

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 723**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2002 PCT/FR2002/03443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2003 WO03030878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2002 E 02800645 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 1434572**

54 Título: **Forma galénica oral microparticulada para la liberación retardada y controlada de principios activos farmacéuticos**

30 Prioridad:

09.10.2001 FR 0112999

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

03.04.2018

73 Titular/es:

**FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)
Block 10-1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**LEGRAND, VALÉRIE;
CASTAN, CATHERINE;
MEYRUEIX, RÉMI y
SOULA, GÉRARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 661 723 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

Forma galénica oral microparticulada para la liberación retardada y controlada de principios activos farmacéuticos

5 El campo de la presente invención es aquel de los sistemas microparticulados de liberación retardada y controlada de principio(s) activo(s) PA, destinados a una administración por vía oral.

10 Los PA considerados en la presente invención son los que tienen una absorción esencialmente limitada a las partes altas del tracto gastrointestinal, situadas aguas arriba del colon (de la unión ileocecal), y que representan una gran mayoría de los principios activos farmacéuticos.

15 Más precisamente, la invención se refiere a una forma galénica microparticulada de liberación retardada y controlada para la cual la fase de liberación controlada se activa de manera segura gracias a un doble mecanismo: liberación "dependiente del tiempo" activada al final de un cierto tiempo de estancia en el estómago y liberación "dependiente del pH" activada por un cambio de pH durante la entrada de las partículas en el intestino delgado y que empieza sin tiempo de latencia. Las micropartículas de la presente invención son unas microcápsulas que contienen al menos un Principio Activo (PA), con la exclusión del perindopril, de granulometría comprendida entre 200 y 800 micrones individualmente recubiertas por una película de recubrimiento que permite la liberación retardada y controlada del PA.

20 Los sistemas de liberación retardada y controlada de PA son particularmente útiles cuando es deseable, por razones de cronobiología, que el PA sea "bioabsorbido" a una hora precisa del día a fin de estar en fase con el ciclo circadiano. Este enfoque es apropiado para los tratamientos del cáncer, de la hipertensión, de la administración de drogas antiinflamatorias o de la regulación de la glucosa en el tratamiento de las diabetes. Puede, por ejemplo, ser ventajoso que el PA sea bioabsorbido muy pronto por la mañana a fin de asegurar una cobertura terapéutica cuando el paciente se despierta sin tampoco obligarlo a despertarse muy pronto. Para hacer esto, el sistema galénico ingerido por el paciente, por ejemplo por la tarde después de la cena, debe permitir una liberación retardada del PA.

30 Sin embargo, la primera regla impuesta al galenista es garantizar que el medicamento prescrito se absorberá por el paciente. En el caso de una forma de liberación retardada, es por lo tanto crucial tener una total garantía de liberación del principio activo en un instante determinado a fin de obtener el efecto terapéutico. Ahora bien, se constata que las formas de liberación retardada no pueden asegurar de manera segura la liberación del PA en un plazo prescrito. Este problema se vuelve particularmente agudo en el caos en el que es vital para el paciente que esta liberación tenga efectivamente lugar, como por ejemplo el del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares o de la diabetes.

40 En efecto, de manera convencional, las formas de liberación retardada son obtenidas por recubrimiento del PA por una capa de polímero entérico, por ejemplo de copolímero de ácido metacrílico y de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT®L. Este tipo de recubrimiento entérico es conocido por presentar una permeabilidad reducida en las condiciones de pH ácido del estómago y disolverse cuando el pH sube a un valor próximo de aquel que prevalece en el intestino delgado, liberando así el PA. Sin embargo, la variabilidad intra e interindividual de las condiciones de pH gástrico y de la duración del vaciado gástrico no permiten asegurar de manera segura la liberación del PA después de un tiempo determinado.

45 Los sistemas de liberación retardada puramente "dependiente del tiempo", es decir para los cuales la liberación del PA se activa al final de un tiempo determinado de estancia en el tracto gastro-intestinal no son tampoco satisfactorios. En efecto, debido a la variabilidad intra e inter-individual del tiempo de residencia gástrico, la liberación del PA puede producirse después de que éste haya pasado frente a su ventana de absorción, que está localizada para una mayoría de los PA en la parte alta del tracto gastrointestinal. La bio-absorción puede así ser muy débil, incluso nula.

50 En este contexto, sería particularmente ventajoso disponer de una forma galénica de liberación retardada y controlada del PA que permite asegurar de manera segura la liberación del PA gracias a un doble mecanismo de activación de la liberación del PA: liberación "dependiente del tiempo" activada al final de un tiempo controlado en el estómago, sin cambio de pH, y liberación "dependiente del pH" activada por una subida del pH cuando la formación galénica penetra en el intestino. Estos dos factores activadores de la liberación de PA puestos en serie conferirían al sistema galénico una gran seguridad de uso. La liberación del PA estaría así garantizada después de un tiempo de latencia preajustado, incluso si la variación de pH no intervino como activador, es decir incluso si la forma galénica no ha pasado del estómago al intestino.

60 A fin de minimizar la variabilidad interindividual de la absorción del PA, es necesario ajustar el tiempo de latencia que precede la liberación del PA en el estómago tomando en consideración las condiciones fisiológicas del tracto gastro-intestinal en el hombre. Según los resultados 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, del orden de 0,5 a 10 horas. Sería por lo tanto particularmente ventajoso disponer de una forma galénica que libera el principio activo en el estómago según un tiempo de latencia dado, constante y comprendido en este intervalo de 0,5-10 horas de manera que, de un

individuo a otro, o incluso de un día a otro para el mismo individuo, el tiempo de acción del medicamento sea el mismo.

5 Además, a fin de optimizar la biodisponibilidad de los PA cuya absorción está limitada principalmente a las partes altas del tracto gastrointestinal, sería ventajoso que la liberación “dependiente del pH” en el intestino se efectuase sin tiempo de latencia ya que, si no, el PA no será liberado en su ventana de absorción y en consecuencia, el paciente no será tratado.

10 Otro interés único de tal sistema sería permitir obtener, mediante la mezcla con una forma galénica de liberación inmediata de PA, o también mediante la mezcla con otra forma galénica de liberación retardada y controlada de PA, unos perfiles de liberación que presenten varias olas de liberación de PA (un solo o varios PA idénticos o diferentes) o que asegure por un ajuste adecuado de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmático del PA constante.

15 Sería también ventajoso que la forma de liberación retardada y controlada esté constituida de una pluralidad de microcápsulas de diámetro inferior a 2000 micrones. En efecto, para tal forma, la dosis de PA a administrar se reparte entre un gran número de microcápsulas (típicamente 10000 para una dosis de 500 mg) y presenta, por lo tanto, las ventajas intrínsecas siguientes:

20 * el tiempo de estancia de las microcápsulas en las partes altas del tracto gastrointestinal puede ser prolongado, lo que asegura un incremento de la duración de paso del PA delante de las ventanas de absorción y maximiza así la biodisponibilidad del PA,

25 * la realización de una mezcla de microcápsulas de perfiles de liberación retardada y controlada diferentes, permite realizar unos perfiles de liberación que presentan varias olas de liberación o que aseguran, mediante un ajuste adecuado de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmático del PA constante,

30 * la sensibilidad a la variabilidad del vaciado gástrico es menor, ya que el vaciado, que se efectúa aquí sobre un gran número de partículas es estadísticamente más reproducible,

* se evita la puesta en contacto con una dosis elevada en PA: “dose dumping”. Cada microcápsula contiene en efecto sólo una dosis muy reducida en PA. Se libra así del riesgo de deterioro de los tejidos por sobreconcentración local de PA agresivo,

35 * es posible combinar varias formas galénicas (liberación inmediata y/o retardada y/o prolongada) que comprende uno o varios principios activos, en estos sistemas “multimicrocapsulares”,

40 * es posible presentar estas microcápsulas en forma de sobre, cápsula o comprimido. En el caso en el que la dosis de PA es elevada (500 mg o más) las formas monolíticas son de dimensiones demasiado grandes para ser fácilmente tragadas. Es entonces particularmente interesante disponer de una forma microparticulada que asegura la liberación retardada y controlada del PA que el experto en la técnica puede conformar en forma de comprimidos disgregables o de sobres.

45 Finalmente, sería también deseable que la película de recubrimiento alrededor de las microcápsulas sea de bajo grosor. En efecto, un recubrimiento de gran grosor tendría varias consecuencias negativas:

50 (a) la fracción másica en excipiente en la forma galénica sería demasiado elevada, ocasionando una masa de medicamento demasiado importante para ser tragada fácilmente y por lo tanto, al final, unos problemas de observancia que ponen en peligro el éxito del tratamiento;

(b) el tiempo de fabricación de las microcápsulas sería muy largo.

En definitiva, sería por lo tanto particularmente interesante disponer de una forma galénica oral microparticulada de liberación retardada y controlada de PA, que tiene simultáneamente las propiedades siguientes:

55 * la liberación del PA puede activarse de dos maneras:

60 * por liberación dependiente del tiempo, también denominada “dependiente del tiempo” cuando la duración de estancia de las partículas en el estómago excede una duración de 5 horas;

* por liberación dependiente de una variación de pH, también denominada “dependiente del pH” que empieza sin tiempo de latencia cuando el sistema penetra en el intestino y que el pH se incrementa. Estos dos factores activadores de la liberación de PA puestos en serie garantizan la liberación del PA después de un tiempo de latencia preajustado, incluso si la variación de pH no ha intervenido como activador;

65 * está constituida de una pluralidad de microcápsulas de PA recubiertas, de pequeño tamaño;

* la fracción másica en excipientes de recubrimiento está limitada.

La liberación retardada o controlada de PA es objeto de numerosos trabajos.

5

Así, la solicitud EP 0 383 967 A1 divulga una preparación de diclofenaco sódico.

10

La solicitud PCT WO-A-96/11675 describe unas microcápsulas para la administración *per os* de principios activos medicamentosos y/o nutricionales (PA), cuyo tamaño es inferior o igual a 1000 μm . Estas microcápsulas están constituidas por unas partículas que son recubiertas por un material de recubrimiento constituido por una mezcla de un derivado polimérico filmógeno (etilcelulosa), de un agente plastificante hidrófobo (aceite de ricino), de un agente tensoactivo y/o lubricante (estearato de magnesio) y de un polímero nitrogenado (polivinilpirrolidona: PVP). Estas microcápsulas se caracterizan también por su aptitud para permanecer mucho tiempo (al menos 5 horas) en el intestino delgado y para permitir, durante esta estancia, la absorción del PA sobre un periodo superior al tiempo de tránsito natural en el intestino delgado.

15

Las microcápsulas según esta solicitud no aportan solución al problema particular de la liberación retardada y controlada de PA, con una activación "dependiente del tiempo" y "dependiente del pH" del PA.

20

La solicitud FR-A-00 14876 describe un medicamento de tratamiento de las diabetes de tipo II, que comprende varios miles de microcápsulas de anti-hiperglucémicos (metformina) constituidas cada una de ellas por un núcleo que comprende al menos un anti-hiperglucémico y por una película de recubrimiento (por ejemplo ácido esteárico y etilcelulosa) aplicada sobre el núcleo y que permiten la liberación prolongada *in vivo* del anti-hiperglucémico. Estas microcápsulas tienen una granulometría comprendida entre 50 y 1000 μm .

25

Esta solicitud FR-A-00 14876 no indica cómo obtener la liberación retardada y controlada de PA, con una activación "dependiente del tiempo" y "dependiente del pH" del PA.

30

La solicitud de patente europea EP-A-0 609 961 divulga unos granulados orales de morfina, que permiten la liberación controlada del PA que se acelera por la subida del pH.

Estos granulados comprenden:

35

- un núcleo de azúcar ($\varnothing = 100$ a 1700 μm),

- recubierto de una capa de activo con un aglutinante (PVP o hidroxipropil-metilcelulosa: HPMC),

- y una cobertura exterior a base:

40

* de un polímero insoluble independientemente del pH (etilcelulosa o copolímero de éster metacrílico y de metacrilato de amonio: EUDRAGIT[®] RS o RL),

45

* de un polímero entérico insoluble a pH ácido (copolímero de ácido metacrílico y de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT[®] L),

* de un componente parcialmente soluble a pH ácido (polietilenglicol, PVP, HPMC, alcohol polivinílico: APV),

* eventualmente un plastificante (dietilftalato),

50

* y eventualmente una carga (talco).

Las fracciones másicas en PA son, por ejemplo: el 41%, el 38%, el 29%, y las fracciones másicas en cubierta exterior, por ejemplo: el 14,1%, el 21,5%, y el 12,3% (peso).

55

La liberación del PA está presenta a cualquier pH y se amplifica cuando el pH pasa de pH 1,2 a pH 7,5. Se trata por lo tanto de una forma de liberación prolongada y no retardada.

60

El artículo de H. YOSHINO titulado "Design and evaluation of time-controlled release systems for site-specific oral drug delivery to the GI tract" publicado en current status on targeted drug delivery to the GI tract, Capsugel library, Symp. Ser., Short Hills 22/04, London 6/05, Tokyo 14/05, p.185-190, (1993), describe unos sistemas galénicos multiparticuladas orales de liberación retardada y controlada, inducida por un ácido orgánico y por el tiempo de estancia en el TGI. Estos sistemas están constituidos de microcápsulas de 1000 μm que comprenden un núcleo neutro de azúcar recubierto de una capa de activo mezclado con un ácido orgánico (ácido succínico) y una capa externa de copolímero de éster metacrílico y de metacrilato de amonio (EUDRAGIT[®] RS). El ácido orgánico se describe como permitiendo una liberación rápida del PA después de la fase de latencia; este ácido orgánico se

65

transporta por el agua que ha penetrado en las microcápsulas en la capa externa entérica. Participa entonces en la modificación de la permeabilidad del recubrimiento, para permitir la difusión rápida del PA de las microcápsulas. La presencia de este ácido, en contacto íntimo con el PA puede ser perjudicial para este último.

5 La patente US-B-6,033,687 describe una formulación constituida por una mezcla de dos tipos de granulados ($\varnothing = 1,4$ mm) a base de diltiazem: unos granulados de tiempo de latencia corto y unos granulados de tiempo de latencia largo. Los perfiles de liberación se miden a pH 1. Estos granulados comprenden:

10 - un núcleo neutro de azúcar ($\varnothing = 0,5-1,5$ mm),

- una capa de diltiazem asociado a un aglutinante (hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato, EUDRAGIT),

15 - una capa externa única a base de lubricante (talco), de dos copolímeros de éster metacrílico y de metacrilato de amonio (EUDRAGIT[®] RS y EUDRAGIT[®] RL; de un tensioactivo (laurilsulfato de sodio) y de un plastificante (trietilcitrato).

20 En los granulados de tiempo de latencia corto, la fracción másica del recubrimiento representa un 12,3% frente al 30,3% en los granulados de tiempo de latencia largo. Esta técnica no permite sin embargo obtener unos tiempos de latencia para unos porcentajes de recubrimiento con película inferiores al 30%. Por otro lado, debido a la variabilidad intra e inter individual del tiempo de permanencia gástrica, este sistema de liberación retardada "dependiente del tiempo" puede liberar el PA después de que este haya pasado delante de su ventana de absorción. Resulta una pérdida importante de biodisponibilidad.

25 La patente EP-B-0 263 083 describe una composición de revestimiento de microcápsulas que permite obtener un perfil de liberación de PA del orden de cero y reproducible. Esta composición de revestimiento está compuesta de una mezcla:

30 * de un polímero endurecedor que asegura la resistencia mecánica del revestimiento y que puede ser por ejemplo: etilcelulosa o copolímero(s) del ácido metacrílico (EUDRAGIT[®] E, L, S o RS),

* de un compuesto lipófilo, por ejemplo: ácido esteárico o parafina,

35 * y talco.

Esta composición de recubrimiento está presente en las microcápsulas a razón del 15 al 35% en peso, por ejemplo. Las proporciones polímero endurecedor/compuesto lipófilo son, por ejemplo del 44 y el 42% respectivamente en los ejemplos 4 y 5.

40 Los perfiles obtenidos son unos perfiles sin tiempo de latencia de duración variable. No se enseña, ni se menciona, cómo obtener un perfil de liberación retardada y controlada activada al final del tiempo de latencia y/o por una variación del pH.

45 La solicitud WO-A-01/58424 A1 divulga unas microcápsulas "flotantes" recubiertas de un revestimiento entérico por ejemplo a base de EUDRAGIT[®] L, de estearato de magnesio, de talco y de un plastificante tal como el dibutilsebasato. Este revestimiento puede estar envuelto por una película "bioadhesiva" a base de quitosano. Como cualquier revestimiento entérico, el revestimiento entérico según el documento WO-A-01/58424 tiene como objetivo una liberación "dependiente del pH" y no la conjunción de una liberación "dependiente del tiempo" y de una liberación "dependiente del pH". Por otro lado, las figuras 1 a 3 de esta solicitud muestran que el simple objetivo de liberación "dependiente del pH" es muy imperfectamente alcanzado ya que hasta el 20% del PA son liberados en dos horas sólo a pH ácido constante. Las partículas descritas en esta solicitud flotan en el estómago, su tiempo de estancia gástrico se describe como incrementado, si bien que se puede incluso temer la ausencia de cualquier liberación "activada por el pH". Finalmente, la liberación se efectuaría de manera incontrolada por las fugas parásitas de PA en el estómago.

55 La solicitud de patente europea EP-A-1 101 490 se refiere a una preparación farmacéutica apta para liberar un principio activo en el intestino grueso y más particularmente el colon. Esta preparación puede estar constituida de comprimidos o de granulados que comprenden un núcleo y un recubrimiento.

60 El problema técnico para la base de esta invención es proponer una forma farmacéutica apta para permitir la liberación de una sustancia medicinal en un sitio diana de la parte inferior del intestino delgado, del colon ascendente, del colon transversal, de la parte inferior del intestino grueso. Debido al hecho de que el tiempo medio de estancia en el estómago es de 5 horas y que 2 horas suplementarias son, de promedio, necesarias para alcanzar la parte inferior del intestino delgado, la preparación según el documento EP-A-1 101 490 está diseñada para que la sustancia médica no se libere durante 5 horas en las condiciones ácidas que simulan el estómago y sólo después de un tiempo de latencia de 2 horas al menos en un fluido que simula las condiciones de pH del intestino (véase en

particular la reivindicación 7 del documento EP-A-1 1 101 490).

Parece por lo tanto que este sistema que tiene por diana las sustancias medicinales absorbidas en las partes inferiores del intestino (colon), no está adaptado a las sustancias medicinales absorbidas principalmente en las partes altas del tracto gastrointestinal. Además, el sistema según la solicitud de patente europea EP-A-1 101 490 no prevé la liberación del PA según un doble mecanismo de activación de la liberación:

- liberación en el estómago después de un tiempo de latencia dado, constante y comprendido en el intervalo de 0,5-10 horas (mecanismo "dependiente del tiempo"),

- y liberación sin tiempo de latencia, después de la entrada en el intestino (mecanismo "dependiente del pH").

Finalmente, el problema de la variabilidad inter o intra-individual del tiempo de permanencia gástrico no se resuelve por la preparación según el documento EP-A-1 101 490.

Así, la técnica anterior no comprende ningún sistema galénico que permite retrasar y garantizar de manera segura la liberación de los PA preferiblemente absorbidos en las partes altas del tracto gastrointestinal, mediante un doble mecanismo de liberación:

- liberación "dependiente del tiempo" después de un tiempo de latencia en el estómago que tiene como característica ser dado, constante y comprendido en el intervalo de 0,5-10 horas,

- y liberación "dependiente del pH" sin tiempo de latencia.

En tal estado de la técnica, uno de los objetivos esenciales de la presente invención es proporcionar un nuevo sistema galénico multimicroparticulado para la administración oral de principios activos esencialmente absorbidos en las partes altas del tracto gastrointestinal, siendo este sistema del tipo de liberación retardada y controlada que asegura la liberación del PA de manera segura y por lo tanto que garantiza la eficacia terapéutica de dicho sistema, gracias a un doble mecanismo de liberación "dependiente del tiempo" y "dependiente del pH". Estos dos factores activadores de la liberación de PA puesta en serie garantizan la liberación del PA después de un tiempo de latencia preajustada, incluso si la variación de pH no ha intervenido como activador.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma galénica formada de una pluralidad de microcápsulas que permiten sustraer a la variabilidad inter e intra-individual de la duración del vaciado gástrico, liberando el PA a pH 1,4 según un perfil de liberación retrasado que presenta un tiempo de latencia de duración dada ajustable y comprendido entre 0,5 y 10 horas, seguido de una fase de liberación que empieza sin tiempo de latencia.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma galénica formada de una pluralidad de microcápsulas que permite por un lado liberar el PA según un perfil de liberación retrasado a pH 1,4 con un tiempo de latencia dado, constante y comprendido entre 0,5-10 horas y según un tiempo de semi-liberación $t_{1/2}$ comprendido entre 0,25 y 35 horas, y por otro lado liberar el PA cuando el pH pasa de 1,4 a 6,8, sin tiempo de latencia y con un $t_{1/2}$ comprendido entre 0,25 y 20 horas.

Un objetivo de la presente invención se controla cuando el pH pasa de 1,4 a 6,8.

Un objetivo de la presente invención es proponer una forma galénica constituida de un gran número, por ejemplo del orden de varios miles, de microcápsulas, asegurando esta multiplicidad estadísticamente una buena reproducibilidad de la cinética del tránsito del PA en todo el tracto gastrointestinal, de manera que resulta un mejor control de la biodisponibilidad y por lo tanto una mejor eficacia.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma galénica formada de una pluralidad de microcápsulas recubiertas que evita el uso de elevadas cantidades de revestimiento, siendo la fracción másica de revestimiento comparable con la de las formas monolíticas.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica formada de una pluralidad de microcápsulas recubiertas que permite presentar el PA en una forma fácil de tragar: sobre o comprimido disgregable.

Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica formada de una pluralidad de microcápsulas recubiertas que permite mezclar varios principios activos diferentes.

Otro objetivo de la presente invención es proponer una forma farmacéutica formada de una pluralidad de microcápsulas recubiertas que contienen cada una un núcleo neutro.

Fijándose los objetivos anteriores, entre otros, los inventores han tenido el mérito de elaborar, para asegurar una liberación segura de los PA principalmente absorbidos en las partes altas del tracto gastro-intestinal y una buena

bioabsorción de los principios activos farmacéuticos, un sistema galénico multicasualar:

* que garantiza la absorción del PA en su ventana de absorción, la cual se limita principalmente a las partes altas del tracto gastrointestinal;

5

* asegurando así una eficacia terapéutica segura de este sistema o de esta forma galénica;

* y que tiene como característica esencial una doble activación de la liberación de PA.

10 Esto representa un progreso principal con respecto a los sistemas de liberación controlada de PA conocidos hasta ahora, en los que la liberación del PA se activa por un solo factor: el tiempo de estancia en el tracto gastrointestinal para algunos sistemas, una variación de pH para otros sistemas.

15 Así, la invención que satisface los objetivos expuestos anteriormente, entre otros, se refiere a una forma galénica oral microparticulada de liberación retardada y controlada de al menos un PA, con la exclusión del perindopril, teniendo este PA una ventana de absorción *in vivo* esencialmente limitada a las partes altas del tracto gastrointestinal,

20 estando dicha forma diseñada a fin de garantizar su eficacia terapéutica garantizando su absorción *in vivo* y siendo caracterizada:

- por que la liberación del PA se guía por dos mecanismos distintos de activación, siendo uno basado en una variación de pH y permitiendo el otro la liberación del PA, al final de un tiempo predeterminado de permanencia en el estómago,

25

- y por que su comportamiento de disolución *in vitro* (realizado según las indicaciones de la farmacopea europea 3ª edición titulada: "Essai de dissolution des formes solides": dissolutest de tipo II efectuado en condiciones SINK mantenido a 37°C y agitado a 100 rpm), es tal que:

30 - a pH constante 1,4, el perfil de disolución comprende una fase de latencia de duración inferior o igual a 5 horas, preferentemente comprendido entre 1 y 5 horas;

- el paso, durante la fase de latencia, de pH 1,4 a pH 6,8, conduce a una fase de liberación que empieza sin tiempo de latencia.

35

La invención se refiere a una forma galénica oral microparticulada constituida de una pluralidad de microcápsulas, que contienen al menos un principio activo (PA) principalmente absorbido en las partes altas del tracto gastrointestinal, con la exclusión del perindopril, siendo estas microcápsulas del tipo de las:

40 ♦ constituidas por unas partículas de PA recubiertas cada una de al menos una película de recubrimiento, siendo esta película de recubrimiento constituida de un material compuesto:

○ que comprende:

45

- al menos un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados de pH neutro,
- al menos un compuesto hidrófobo B;

○ y que representa una fracción másica (% en peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) ≤ 40 ;

50 ♦ de diámetro inferior a 2000 micrones y preferentemente comprendido entre 200 y 800 micrones y, más preferiblemente aún, entre 200 y 600 micrones;

caracterizadas por que su película de recubrimiento está constituida por un compuesto a base de A y de B, en el que:

55

- la relación ponderal B/A está comprendida entre 0,2 y 1,5, preferentemente entre 0,5 y 1,
- el compuesto B hidrófobo se selecciona entre los productos cristalizados en estado sólido y que tienen una temperatura de fusión $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$, preferentemente $T_{FB} \geq 50^\circ\text{C}$, y más preferiblemente aún $40^\circ\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^\circ\text{C}$.

60

Un primer objetivo de la invención es así una forma galénica oral microparticulada de liberación retardada y controlada de al menos un principio activo, con la exclusión del perindopril, teniendo este principio activo una ventana de absorción *in vivo* esencialmente limitada a las partes altas del tracto gastrointestinal,

65 comprendiendo esta forma galénica oral unas microcápsulas "depósito" que contienen al menos un principio activo,

con la exclusión del perindopril, siendo estas microcápsulas del tipo de las constituidas por unas partículas de principio activo recubiertas cada una de al menos una película de recubrimiento, y caracterizadas

➤ por que esta película de recubrimiento está constituida de un material compuesto:

○ que comprende:

al menos un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados de pH neutro, y al menos un compuesto hidrófobo B seleccionado entre el grupo constituido por:

- las ceras vegetales tomadas solas o en mezclas entre sí;

- los aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezcla entre sí; preferentemente seleccionadas del grupo que comprende: el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado y de todas las mezclas entre sí;

- los diésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácidobehénico, solos o en mezclas entre sí;

- los triésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácido behénico, solos o en mezclas entre sí;

○ y que representa una fracción másica (% en peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) ≤ 40 :

➤ por que dichas microcápsulas tienen un diámetro comprendido entre 200 y 800 micrones, preferentemente entre 200 y 600 micrones;

➤ por que la relación ponderal B/A está comprendida entre 0,5 y 1,5;

➤ por que la liberación del principio activo de dichas microcápsulas se controla por dos mecanismos distintos de activación, estando uno basado en una variación de pH y permitiendo el otro la liberación del principio activo, al final de un tiempo predeterminado de permanencia en el estómago, con un comportamiento de disolución *in vitro*, realizada según las indicaciones de la farmacopea europea 3ª edición titulada "Ensayo de disolución de las formas orales sólidas" (dissolutes de tipo II efectuado en condiciones SINK mantenido a 37°C y agitado a 100 rpm), tal que:

- a pH constante 1,4, el perfil de disolución comprende una fase de latencia de duración inferior o igual a 5 horas, preferentemente comprendida entre 1 y 5 horas; y una fase de liberación controlada después de la fase de latencia tal que el tiempo de liberación del 50% del principio activo ($t_{1/2}$) está comprendido entre 0,25 y 35 horas, preferentemente entre 0,5 y 20 horas;

- el paso, durante la fase de latencia, de pH 1,4 a pH 6,8, conduce a una fase de liberación que empieza sin tiempo de latencia.

Según una característica preferida de la invención, el polímero hidrófilo A se selecciona entre:

- los copolímeros de ácido (met)acrílico y de éster alquilo (por ejemplo metilo) de ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S o L) y sus mezclas,

- los derivados de la celulosa, preferentemente: celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato;

- y sus mezclas.

Los polímeros A preferidos son unos copolímeros de ácido (met)acrílico y de ésteres alquilo (por ejemplo metilo) de ácido (met)acrílico. Estos copolímeros, que son por ejemplo del tipo de los comercializados por la compañía RÖHM PHARMA POLYMERS bajo las marcas depositadas de EUDRAGIT® de las series L y S (como por ejemplo los EUDRAGIT® L100, S100, L30D-55 y L100-55) son unos (co)polímeros, entéricos, aniónicos y solubles en medio acuoso a pH superiores a los encontrados en el estómago.

Según una característica de la invención, el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes:

- ceras vegetales tomadas solas o en mezclas entre sí, tales como las comercializadas bajo las marcas DYNASAN® P60; DYNASAN® 116 entre otros;

- aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezcla entre sí; preferentemente seleccionados del grupo que comprende: el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado y sus mezclas;

- di o tri ésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferiblemente el ácido behénico, tomados solos o en mezcla entre sí;

- y sus mezclas.

El mecanismo de activación de la liberación del PA sin variación de pH, al final de un tiempo predeterminado de permanencia en el estómago, resulta en particular del control de la velocidad de hidratación de las microcápsulas y/o de la disolución de uno o varios componentes de las microcápsulas. Por ejemplo, y sin querer ser limitativa, la hidratación de la microcápsula puede controlarse:

- o por la presencia, en las microcápsulas, de productos hidrófilos que permiten ajustar la presión osmótica o provocar un hinchamiento de las microcápsulas,
- o o por el ajuste de la permeabilidad al agua de la película de recubrimiento;
- o o por la creación de una microporosidad en la película de recubrimiento,
- o o incluso por la hidratación o la disolución de un compuesto de la película de recubrimiento.

Una de las ventajas determinantes del sistema galénico multimicrocapsular, de liberación retardada y controlada de PA, según la invención, es hacer intervenir *in vivo* dos factores activadores de la liberación del PA en el tracto gastrointestinal, a saber:

- la duración de estancia en el estómago: liberación “dependiente del tiempo”,
- la variación de pH: liberación “activada por pH”.

Estos dos factores activadores de la liberación de PA están en serie, de manera que confieren al sistema galénico una gran seguridad de uso. La liberación del PA está así garantizada después de un tiempo de latencia preajustado, incluso si la variación de pH no ha intervenido como activador. Se superan así los problemas de variabilidad interindividual. Se asegura la eficacia terapéutica del medicamento que comprende tal sistema galénico, respetando una cronobiología predeterminada y adaptada al rendimiento terapéutico considerado.

Además, para los PA considerados en la presente invención cuya ventana de absorción se limita a las partes altas del tracto gastrointestinal, es particularmente ventajoso que la forma de liberación retardada y después controlada sea una pluralidad de microcápsulas. En efecto, para tal forma, la dosis de PA a administrar se reparte entre un gran número de microcápsulas (típicamente 10000 para una dosis de 500 mg) y presenta así las ventajas intrínsecas siguientes:

- el tiempo de estancia de las microcápsulas en las partes altas del tracto gastrointestinal puede ser prolongado, lo que asegura un incremento de la duración de paso del PA delante de las ventanas de absorción y maximiza así la biodisponibilidad del PA,
- la realización de una mezcla de microcápsulas de perfiles de liberación retardada y controlada diferentes permite realizar unos perfiles de liberación que presentan varias olas de liberación o que aseguran mediante un ajuste adecuado de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmático del PA constante,
- la variabilidad del vaciado gástrico es menor, ya que el vaciado que se efectúa aquí sobre un gran número de partículas es estadísticamente más reproducible,
- se evita la puesta en contacto de los tejidos con una dosis elevada en PA: “dose dumping”. Cada microcápsula contiene en efecto solamente una dosis muy reducida en PA. Se libra así del riesgo de deterioro de los tejidos por sobreconcentración local de PA agresivo,
- es posible presentar estas microcápsulas en forma de sobre, cápsula o comprimido. En el caso en el que la dosis de PA es elevada (500 mg o más), las formas monolíticas son de dimensiones demasiado grandes para tragarse fácilmente. Es entonces particularmente interesante disponer de una forma microparticulada que asegure la liberación retardada y controlada del PA que el experto en la técnica puede moldear en forma de comprimido disgregables o de sobres.

El sistema galénico multimicrocapsulado según la invención permite asegurar, de manera segura, una liberación retardada y controlada del PA en el TGI, gracias a dos activadores, y sustraer así la variabilidad inter e intraindividual de las condiciones del vaciado gástrico, estando al mismo tiempo viable económicamente y fácil de ingerir (observancia optimizada).

Según una característica particularmente ventajosa, a pH constante 1,4, la fase de liberación controlada después de la fase de latencia es tal que el tiempo de liberación del 50% en peso de PA ($t_{1/2}$) se define de la siguiente manera (en horas)

$$\text{preferentemente } \begin{array}{l} 0,25 \leq t_{1/2} \leq 35 \\ 0,5 \leq t_{1/2} \leq 20. \end{array}$$

En la práctica, la fase de liberación del perfil de liberación *in vitro* del PA a pH 1,4 constante, posee un tiempo de semi-liberación que se ajusta.

Según un modo de realización preferido, la fase de liberación después del paso de pH 1,4 a pH 6,8, que se efectúa sin tiempo de latencia, es tal que el tiempo de liberación del 50% del PA ($t_{1/2}$) se define de la siguiente manera (en

horas):

$$\text{preferentemente } \begin{matrix} 0,25 & \leq t_{1/2} \leq 20 \\ 0,5 & \leq t_{1/2} \leq 15. \end{matrix}$$

5 Preferentemente, las microcápsulas según la invención comprenden una sola película de recubrimiento compuesta AB. Esto simplifica su preparación y limita el porcentaje de recubrimiento.

10 Preferentemente, el PA se deposita sobre un núcleo neutro de diámetro comprendido entre 200 y 800 micrones y preferentemente comprendido entre 200 y 600 micrones.

Sin que sea limitativo, el núcleo neutro hidrófilo puede contener sacarosa y/o dextrosa y/o lactosa, o también estar constituido por una microesfera de celulosa.

15 Ventajosamente, el recubrimiento de las micropartículas puede comprender además los constituyentes esenciales A y B, otros ingredientes clásicos y conocidos por el experto en la materia, tales como en particular:

- unos colorantes;
- unos plastificantes, como por ejemplo el dibutylsebasato;
- 20 ▪ unos compuestos hidrófilos como, por ejemplo, la celulosa y sus derivados o la polivinilpirrolidona y sus derivados;
- y sus mezclas.

25 Ventajosamente, el PA se deposita mediante las técnicas conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo la técnica de "spray coating" en lecho de aire fluidizado, sobre unos núcleos neutros de diámetro comprendido entre 200 y 800 micrones y preferentemente 200 y 600 micrones.

30 En el plano cuantitativo, la monocapa de recubrimiento representa como máximo el 40%, preferentemente como máximo el 30% en peso de las microcápsulas. Tal porcentaje limitado de recubrimiento permite realizar unas unidades galénicas que contienen, cada una, una alta dosis de principio activo, sin pasarse de un tamaño problemático en cuanto a la deglución. La observancia y por lo tanto el éxito del tratamiento pueden sólo resultar mejorados.

35 Cualitativamente hablando, el PA de las microcápsulas según la invención es absorbible esencialmente en las partes altas del tracto gastrointestinal, y se selecciona ventajosamente entre una de las familias de sustancias activas siguientes: antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodiladores, antianginosos, antihipertensores, vasoprotectores, promotores de fecundidad, inductores e inhibidores del trabajo uterino, contraceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrañas, antidepresivos, antitúxicos, antiestamínicos o antialérgicos.

40 Se puede hacer referencia también a la lista de principios activos dados en la solicitud EP-A-0 609 961 en las páginas 4 a 8.

45 De manera preferida, el PA se selecciona entre los compuestos siguientes: metformina, ácido acetilsalicílico, amoxicilina, pentoxifilina, prazosina, Aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxen, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, oestradiol valerato, metopropol, sulpirido, captoprilo, cimetidina, zidovudina, nifedipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espirolactona, 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, y sus mezclas.

50 La forma galénica oral microparticulada según la invención puede ser un comprimido, ventajosamente orodispersible, un polvo o una cápsula dura.

55 Las microcápsulas descritas anteriormente pueden utilizarse para la fabricación de nuevas preparaciones farmacéuticas o dietéticas de diversos PA, que tienen unos rendimientos terapéuticos o dietéticos optimizados y que se presentan preferentemente en forma de comprimidos ventajosamente disgregables y más preferiblemente aún orodispersables, de polvo o de cápsulas blandas.

60 Estas microcápsulas son aún más interesantes que las que son además perfectamente toleradas por el organismo, en particular a nivel gástrico y por otro lado se pueden obtener de manera fácil y económica.

65 La presente invención se refiere, además, a estas nuevas preparaciones farmacéuticas o dietéticas como tales, originales en su estructura, su presentación y su composición. Tales preparaciones farmacéuticas o dietéticas se administran *per os*, preferentemente por dosis diarias únicas.

Se señala que puede ser interesante mezclar en una misma cápsula dura, un mismo comprimido o un mismo polvo, al menos dos tipos de microcápsulas con cinéticas de liberación diferentes, pero comprendidas en el ámbito característico de la invención.

5 Se pueden también mezclar las microcápsulas según la invención con una cierta cantidad de PA inmediatamente disponible en el organismo.

Se puede también considerar asociar unas microcápsulas que contienen PA diferentes.

10 Además, otro objeto de la invención es un sistema galénico (farmacéutico o dietético), preferentemente en forma de comprimido, ventajosamente disgregable y más preferiblemente aún orodispersables, de polvo o de cápsula dura, caracterizado por que comprende unas microcápsulas, tales como se han descrito anteriormente.

15 Por otro lado, la invención tiene como objetivo la utilización de las micropartículas tales como se han definido anteriormente, para la preparación de formas galénicas orales microparticuladas, farmacéuticas o dietéticas, preferentemente en forma de comprimidos, ventajosamente orodispersables, de polvos o de cápsulas blandas.

20 La invención se explicará mejor mediante los ejemplos siguientes, dados únicamente a título de ilustración y que permiten comprender bien la invención y hacer destacar sus variantes de realización y/o de utilización, así como sus diferentes ventajas.

Ejemplos

25 Descripción de las figuras:

- la figura 1 representa los perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas del ejemplo 1, a pH 1,4: —●— y a pH 1,4, durante 3 horas después a pH 6,8 a partir de T = 3 horas: —□—, en % en peso (%D) de metformina disuelta en función del tiempo T en horas;

30 - la figura 2 representa los perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas del ejemplo 2, a pH 1,4: —●—, y a pH 1,4 2 horas y después a pH 6,8 a partir de 2 horas: —□—, en % en peso (%D) de aciclovir en función del tiempo T en horas;

35 - la figura 3 representa los perfiles de liberación *in vitro* de las microcápsulas del ejemplo 3, a pH 1,4: —■— y a pH 6,8: —□—, en % en peso (%D) de metformina en función del tiempo T en horas.

Ejemplos

40 Ejemplo 1: preparación de microcápsulas que conducen a una liberación de metformina, HCl retardada y prolongada de doble mecanismo

Se disuelven 75 g de metformina, HCl (Chemsource) y 75 g de PVP en 1350 g de isopropanol. La solución se pulveriza sobre 850 g de microsferas neutras (NP Pharm.) en un "spray coater" Glatt® GPCG3.

45 Se disuelven en caliente 93,3 g de aceite de palma hidrogenado (Hüls) -B- y 140 g de Eudragit® L100 (Röhm) -A- en isopropanol. B/A = 0,66. La solución se pulveriza sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente. Las condiciones de recubrimiento con película son: temperatura de entrada: 45°C, caudal de pulverización: 8-12 g/min, presión de atomización: 1,5 bar.

50 Las microcápsulas se ensayaron en un dissolutest de tipo II conforme a la farmacopea a 37°C y bajo una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

a) HCl a pH 1,4

55 b) HCl a pH 1,4 durante 3 horas, después medio tampón KH₂PO₄/NaOH a pH 6,8.

Los perfiles de liberación se presentan en la figura 1.

60 Estos perfiles son característicos de una liberación retardada y después prolongada de doble mecanismo: ausencia de liberación durante 2 horas seguida de una liberación prolongada sin cambio de pH y seguida finalmente de una liberación acelerada por el cambio de pH.

65 Ejemplo 2: preparación de microcápsulas que conducen a una liberación de aciclovir retardada y prolongada de doble mecanismo

Se disuelven 75 g de aciclovir y 75 g de polivinilpirrolidona PLASDONE® K29/32 en 833 g de isopropanol. La solución se pulveriza sobre 850 g de microesferas neutras (NP Pharm) en un "spray coater" Glatt® GPCG3.

5 Se disuelven en caliente 93,3 g de aceite de palma hidrogenado (Hüls) –B- y 140 g de EUDRAGIT® L100 (Röhm) -A- en isopropanol. B/A = 0,66. La solución se pulveriza sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente. Las condiciones de recubrimiento con película son: temperatura de entrada: 45°C, caudal de pulverización: 8-12 g/min, presión de atomización: 1,5 bar.

10 Las microcápsulas se ensayaron en un dissolutest de tipo II conforme a la farmacopea a 37°C y bajo una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

a) HCl a pH 1,4

15 b) HCl a pH 1,4 durante 3 horas, después medio tampón KH₂PO₄/NaOH a pH 6,8.

Los perfiles de liberación son presentados en la figura 2.

20 El perfil de liberación del Aciclovir obtenido a pH 1,4 es característico de una liberación retardada y prolongada, de doble mecanismo de activación de la liberación-

Ejemplo 3: preparación de microcápsulas que conducen a una liberación de metformina, HCl retardada y prolongada de doble mecanismo

25 Se disuelven en caliente 105 g de aceite de palma hidrogenado (Hüls) –B- y 30 g de dibutylsebasato y 165 g de Eudragit® L100 (Röhm) -A- en isopropanol. B/A = 0,64. La solución se pulveriza sobre 700 g de granulados de metformina (95,5% de metformina/4,5% PVP). Las condiciones de con película son: temperatura de entrada: 45°C, caudal de pulverización: 8-12 g/min, presión de atomización: 1,5 bar.

30 Las microcápsulas se ensayaron en un dissolutest de tipo II conforme a la farmacopea a 37°C y bajo una agitación de 100 rpm en los medios siguientes:

e) HCl a pH 1,4

35 f) medio tampón KH₂PO₄/NaOH a pH 6,8.

Los perfiles de liberación son presentados en la figura 3.

40 Estos perfiles son característicos de una liberación retardada y después prolongada de doble mecanismo: ausencia de liberación durante 2 horas a pH ácido y liberación rápida a pH neutro.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma galénica oral microparticulada de liberación retardada y controlada de al menos un principio activo, con la exclusión del perindopril, teniendo este principio activo una ventana de absorción *in vivo* esencialmente limitada a las partes altas del tracto gastrointestinal,
- 10 comprendiendo esta forma galénica oral unas microcápsulas "depósito" que contienen al menos un principio activo con la exclusión del perindopril, siendo estas microcápsulas del tipo de las constituidas por unas partículas de principio activo recubiertas cada una de al menos una película de revestimiento, y caracterizadas
- 15
 - por que esta película de revestimiento está constituida de un material compuesto:
 - que comprende:
 al menos un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro, y
- 20 al menos un compuesto hidrófobo B seleccionado entre el grupo constituido por:
- las ceras vegetales tomadas solas o en mezclas entre sí;
- los aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezcla entre sí; preferentemente seleccionadas del grupo que comprende: el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado y de todas las mezclas entre sí;
- 25 - los diésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácidobehénico, tomados solos o en mezclas entre sí;
- los triésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácido behénico, tomados solos o en mezclas entre sí;
- 30
 - y que representa una fracción másica (% en peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) ≤ 40 :
 - por que dichas microcápsulas tienen un diámetro comprendido entre 200 y 800 micrones, preferiblemente entre 200 y 600 micrones;
 - por que la relación ponderal B/A está comprendida entre 0,5 y 1,5;
 - por que la liberación del principio activo de dichas microcápsulas se controla por dos mecanismos distintos de activación, siendo uno basado en una variación de pH y permitiendo el otro la liberación del principio activo, al final de un tiempo predeterminado de permanencia en el estómago, con un comportamiento de disolución *in vitro*, realizada según las indicaciones de la farmacopea europea 3ª edición titulada "Ensayo de disolución de las formas orales sólidas" (dissolutes de tipo II efectuado en condiciones SINK mantenido a 37°C y agitado a 100 rpm), tal que:
 - 45 - a pH constante 1,4, el perfil de disolución comprende una fase de latencia de duración inferior o igual a 5 horas, preferentemente comprendida entre 1 y 5 horas; y una fase de liberación controlada después de la fase de latencia tal que el tiempo de liberación del 50% del principio activo ($t_{1/2}$) está comprendido entre 0,25 y 35 horas, preferentemente entre 0,5 y 20 horas;
 - el paso, durante la fase de latencia, de pH 1,4 a pH 6,8, conduce a una fase de liberación que empieza sin tiempo de latencia.
- 50 2. Forma galénica según la reivindicación 1, caracterizada por que la relación ponderal B/A está comprendida entre 0,5 y 1,0.
3. Forma galénica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el polímero hidrófilo A se selecciona entre:
- 55
 - los copolímeros de ácido (met)acrílico y de éster alquilo de ácido (met)acrílico y sus mezclas,
 - los derivados de la celulosa, preferentemente: celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato;
 - y sus mezclas.
- 60 4. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el compuesto B se selecciona entre el grupo de productos siguientes:
- 65
 - ceras vegetales tomadas solas o en mezclas entre sí;
 - aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezcla entre sí; preferentemente seleccionados del grupo que comprende: el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado y cualquier mezcla entre ellos;

- y sus mezclas;

5. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la fase de liberación después del paso de pH 1,4 a pH 6,8, que se efectúa sin tiempo de latencia, es tal que el tiempo de liberación del 50% del principio activo ($t_{1/2}$) se define de la siguiente manera (en horas):

$$\text{preferentemente } \begin{matrix} 0,25 & \leq t_{1/2} \leq 20 \\ 0,5 & \leq t_{1/2} \leq 15. \end{matrix}$$

10 6. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que las microcápsulas comprenden una sola película de recubrimiento de material compuesto AB.

15 7. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el principio activo está depositado sobre un núcleo neutro de diámetro comprendido entre 200 y 600 micrones.

15 8. Forma galénica según la reivindicación 7, caracterizada por que el núcleo neutro contiene sacarosa y/o dextrosa y/o lactosa.

20 9. Forma galénica según la reivindicación 7, caracterizada por que el núcleo neutro es una microesfera de celulosa.

20 10. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que el principio activo utilizado pertenece a al menos una de las familias de sustancias activas siguientes: antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipemiantes, antiarítmicos, vasodiladores, antianginosos, antihipertensores, vasoprotectores, promotores de fecundidad, inductores e inhibidores del trabajo uterino, contraceptivos, antibióticos, fúngicos, antivirales, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrañas, antidepresivos, antitusivos, antiestamínicos o antialérgicos.

30 11. Forma galénica según la reivindicación 10, caracterizada por que el principio activo se selecciona entre los compuestos siguientes: amoxicilina, metformina, ácido acetilsalicílico, pentoxifilina, prazosina, Aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, oestradiol valerato, metopropol, sulpirido, captoprilo, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, y sus mezclas.

35 12. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que es un comprimido, ventajosamente orodispersable, un polvo o una cápsula dura.

40 13. Utilización de las microcápsulas tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de formas galénicas orales microparticuladas, farmacéuticas o dietéticas, preferentemente en forma de comprimidos, ventajosamente orodispersables, de polvos o de cápsulas duras.

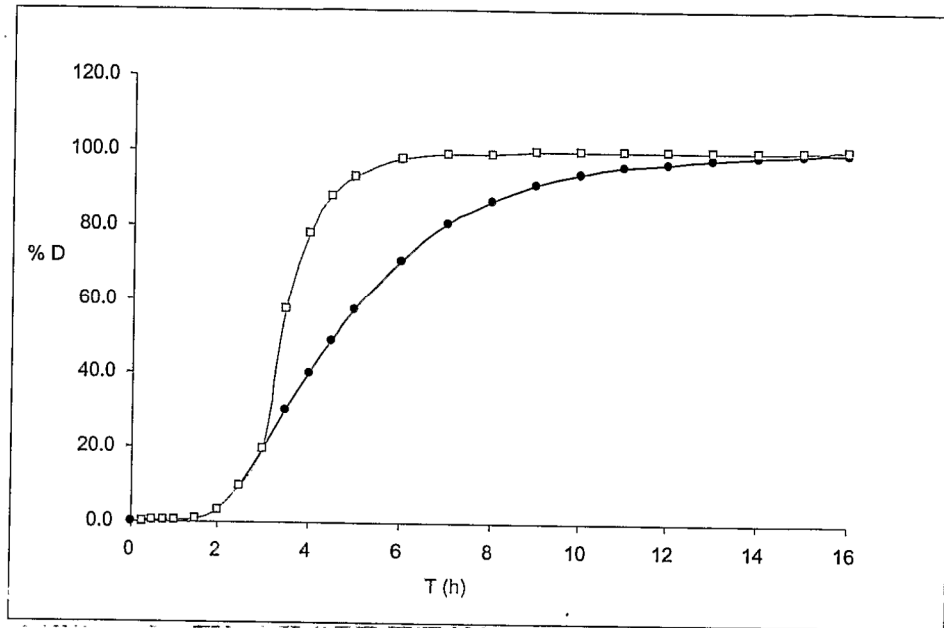


FIG 1

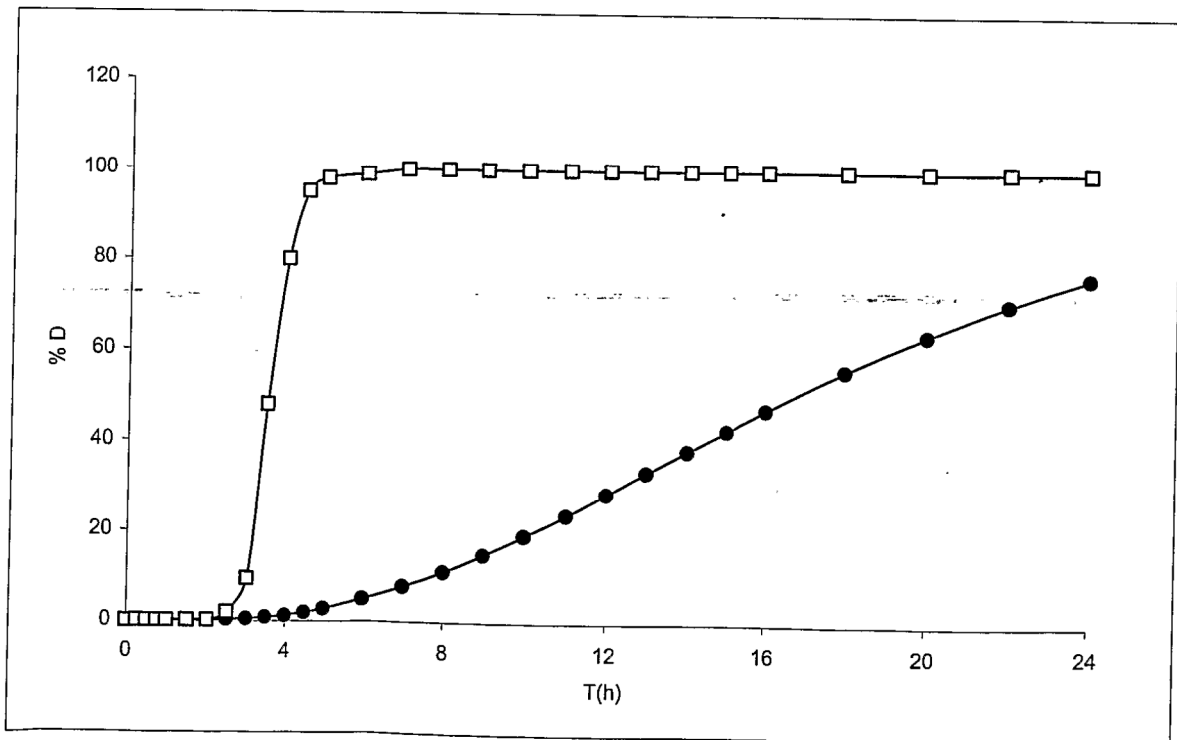


FIG 2

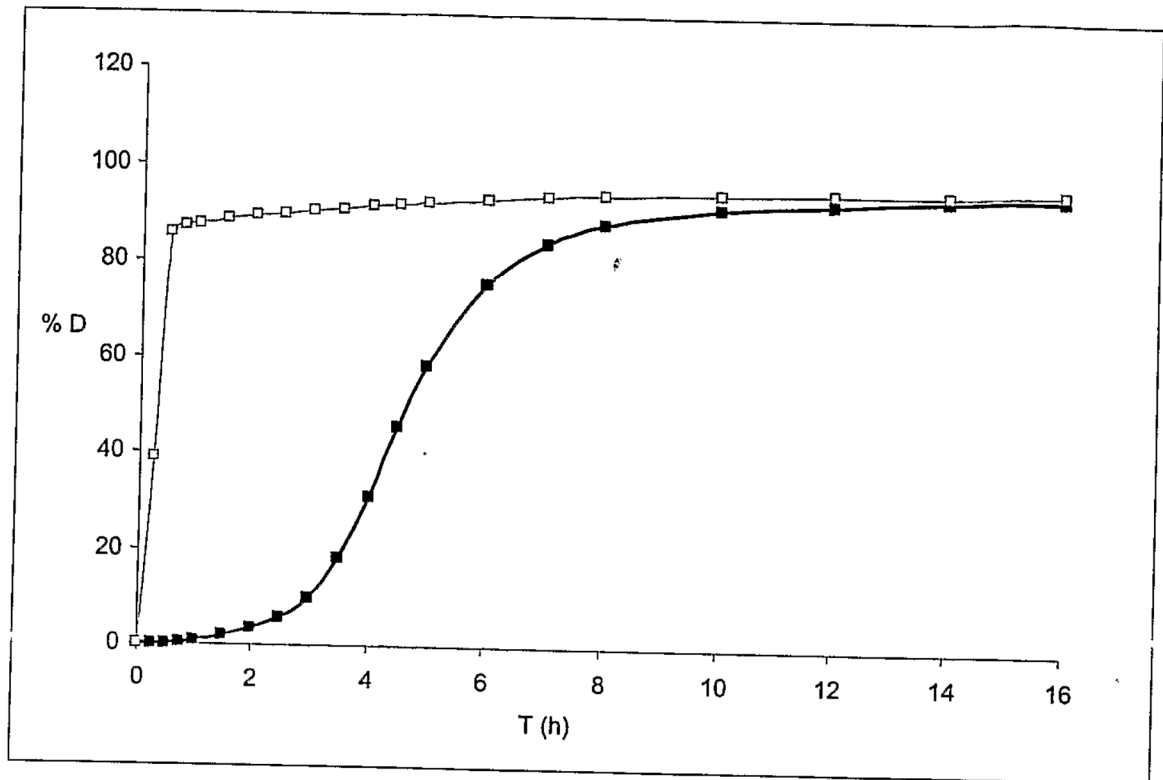


FIG 3