de microunidades con diferentes perfiles de liberación**

Se preparan diferentes microunidades de aciclovir en las que:

- 50
- 25 % en peso del aciclovir está presente en la forma de microunidades de liberación inmediata tal como se obtiene como resultado de la primera etapa del ejemplo 12,
 - 25 % del aciclovir está presente en la forma de microunidades de liberación retardada tal como se obtiene como resultado de la segunda etapa del ejemplo 10, y
 - 50 % del aciclovir está presente en la forma de microcápsulas con liberación retardada tal como se obtiene como resultado de la segunda etapa del ejemplo 12.
- 55

Las microcápsulas del ejemplo n.º 10 empiezan a liberar rápidamente su contenido más allá de pH > 5,5 (utilización de Eudragit® L100-55).

60 Las microcápsulas del ejemplo n.º 12 empiezan a liberar rápidamente su contenido más allá de pH > 6.5 (utilización de Eudragit® L100-55 al 67 % y de Eudragit® S100 al 33 %).

Los perfiles presentados en la Figura 14 muestran que se obtienen diferentes fases de liberación, lo que optimiza la liberación de un principio activo ante su ventana de absorción.

65

REIVINDICACIONES

1. Medicamento oral que comprende una pluralidad de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), estando al menos una parte de dichas microcápsulas individualmente compuestas por una micropartícula que incluye al menos un principio activo, especialmente, al menos un principio activo poco soluble, excluido el carvedilol, revestida de al menos un revestimiento que permita la liberación modificada del(los) principio(s) activo(s), estando regulada dicha liberación por dos mecanismos de activación diferenciados, uno basado en una variación del pH y permitiendo el otro la liberación de(de los) principio(s) activo(s), al cabo de un tiempo predeterminado de residencia en el estómago,
 5 proporcionando dicho revestimiento igualmente a las microcápsulas un comportamiento de disolución *in vitro* tal que:

- a pH constante de 1,4, el perfil de disolución conlleva una fase de latencia de duración igual o inferior a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas, y, más preferentemente aún comprendida entre 1 y 5 horas;
- el cambio de pH 1,4 a pH 7,0 da lugar a una fase de liberación que se inicia sin tiempo de latencia;

caracterizado

- **por que** al menos una parte de dichas microcápsulas comprende al menos un agente de hinchamiento,
 - y **por que** la fracción en peso del(o de los) principio(s) activo(s) liberados durante la fase de latencia es inferior o igual al 15 % en peso por hora, preferentemente inferior o igual al 10 % en peso por hora, y, más preferentemente aún inferior o igual a aproximadamente al 5 % en peso por hora.

2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento comprende al menos un compuesto, farmacéuticamente aceptable, hidrófilo y que muestra una tasa de hinchamiento en agua a 25°C superior o igual al 10 % en peso, preferentemente superior o igual al 15 % en peso y más preferentemente aún superior o igual al 20 %.

3. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento se selecciona entre los que permiten a las microcápsulas liberar al menos un 50 % en peso del principio activo después de 16 horas a pH 1,4, en un ensayo de disolución *in vitro*.

4. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento está en forma de micropartículas, con un diámetro promedio comprendido entre 5 y 200 µm y, preferentemente, entre 10 y 50 µm.

5. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la concentración (Cd) de agente de hinchamiento está comprendida entre un 3 % y un 40 % en peso con respecto al peso total de las microcápsulas, preferentemente entre un 4 % y un 30 % y más preferentemente aún entre un 5 % y un 25 %.

6. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento se selecciona entre el grupo de productos siguientes:

- o polivinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, poliplasdon o crosprovidona),
- o carboxialquilcelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada),
- o así como polímeros hidrófilos de peso molecular elevado (superior o igual a 100.000 D) tales como:
 - polivinilpirrolidonas,
 - polióxidos de alquileo (por ejemplo, polióxido de etileno o polióxido de propileno,
 - (hidroxi)(alquil) celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
 - carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa),
 - celulosas (en polvo o microcristalina),
 - almidones modificados (por ejemplo, con glicolato de sodio),
 - almidones naturales (por ejemplo, de maíz, de trigo o de patata),
 - alginato de sodio,
 - poliacrilina de potasio,
 - y sus mezclas.

7. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende al menos un agente humectante, preferentemente seleccionado entre el grupo de productos siguientes:

- o tensioactivos aniónicos, preferentemente del subgrupo de sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos, siendo preferidos los ácidos esteárico y/u oleico,
- o tensioactivos no iónicos, preferentemente del subgrupo siguiente:
 - aceites polioxietilenados, preferentemente, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
 - copolímeros de polióxido de etileno-polióxido de propileno,

- 5
- ésteres de sorbitán polioxietileno,
 - derivados de aceite de ricino polioxietileno,
 - estearatos, preferentemente de calcio, magnesio, aluminio o cinc,
 - esterarilfumaratos, preferentemente de sodio,
 - behenato de glicerol,
 - y sus mezclas.
- 10
8. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento está incluido en la micropartícula de principio activo.
- 15
9. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el agente humectante está incluido en la micropartícula de principio activo.
- 20
10. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las microcápsulas de principio(s) activo(s) que comprende son adecuadas para liberar al menos un 80 % en peso de (de los) principio(s) activo(s) después de 12 horas a pH= 7,0, en un ensayo de disolución *in vitro*.
- 25
11. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** al menos una parte de dichas microcápsulas con liberación modificada del principio activo incluye:
- un núcleo neutro,
 - al menos una capa activa que comprende el (o los) principio(s) activo(s) y que rodea el núcleo neutro, y
 - al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo.
- 30
12. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que:**
- el revestimiento que permite la liberación modificada de(de los) principio(s) activo(s) comprende un material compuesto
 - que incluye:
 - al menos un polímero hidrófilo A que tiene grupos ionizados a pH neutro,
 - al menos un compuesto hidrófobo B;
 - que representa una fracción másica (% en peso con respecto al peso total de las microcápsulas) inferior o igual al 40%;
 - las microcápsulas tienen un diámetro promedio inferior a 2000 µm.
- 35
- 40
13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado por que** el material compuesto AB del revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo poco soluble es tal que:
- la relación ponderal B/A está comprendida entre 0,2 y 1,5, preferentemente entre 0,5 y 1,0,
 - y el compuesto B hidrófobo se selecciona entre los productos cristalizados en estado sólido y que tienen una temperatura de fusión TfB superior o igual a 40°C, preferentemente TfB superior o igual a 50°C, y aún más preferentemente entre 40°C y 90°C.
- 45
- 50
14. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizado por que** el polímero hidrófilo A se selecciona entre: copolímeros de ácido (met)acrílico y éster alquílico del ácido (met)acrílico y sus mezclas; derivados de celulosa, preferentemente acetatos de celulosa, ftalatos de celulosa, succinatos de celulosa y sus mezclas, y, más preferentemente aún ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatos de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.
- 55
15. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizado por que** el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes: aceites vegetales hidrogenados, ceras vegetales, cera amarilla, cera blanca, cera microcristalina, lanolina, materia grasa láctea anhidra, materia grasa dura o materia grasa útil como base de supositorios, macroglicéridos láuricos, alcohol cetílico, diisoestearato de poliglicerol, monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y al menos un ácido graso, mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y al menos un ácido graso, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de dietilenglicol, y sus mezclas.
- 60
- 65
16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por que** el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes: aceite hidrogenado de semillas de algodón, aceite hidrogenado de semillas de soja, aceite de palma hidrogenado, behenato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, triestearina, tripalmitina, trimiristina, Omega 3 y cualquier mezcla de los mismos.

17. Medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado por que** el revestimiento de las microcápsulas con liberación modificada del principio activo comprende una única película de revestimiento de material compuesto AB.

5 18. Medicamento oral que comprende una pluralidad de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), estando al menos una parte de dichas microcápsulas individualmente compuestas por una micropartícula que incluye al menos un principio activo, especialmente, al menos un principio activo poco soluble, excluido el carvedilol, revestida de al menos un revestimiento que permita la liberación modificada del(los) principio(s) activo(s), estando regulada dicha liberación por dos mecanismos de activación diferenciados, uno basado en una variación del
10 pH y permitiendo el otro la liberación de(de los) principio(s) activo(s), al cabo de un tiempo predeterminado de residencia en el estómago, dicho revestimiento:

15 ○ proporcionando igualmente a las microcápsulas un comportamiento de disolución *in vitro* tal que:

- a pH constante de 1,4, el perfil de disolución conlleva una fase de latencia de duración igual o inferior a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas, y, más preferentemente aún comprendida entre 1 y 5 horas;
- el cambio de pH 1,4 a pH 7,0, da lugar a una fase de liberación que se inicia sin tiempo de latencia;

20 ○ y comprendiendo un material compuesto que incluye al menos un polímero hidrófilo A que contiene grupos ionizados a pH neutro y al menos un compuesto hidrófobo B;

caracterizado por que al menos una parte de dichas microcápsulas comprende al menos un auxiliar de liberación capaz de aumentar la permeabilidad del revestimiento que permite la liberación modificada del(de los) principio(s) activo(s), y **por que** la fracción en peso del(o de los) principio(s) activo(s) liberados durante la fase de latencia es inferior o igual al 15 % en peso por hora, preferentemente inferior o igual a un 10 % en peso por hora, y, más preferentemente aún inferior o igual a aproximadamente a un 5 % en peso por hora.

25 19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado por que** el auxiliar de liberación está compuesto por al menos un agente de hinchamiento.

30 20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, **caracterizado por que** el revestimiento de las microcápsulas les proporciona un comportamiento de disolución *in vitro* tal que al menos un 50 % en peso del(o de los) principio(s) activo(s) se liberan después de 16 horas a pH 1,4.

35 21. Medicamento, en particular aunque no de forma limitativa, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado por que** comprende una mezcla de diferentes poblaciones de microunidades que contienen el(o los) principio(s) activo(s) excluido del carvedilol, difiriendo estas poblaciones entre sí por sus perfiles de disolución *in vitro* respectivos, en al menos un valor de pH comprendido entre 1,4 y 7,4.

40 22. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 20 y al menos una de las otras reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las microunidades son microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s) y, en su caso, de microunidades de liberación inmediata de principio(s) activo(s).

45 23. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado por que** las poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de principio activo difieren en sus correspondientes pH de activación.

50 24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado por que** las poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de principio activo difieren en sus correspondientes tiempos de activación.

25. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado por que** comprende:

- i. al menos una población de microunidades que contienen el principio activo de liberación inmediata;
- ii. al menos una población P1 de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), y
- iii. al menos una población P2 de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s);

y **por que** los pH de activación respectivos de P1 y P2 difieren en al menos 0,5 unidades de pH, preferentemente al menos 0,8 unidades de pH, y, aún más preferentemente, en al menos 0,9 unidades de pH.

60 26. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado por que** los pH de activación respectivos de las diferentes poblaciones de microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s), están comprendidos entre 5 y 7.

65 27. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado por que** comprende:

- i. al menos una población de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata.
- ii. al menos una población P1' de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) formados por microcápsulas con liberación modificada del(de los) principio(s) activo(s), cuyo pH de activación es igual a 5,5, y
- iii. al menos una población P2' de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) formados por microcápsulas con liberación modificada del(de los) principio(s) activo(s), cuyo pH de activación es igual a 6,0 o 6,5.

28. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 21 a 27, **caracterizado por que** el perfil de liberación, medido en un ensayo de liberación *in vitro* es como se define a continuación:

- o menos del 20 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan al cabo de 2 horas a pH = 1,4;
- o al menos el 50 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan al cabo de 16 horas a pH = 1,4.

29. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 21 a 28, **caracterizado por que** comprende al menos una población de microunidades que contienen el(los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata, cuyo comportamiento en un ensayo de disolución *in vitro* es tal que al menos el 80 % del (de los) principio(s) activo(s) se liberan en 1 hora a cualquier pH comprendido entre 1,4 y 7,4.

30. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 21 a 29, **caracterizado por que** la proporción de principio(s) activo(s) poco soluble(s) en las microunidades que contiene(n) principio(s) activo(s) (expresado como % en peso seco con respecto al peso total de las microunidades) está comprendida entre 5 y 80, preferentemente entre 10 y 70, y, más preferentemente aún entre 15 y 60.

31. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 21 a 30, **caracterizado por que** las microunidades que contienen el (o los) principio(s) activo(s) de liberación inmediata son micropartículas no recubiertas.

32. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se presenta en forma de dosis única oral diaria que comprende de 5000 a 500000 microcápsulas con liberación modificada de principio(s) activo(s).

33. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se presenta en forma de sobrecillo de polvo de microcápsulas, de suspensión líquida de microcápsulas, de comprimido obtenido a partir de microcápsulas, o de cápsula que contiene microcápsulas.

34. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el (o los) principio(s) activo(s) se puede(n) seleccionar entre al menos una de las principales variedades de principios activos, siguientes, por ejemplo, antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodilatadores, antianginosos, antihipertensivos, vasoprotectores, estimuladores de la fecundidad, inductores e inhibidores de las contracciones uterinas, anticonceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrañosos, antidepresivos, antitusivos, antihistamínicos o antialérgicos, agentes que permiten luchar contra la insuficiencia cardíaca congestiva, alguna de pecho, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias cardíacas, infartos de miocardio, taquicardia refleja, enfermedad cardíaca isquémica, ateromatosis, hipertensión asociada a la diabetes mellitus, hipertensión portal, vértigos, abradicardia, hipotensión arterial, retención de agua debida a sodio, insuficiencia renal aguda, hipotensión ortostática y congestión cerebral, y sus mezclas.

35. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el (o los) principio(s) activo(s) se selecciona(n) entre el grupo de productos que comprenden: ácido salicílico, carbamazepina, pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, estradiol valerato, metoprolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nifedipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, foscarnivir, espirolactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, lansoprazol, metoclopramida, ácido aminosalicílico, ácido nalidixico, amoxicilina, amoxicilina y clavulanato de potasio, ampicilina, ampicilina y sulbactamo, azitromicina, bacampicilina, carbenicilina-indanil-sodio (y otras sales de carbenicilina), capromicina, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefepirina, cefaclor, cefprozilo, cefadrina, cefamandol, cefonicida, ceforanida, cefuroxima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefepodoxima, ceftaxidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, cefmetazol, cefotetano, cefoxitina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, clofazimina, cloxacilina, co-triamoxazol, cicloserina, dicloxacilina, diritromicina, ertromicina (y sales de eritromicina tales como estolato, etilsuccinato, gluceptato, lactobionato, esterato), etambutol-HCl y otras sales, etionamida, fosfomicina, imipenem, isoniazida, levofloxacina, lomefloxacina, loracarbef, metilicina, metenamina, metronidazol, metoclopramida, mezlocilina, nafcilina, nitrofurantoína, norfloxacina, novobiocina, ofloxacina, oxacilina, penicilina V, sales de penicilina, complejos de penicilina, pentamidina, piperacilina, piperacilina y tazobactamo, esparfloxacina, sulfacetina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametixol, sulfasalazina, sulfisoxazol, sulfapirizina, sulfadiazina, sulfmetoxazol, sulfapiridina, ticarcilina, ticarcilina y clavulanato de potasio, trimetoprima, trimetrexato, troleanomicina, vancomicina, verapamilo y sus mezclas.

36. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el (o los) principio(s) activo(s) es (son) un (unos) principio(s) activo(s) poco soluble(s).

37. Microcápsulas tales como las que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5

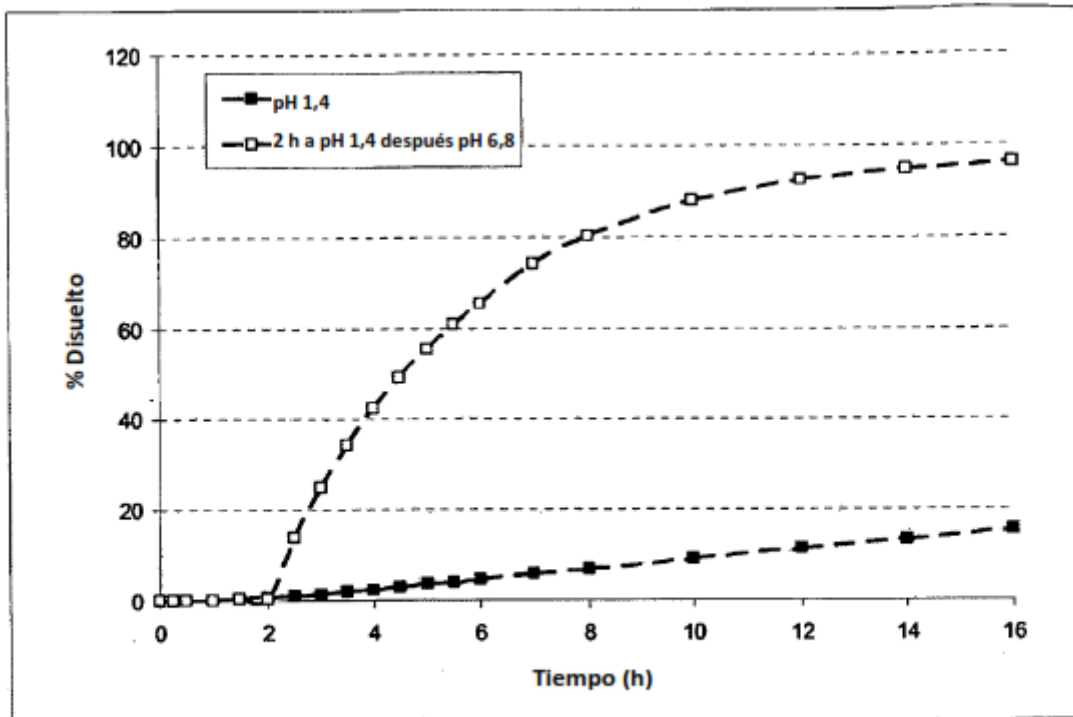


FIG. 1

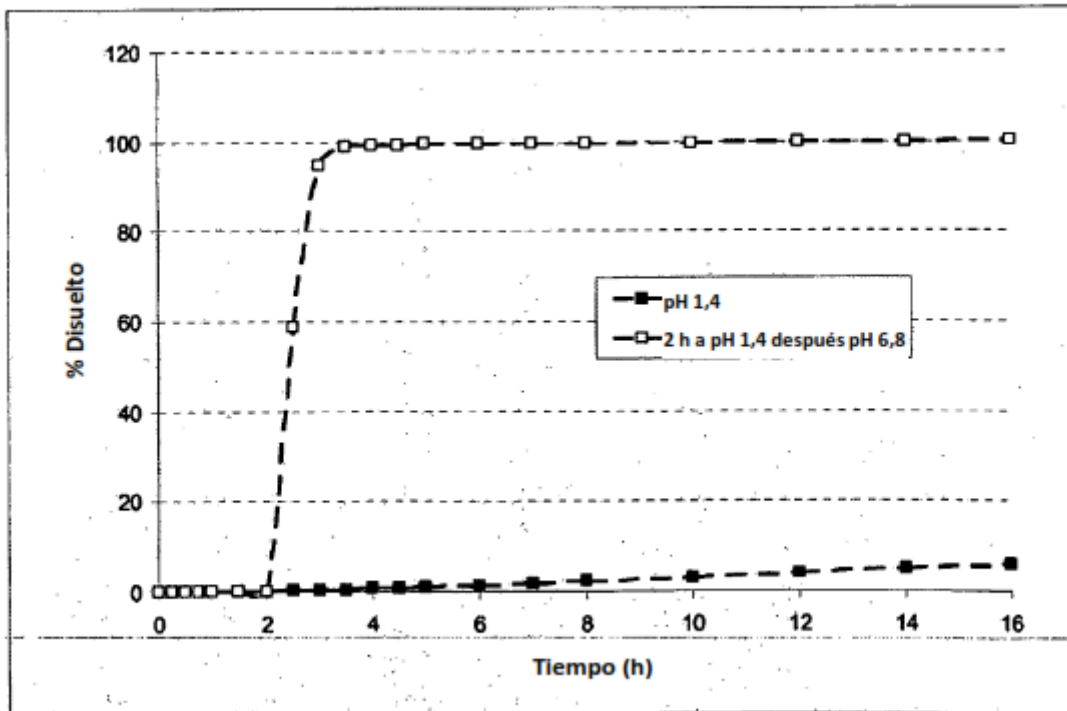


FIG. 2

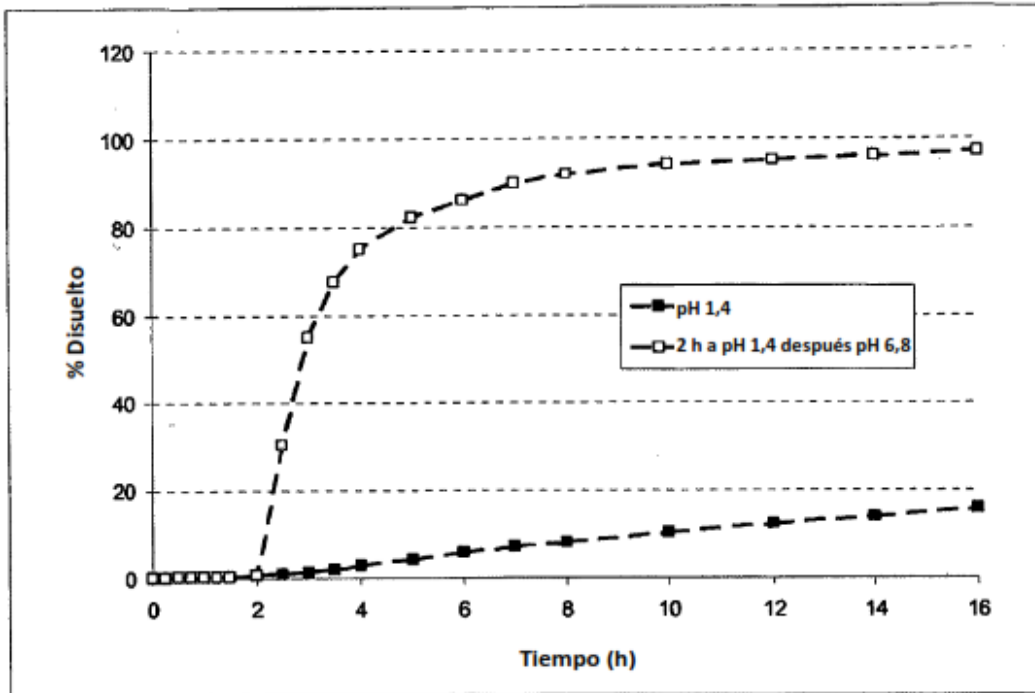


FIG. 3

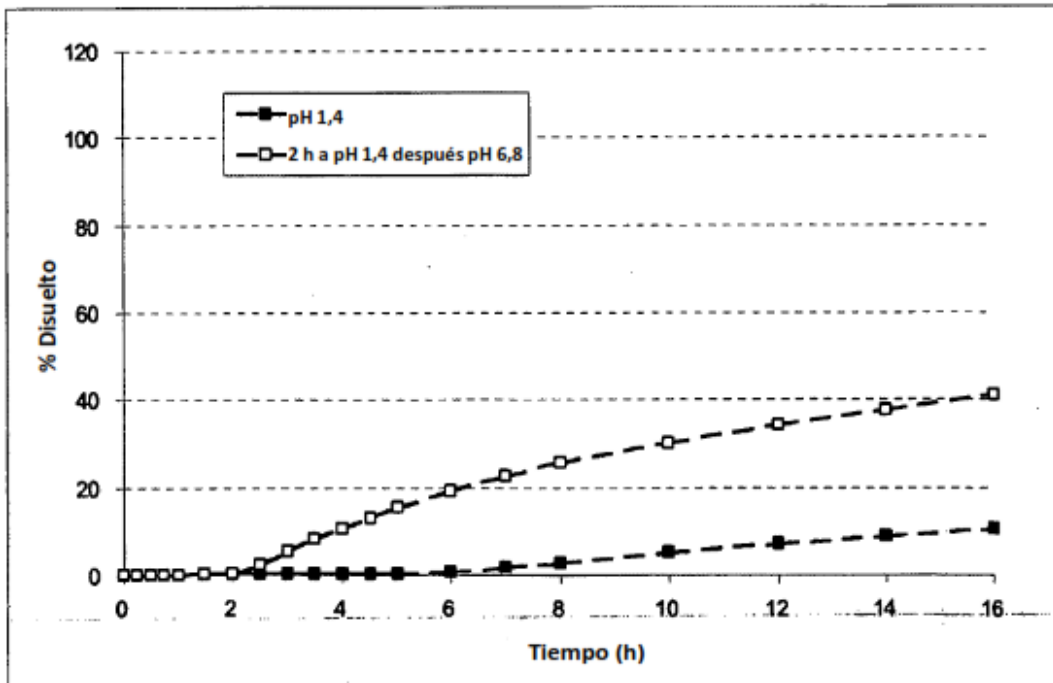


FIG. 4

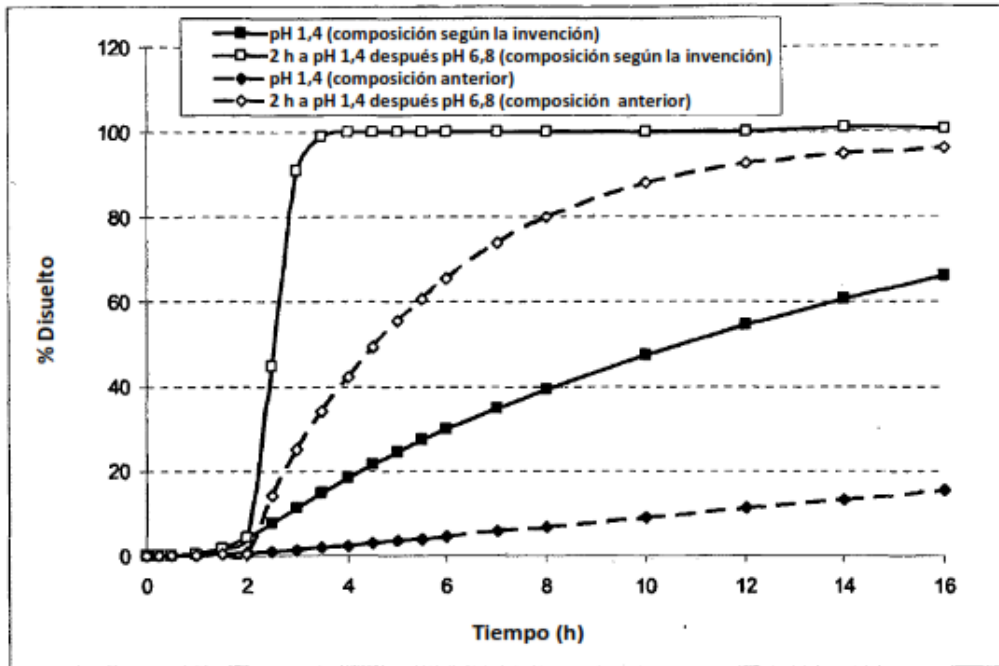


FIG. 5

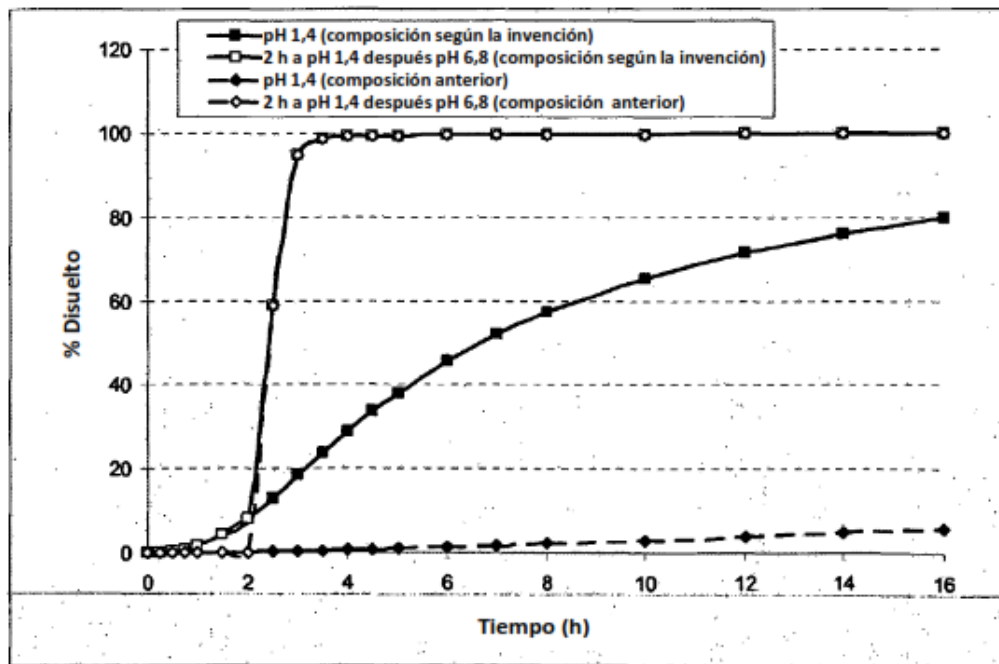


FIG. 6

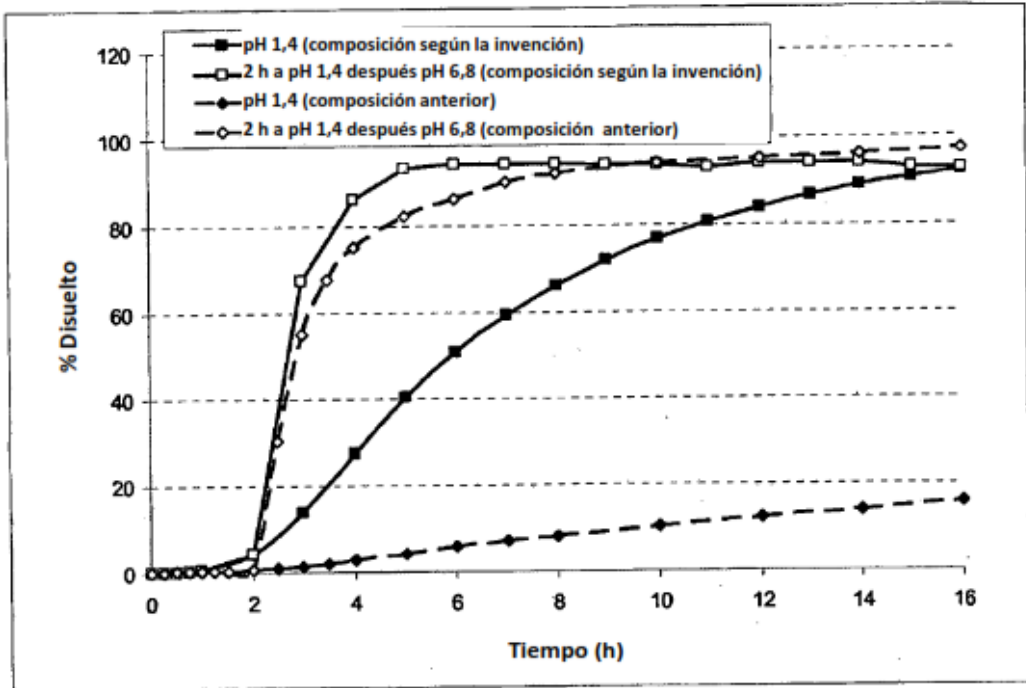


FIG. 7

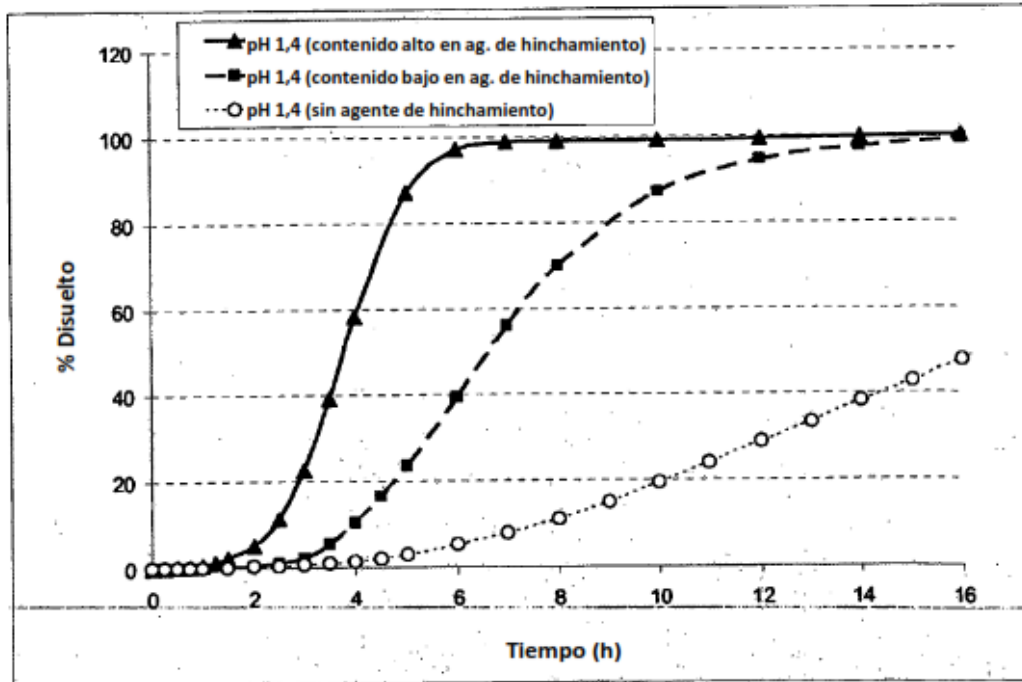


FIG. 8

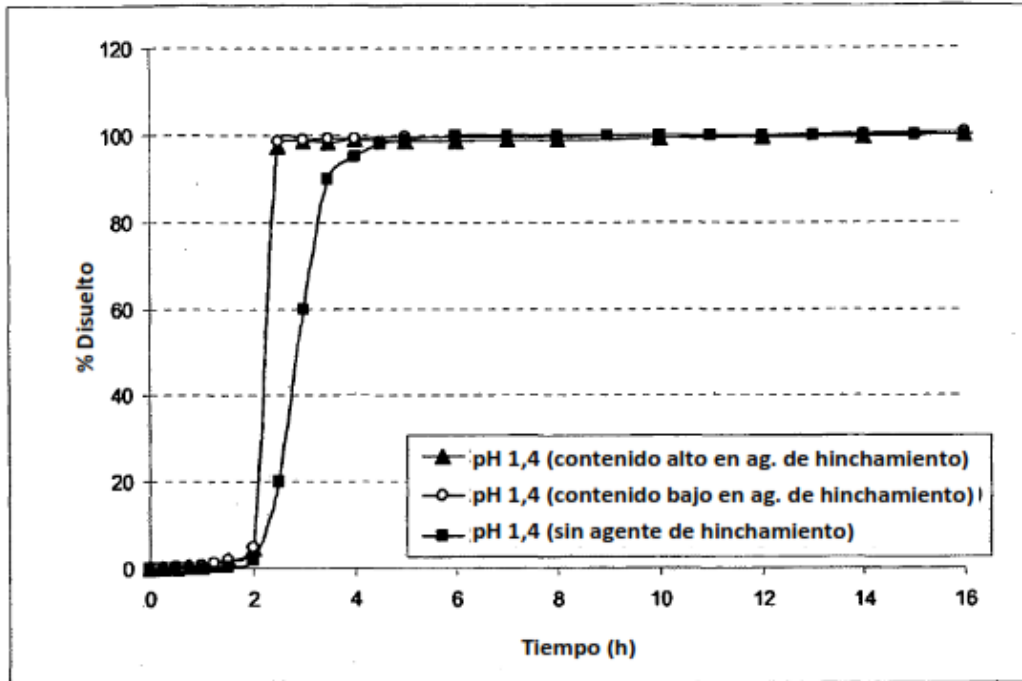


FIG. 9

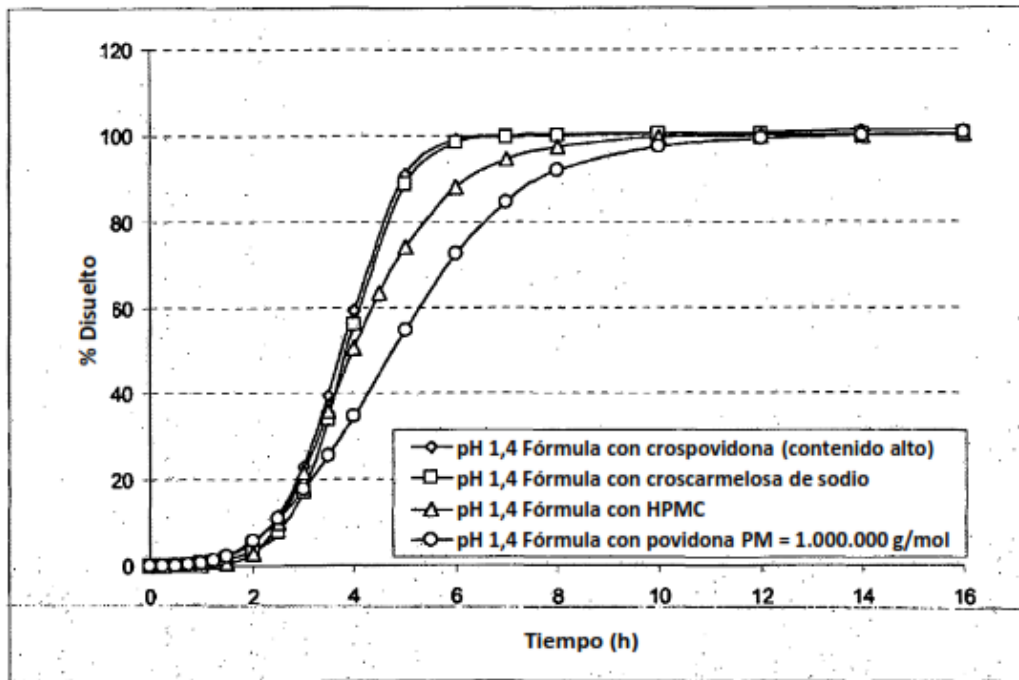


FIG. 10

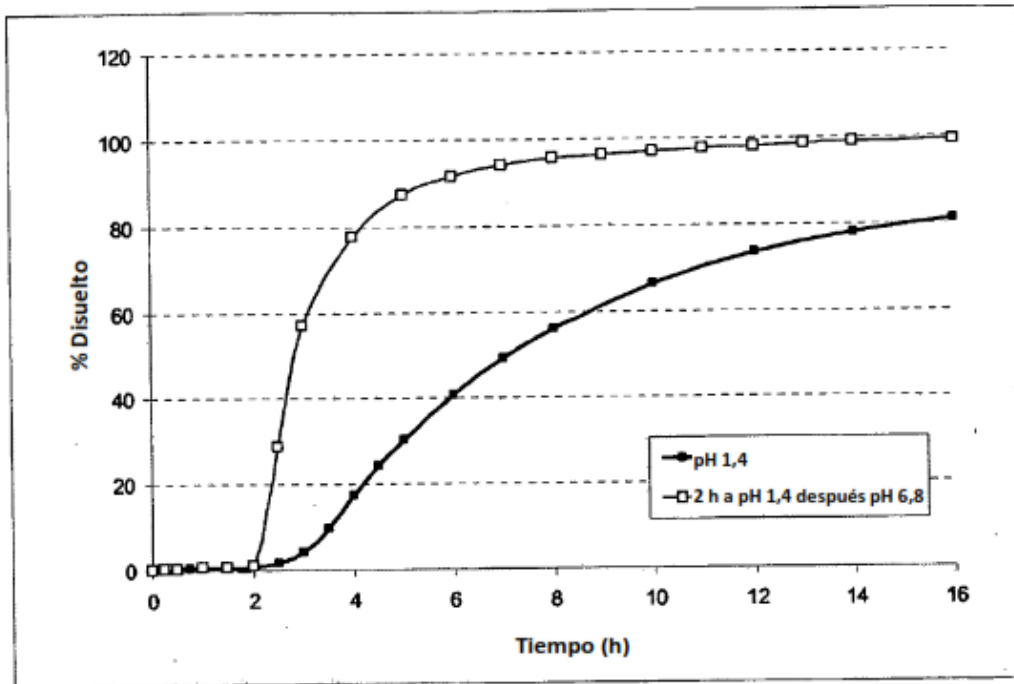


FIG. 11

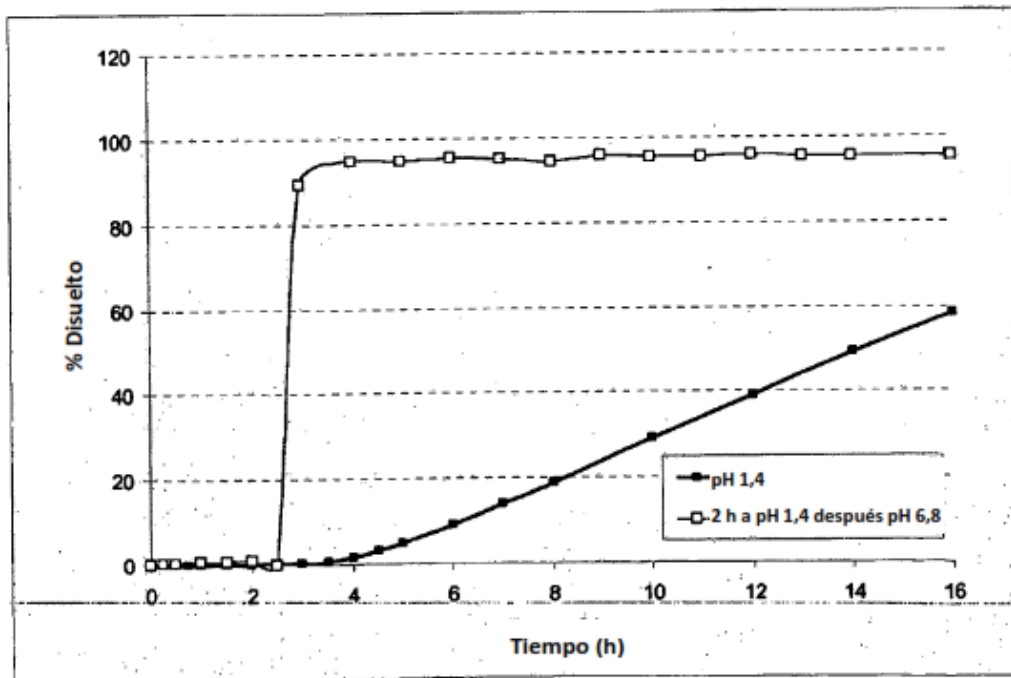


FIG. 12

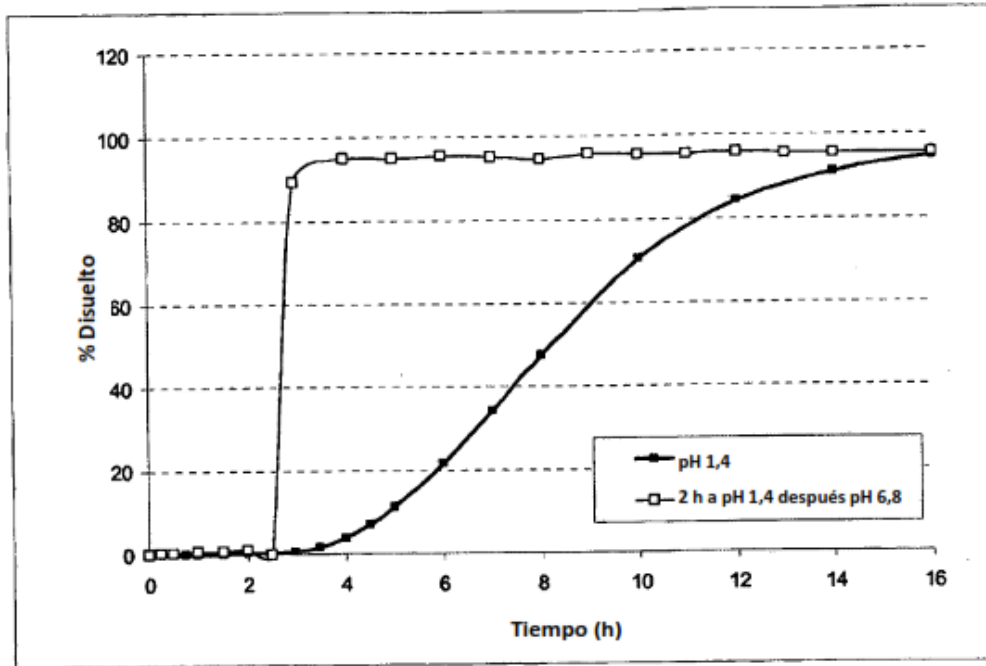


FIG. 13

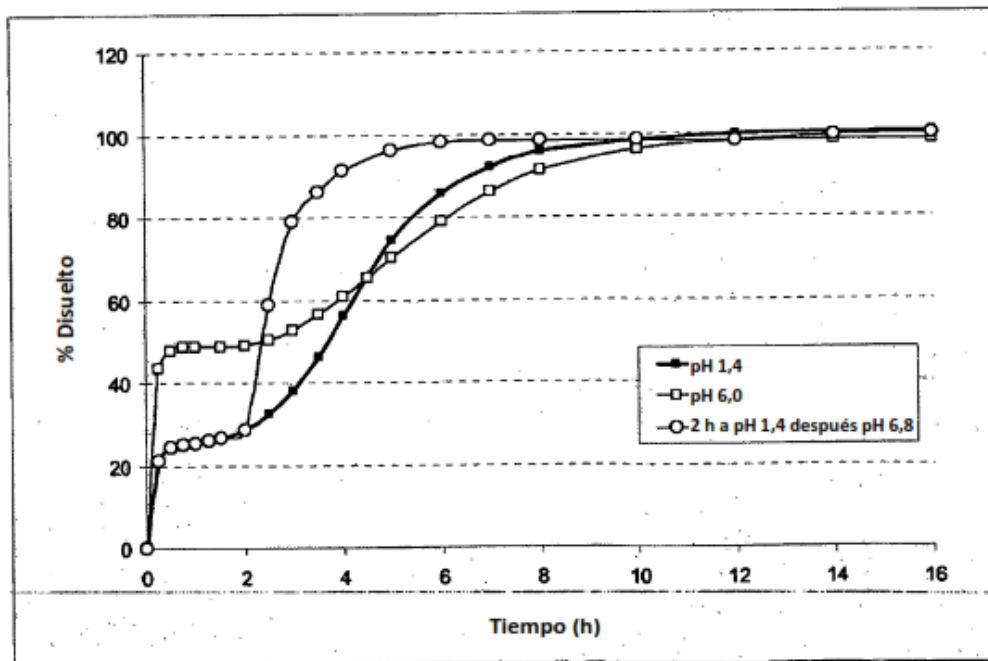


FIG. 14