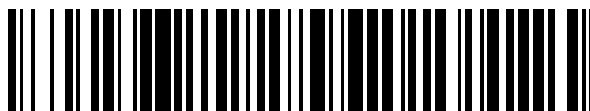


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 849**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

**A61K 9/58** (2006.01)

**A61K 9/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2009 PCT/FR2009/050719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2009 WO09138642**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2009 E 09745961 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2276474**

54 Título: **Forma oral sólida dotada de un doble perfil de liberación que comprende multipartículas**

30 Prioridad:

**18.04.2008 FR 0852627**  
**18.04.2008 US 71250 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.08.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE y**  
**DAVIAUD, ANNE-SOPHIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 721 849 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 oral sólida dotada de un doble perfil de liberación que comprende multipartículas

5 La presente invención tiene como objetivo proponer una forma sólida o también comprimida, destinada a la administración por vía oral, que contiene al menos un principio activo formulado en estado de micropartículas, estando dichas micropartículas en forma libre y dicha forma sólida final que las contiene dotadas del mismo perfil específico de liberación modificada.

10 La presente invención tiene también como objetivo un procedimiento útil para la preparación de tal forma sólida.

La técnica anterior ha mostrado que era interesante disponer de formas farmacéuticas orales multiparticulares. Estos sistemas multiparticulares están constituidos de un gran número de microcápsulas o de micropartículas de diámetro generalmente inferior a 2000 µm. Estos sistemas son ventajosos por varias razones.

15 En primer lugar, la dosis de principio(s) activo(s) a administrar se encuentra repartida en un gran número de micropartículas, típicamente 10000 para una dosis de 500 mg, y presenta por lo tanto una baja sensibilidad a la variabilidad del vaciado gástrico y un riesgo casi nulo de puesta en contacto de los tejidos con una dosis elevada en activo(s).

20 Por otro lado, los sistemas multiparticulares permiten la utilización, dentro de una única unidad de dosis tal como una cápsula por ejemplo, de una mezcla de micropartículas de perfiles de liberación modificada diferentes, permitiendo así realizar unos perfiles de liberación que presentan varias oleadas de liberación o asegurando por un ajuste adecuado de las diferentes proporciones, un nivel de concentración plasmática en activo(s) constante.

25 A título ilustrativo de estas formas de liberación modificada en estado multiparticular, se pueden citar especialmente aquellas descritas en los documentos US 2002/0192285, US 6 238 703, US 2002/0192285, US 2005/0118268 y US 5,800,836 y en particular aquellas descritas en la solicitud WO 03/030878.

30 Se puede citar también el documento US 2006/263429, que describe unos comprimidos de liberación prolongada de morfina, que comprende especialmente unos granulados de morfina recubiertos por una mezcla de Eudragit® L100 y de etilcelulosa.

35 El documento US 2004/0018234 describe la preparación de comprimidos que comprenden unos granulados que contienen un antibiótico (Amoxicilina o claritromicina) recubiertos por una capa de recubrimiento formada a partir de la pulverización sobre los granulados de una composición que contiene Eudragit® L 30D-55 y Eudragit® NE 30D.

40 En cuanto al documento US 2001/0009678, éste describe la preparación de comprimidos que comprenden unos polvos que contienen un principio activo farmacéutico (Lansoprazol), recubiertos por pulverización de una solución de recubrimiento que comprende Eudragit® L 30D-55 y Eudragit® NE 30D.

45 Se puede citar también el documento US 5,458,888, que describe una forma farmacéutica de liberación controlada de principio activo, que puede comprimirse en forma de comprimido, que comprende una fase interna que contiene el principio activo en forma de partículas recubiertas y una fase externa que comprende un polietilenglicol.

50 El documento US 2003/161874, por su parte, describe unas partículas que comprenden un recubrimiento que comprende un copolímero de ácido metacrílico (aproximadamente un 35% en peso del recubrimiento), etilcelulosa, acetilcitrato de tributilo y talco. Finalmente, el documento US 2005/118268 describe unas partículas recubiertas que presentan un revestimiento que comprende HPMC ftalato y etilcelulosa.

55 En particular, la solicitud WO 03/030878 describe más particularmente unas formas farmacéuticas orales multiparticulares, que permiten una liberación del principio activo que contienen según un doble mecanismo de liberación modificada, siendo el primero condicionado por el tiempo y siendo el segundo condicionado por el pH. Más precisamente, este proceso de liberación puede esquematizarse por una sucesión de tres fases distintas: una primera fase denominada de latencia seguida por una segunda fase denominada de liberación controlada, y que se manifiestan ambas al contacto de un medio ácido representativo del medio estomacal, seguida por una tercera fase denominada de liberación acelerada, incluso inmediata, y que se manifiesta al contacto de un medio neutro representativo del medio intestinal.

60 Este sistema multiparticular permite así una liberación del principio activo modificada, retrasada y prolongada, y cuyas diferentes secuencias se inician según dos mecanismos distintos respectivamente activados por el tiempo y por el pH. El paso de la primera fase a la segunda fase se inicia por un tiempo de contacto con el medio ácido representativo del medio estomacal, mientras que el paso de la segunda fase a la tercera fase se inicia por el cambio de pH encontrado cuando las micropartículas dejan el estómago para entrar en el intestino.

65 Este tipo particular de perfil de liberación modificada es particularmente interesante en los casos siguientes:

- cuando se busca una liberación retrasada, o bien para adaptar la liberación del principio activo a un ciclo cronobiológico manteniendo al mismo tiempo un horario de toma compatible con la vida corriente, o bien para retrasar la liberación de un principio activo con respecto a otro dentro de una combinación; y

- cuando el principio activo considerado está fuertemente metabolizado por el hígado sin que los metabolitos sean activos. Una liberación modificada en forma de varios picos desplazados permite en este caso minimizar el metabolismo hepático y preservar la biodisponibilidad prolongando al mismo tiempo la duración de acción del principio activo.

En todos estos casos, las formulaciones que presentan el perfil de liberación específica en 3 fases son superiores en términos de variabilidad a las formulaciones comúnmente denominadas entéricas y generalmente utilizadas para obtener una liberación retrasada.

Las formulaciones entéricas convencionales presentan, en efecto, solamente 2 fases: una fase de no liberación o también de latencia en medio ácido representativo del medio estomacal y una fase de liberación inmediata en medio neutro representativo del medio intestinal. En el caso de estas formas entéricas clásicas, la liberación del principio activo se inicia por el cambio de pH relacionado con el paso de la forma del estómago en el intestino. Ahora bien, este paso es extremadamente variable de un individuo a otro, e incluso de un momento a otro dentro del mismo individuo. No es raro que una forma oral se conserve en el estómago mucho más tiempo de lo previsto, hasta 18 horas por ejemplo. Así, para un producto administrado cada 24 horas, si el primer comprimido se conserva durante 18 horas y si el comprimido siguiente pasa al intestino mucho más rápidamente, el paciente no se tratará el primer día, pero recibirá el equivalente de 2 dosis el segundo día. Esta variabilidad puede tener consecuencias negativas si el principio activo presenta un índice terapéutico débil, es decir si un porcentaje plasmático elevado de este principio activo está asociado a unos efectos secundarios graves.

Las formulaciones que presentan un perfil de liberación específica en 3 fases evitan este problema y permiten acceder a unos perfiles de liberación retrasada y prolongada con una variabilidad baja y aceptable, incluso para unos principios activos con índice terapéutico bajo.

Se presentan generalmente en forma de micropartículas o microcápsulas cuyo núcleo, que contiene el principio activo o una mezcla de principios activos, está recubierto de un revestimiento cuya composición y/o grosor se ajustan precisamente para controlar la liberación de este principio activo según dos mecanismos distintos, según que el núcleo recubierto esté localizado en el estómago o en el intestino delgado, siendo uno condicionado por la duración de estancia en un medio acuoso ácido y el otro por el pH del medio que contiene las micropartículas.

Por ejemplo, el recubrimiento de las micropartículas descritas en el documento WO 03/03878 está formado de un material que comprende al menos un polímero hidrófilo portador de grupos ionizados a pH neutro, como por ejemplo un copolímero de ácido (met)acrílico y de (met)acrilato de alquilo y de al menos un compuesto hidrófobo como una cera hidrogenada vegetal. Tales micropartículas dan total satisfacción en términos de perfil de liberación modificada, cuando están formuladas en un sistema galénico no comprimido como un polvo o una cápsula.

Desafortunadamente, la formulación de este tipo de micropartículas en una forma sólida oral comprimida como un comprimido, resulta perjudicial para el perfil de liberación modificada. En particular, el tiempo de latencia inicial se pierde generalmente bajo el efecto de la liberación acelerada del principio activo de una parte al menos de las micropartículas cuyo revestimiento se ha roto por la fuerza de compresión, aplicada durante la formulación del comprimido.

Ahora bien, entre el conjunto de las formas sólidas, las formas sólidas compactadas o también cohesivas, como unos comprimidos, son ventajosas por varias razones.

Contrariamente a los polvos, no requieren una pre-dilución en un medio acuoso y por lo tanto pueden ingerirse instantáneamente por el paciente con además una total garantía a nivel de la dosificación del principio activo recibido por el paciente. Por otro lado, su producción industrial es claramente menos restrictiva para el formulador en comparación con las cápsulas o cápsulas de gelatina. Además, con respecto a estas, las formas sólidas de tipo comprimido poseen una mejor resistencia mecánica. No son desmenuzables y son al mismo tiempo compatibles con una fragmentación en varias partes si es necesario en términos de posología (comprimidos divisibles).

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de una formulación sólida presentada en forma de comprimido y constituida de un gran número de micropartículas dotadas de un perfil de liberación específico en tres fases para el principio activo vehiculado dentro de esta formulación.

En particular, queda una necesidad de una forma sólida comprimida constituida de micropartículas de liberación modificada en tres fases tal que la forma comprimida final presente el mismo perfil de liberación modificada en tres fases que las micropartículas de liberación modificada que contiene, consideradas en forma libre.

En particular, sigue habiendo una necesidad de una formulación sólida apta para procurar un perfil de liberación modificada en tres fases, que resulta de un doble mecanismo de liberación, condicionándose el primero por el tiempo, en la medida en la que la liberación del principio activo se inicia después de un tiempo de estancia determinado de la formulación sólida a nivel del estómago y, condicionándose el segundo por el pH, en la medida en la que la liberación del principio activo se acelera a partir de la puesta en contacto de la formulación sólida con el medio contenido en el intestino delgado.

De manera inesperada, los inventores han constatado que era posible disponer de formas orales, sólidas, formadas por compresión, y sin embargo aptas para garantizar tal perfil de liberación de principio(s) activo(s) modificada en tres fases, con la condición de dispersar, dentro de estas formas sólidas, el principio activo en forma de micropartículas dotadas de un revestimiento específico.

Más precisamente, la presente invención describe una forma sólida destinada a la administración por vía oral de al menos un principio activo y apta para garantizar un doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH, caracterizada por que dicho principio activo está presente en forma de un sistema microparticulado cuyas micropartículas poseen un núcleo formado en todo o en parte de dicho principio activo y recubierto de al menos una capa que condiciona dicho perfil de liberación modificada de dicho principio activo y formada de un material compuesto de al menos:

- del 10 al 75% en peso, y en particular del 25 al 75% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastro-intestinales,

- del 25 al 90% en peso, y en particular del 25 al 75% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que posee un valor de pH de solubilización que varía en el intervalo de pH de 5 a 7, y

- del 0 al 25% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un plastificante,

estando presentes dichos polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A al menos igual a 0,25.

La expresión "doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH" puede también designarse, de manera simplificada, bajo los términos "doble mecanismo de liberación en términos de tipo y de pH".

En el sentido de la invención, se designa de manera general por "fórmula sólida oral" unos comprimidos para la administración por vía oral.

La expresión "doble mecanismo de liberación" traduce el hecho de que las micropartículas presentan dos mecanismos distintos de liberación del principio activo que se puede también esquematizar en forma de un perfil de liberación de tres fases:

- un primer mecanismo de liberación diferida en el tiempo al contacto de un medio ácido. Este mecanismo de liberación puede dividirse en una primera fase de latencia seguida de una segunda fase de liberación controlada. En otras palabras, las formas sólidas orales según la invención poseen una aptitud a iniciar la liberación del principio activo que contienen en medio acuoso ácido, que al final de una puesta en contacto con este medio de al menos 30 minutos.

- un segundo mecanismo de liberación acelerada, incluso inmediata, al contacto de un medio acuoso neutro. Este segundo mecanismo de liberación puede esquematizarse por una tercera fase de liberación.

Así, la forma sólida considerada según la invención es apta, por un lado, para liberar de manera prolongada el principio activo que contiene después de un tiempo de latencia, condicionado por un tiempo de estancia dado a nivel del estómago y, por otro lado, iniciar una liberación acelerada del principio activo durante la entrada de la forma sólida en el intestino en el que se confronta a un aumento de pH. Estos dos mecanismos de liberación del principio activo o de los activos formulados en la forma sólida según la invención se aseguran en secuencia.

En el sentido de la presente invención, el valor de pH de solubilización del polímero B es un valor de pH del medio fisiológico o del medio *in vitro* modelo por debajo del cual el polímero es insoluble y por encima del cual este mismo polímero B es soluble.

Por razones evidentes, este valor de pH es específico a un polímero dado y directamente relacionado con sus características fisicoquímicas intrínsecas, tales como su naturaleza química y su longitud de cadena.

En el sentido de la presente invención, una forma sólida es una forma sólida dotada de una resistencia mecánica a la ruptura. Es también ventajosamente no deformable.

Frente a estas especificidades, se distingue de las formas galénicas también calificadas de "sólida", tales como por ejemplo las cápsulas y los polvos.

5 Ventajosamente, una forma sólida según la invención se presenta en una forma matricial en la que se dispersan las micropartículas que contienen el principio activo o la mezcla de principios activos a vehicular.

Más precisamente, se obtienen por compresión de los diferentes compuestos y/o materiales que entran en su composición.

10 Según un modo de realización preferido, la forma sólida según la invención es una forma de tipo comprimido.

Así, un primer objeto de la invención es un comprimido, destinado a la administración por vía oral de al menos un principio activo y apto para garantizar un doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH, en el que dicho principio activo está presente en forma de un sistema microparticulado cuyas micropartículas poseen un núcleo formado en todo o parte de dicho principio activo y recubierto de al menos una capa que condiciona dicho perfil de liberación de dicho principio activo y formada de un material compuesto de al menos:

20 - del 30 al 50% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales, seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B", los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y sus mezclas;

25 - del 30 al 60% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7, seleccionado entre:

\* el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo,

30 \* el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,

\* los derivados celulósicos tales como el acetato ftalato de celulosa, el acetato succinato de celulosa, el acetato trimelilato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa,

35 \* la goma laca,

\* el ftalato de acetato de polivinilo, y

\* sus mezclas, y

40 estando dicha capa de revestimiento de las micropartículas compuesta de una única capa formada de dicho material;

dispersándose dichas micropartículas dentro del comprimido,

45 estando dichas micropartículas aptas para liberar dicho principio activo según un perfil de liberación modificada en tres fases caracterizadas por:

50 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor inferior al del pH de solubilización del polímero B, un perfil de liberación retrasado y prolongado con un tiempo de latencia dado y comprendido entre 0,5 y 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas y según un tiempo de semi liberación  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,75 y 24 horas, especialmente entre 0,75 y 12 horas, incluso entre 0,75 y 8 horas, en particular entre 1 y 5 horas, tiempo al final del cual se libera la mitad del principio activo contenido;

55 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor superior al del pH de solubilización del polímero B, una liberación del principio activo sin tiempo de latencia y con un  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,1 y 2 horas;

60 pudiendo la cinética de liberación del principio activo determinarse por unos ensayos de disolución *in vitro*, efectuados en un aparato de palas USP tipo II con una velocidad de rotación de las palas de 75 rpm, por espectrometría UV, por un lado, en un medio 0,1 N HCl, por otro lado, en un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8.

Según un modo de realización preferido, la forma sólida posee una dureza que varía de 50 a 500 N.

65 Según una variante de realización, una forma sólida de acuerdo con la invención puede contener al menos dos tipos de micropartículas, difiriendo dichos tipos entre sí al menos por la naturaleza del principio activo que contienen y/o por la composición y/o el grosor del revestimiento que forma sus partículas respectivas.

Según otra variante de realización, la composición sólida según la invención puede comprender al menos dos tipos de micropartículas, que se distinguen el uno del otro por unos perfiles de liberación distintos.

5 Según también otra variante de realización, una forma sólida según la invención puede contener además unas partículas que poseen un doble mecanismo de liberación tal como se ha definido anteriormente, unas partículas dotadas de un perfil de liberación inmediata del o de los activos que contienen.

10 Según también otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una forma sólida de acuerdo con la invención, tal como se define a continuación.

Finalmente, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a micropartículas específicas tales como se definen a continuación.

15 Forma sólida

Como se precisa anteriormente, una forma sólida según la invención, de tipo comprimido, se produce ventajosamente por compresión. Puede, por supuesto, sufrir por otro lado unos tratamientos complementarios, especialmente tales como se definen a continuación.

20 Teniendo en cuenta este modo de preparación, posee una resistencia significativa a la ruptura. Por ejemplo, para un comprimido circular de 12 mm de diámetro, esta dureza puede variar de 50 a 500 N, en particular de 60 a 200 N.

25 Esta dureza puede medirse según el protocolo descrito en la farmacopea europea 6ª edición, capítulo 2.9.8.

De manera inesperada, esta cohesión mecánica no resulta ser perjudicial por otro lado a la manifestación, por las micropartículas dispersadas en dicha composición sólida, del perfil de liberación modificada específica en tres fases del o de los activos que transportan.

30 Las micropartículas cuando se liberan de la matriz formando la forma sólida según la invención, generalmente por disgregación de esta al contacto de un medio acuoso, siguen siendo aptas a la composición específica de su recubrimiento para liberar el principio activo según un perfil de liberación modificada específica en tres fases, tal como se ha descrito anteriormente, dentro del tracto gastrointestinal.

35 Más precisamente, cuando estas micropartículas se colocan en un medio cuyo pH está a un valor inferior a aquel del pH de solubilización del polímero B que forma dichas partículas, se observa un perfil de liberación retrasado y prolongado con un tiempo de latencia dado y comprendido entre 0,5 y 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas y según un tiempo de semi liberación  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,75 y 24 horas, especialmente entre 0,75 y 12 horas, incluso entre 0,75 y 8 horas, en particular entre 1 y 5 horas, tiempo al final del cual se libera la mitad del principio activo contenido.

40 Por el contrario, cuando estas mismas micropartículas, que han permanecido previamente en el estómago o en un medio asimilable, es decir de pH inferior al pH de solubilización del polímero B, se ponen en contacto con un medio cuyo pH está a un valor superior al del pH de solubilización del polímero B que forma dichas partículas, se observa una liberación del principio activo sin tiempo de latencia y con un  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,1 y 10 horas, en particular entre 0,1 y 5 horas, especialmente entre 0,1 y 2 horas.

45 El tiempo de latencia corresponde al tiempo por debajo del cual las micropartículas liberan menos del 20% de su dosis en activo(s).

50 Sistema microparticular

La invención comprende unas micropartículas cuya composición y estructura se ajustan para conferir precisamente el perfil de liberación modificada buscado para el principio activo o la mezcla de principios activos que contienen.

55 Más precisamente, las micropartículas consideradas según la invención se organizan estructuralmente en un núcleo, formado en todo o parte de al menos un principio activo o de una mezcla de principios activos, y recubierto o pediculado por un revestimiento.

60 Este núcleo puede ser:

- activo bruto (puro), y/o

65 - un gránulo matricial que contiene el principio activo o una mezcla de principio(s) activo(s) mezclada con otros diferentes ingredientes, y/o

- un gránulo obtenido por la aplicación de una capa formada en todo o parte del principio activo sobre una partícula de soporte, por ejemplo constituida de celulosa o de azúcar.

5 En el caso de un gránulo matricial, la matriz puede contener el principio activo y eventualmente otros excipientes fisiológicamente aceptables, tales como unos agentes aglutinantes, unos tensioactivos, unos desintegrantes, unas cargas, unos agentes que controlan o modifican el pH (amortiguadores).

10 En el caso de la utilización de una partícula de soporte, ésta puede estar compuesta de sacarosa y/o de dextrosa y/o de lactosa, y/o de mezcla sacarosa/almidón. Puede también ser una microesfera de celulosa o cualquier otra partícula de excipiente fisiológicamente aceptable. Ventajosamente, la partícula de soporte tiene un diámetro medio inferior a 1500 µm, y preferentemente comprendido entre 20 y 1000 µm, preferiblemente entre 50 y 1000 µm, en particular entre 50 y 800 µm, incluso entre 50 y 600 µm. La capa activa puede eventualmente comprender, además del o de los activos, uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables, tales como unos agentes aglutinantes, unos tensioactivos, unos desintegrantes, unas cargas, unos agentes que controlan o modifican el pH (amortiguadores).

20 Según una variante de realización particular, el núcleo que forma las micropartículas es un gránulo obtenido por la aplicación de una capa formada en todo o en parte del principio activo sobre una partícula de soporte tal como se ha definido anteriormente.

En el caso de la presente invención, el revestimiento posee una composición ajustada para proporcionar el perfil de liberación específica del principio activo o de la mezcla de principios activos asociada, es decir en tres fases iniciadas por un doble mecanismo de liberación activado por el tiempo y el pH.

25 Más precisamente, el revestimiento se forma de un material compuesto tal como se ha definido anteriormente, obtenido por mezcla de:

- al menos un polímero A insoluble en los líquidos del tubo digestivo;

30 - al menos un segundo polímero B que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7;  
- y eventualmente al menos un agente plastificante y/o otros excipientes convencionales.

Polímero A

35 Unos polímeros insolubles en los líquidos del tubo digestivo o también los fluidos gastro-intestinales son por ejemplo:

- los derivados no hidrosolubles de la celulosa,

40 - los derivados no hidrosolubles de (co)polímeros (met)acrílicos,

- y sus mezclas.

45 El polímero A según la invención se selecciona entre la etilcelulosa, por ejemplo las comercializadas bajo la denominación Ethocel<sup>®</sup>, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato (copolímero de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de metacrilato de trimetilamonio etilo) de tipo "A" o de tipo "B" especialmente los comercializados bajo las denominaciones Eudragit<sup>®</sup> RL y Eudragit<sup>®</sup> RS, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, especialmente los comercializados bajo la denominación Eudragit<sup>®</sup> NE y sus mezclas.

50 La etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa y los copolímeros de amonio (met)acrilato, son muy convenientes para la invención, especialmente los comercializados bajo la denominación de Eudragit RS<sup>®</sup> y Eudragil RL<sup>®</sup>.

55 El revestimiento de las micropartículas descritas contiene del 10% al 75%, y puede contener preferentemente del 15% al 60%, más preferentemente del 20% al 55%, especialmente del 25% al 55%, y más particularmente aún del 30 al 50% de polímero(s) A con respecto a su peso total.

Según una variante descrita, el revestimiento de las partículas contiene del 35% al 65%, preferentemente del 40% al 60% en peso de polímero(s) A con respecto a su peso total.

60 Como se ha indicado anteriormente, el revestimiento de las micropartículas según la invención contiene del 30 al 50% en peso de polímero(s) A con respecto a su peso total.

Polímero B

Los polímeros (B) según la invención, se seleccionan entre:

- 5 - el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo,  
- el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,  
- los derivados celulósicos tales como:  
10 \* el acetato ftalato de celulosa (CAP),  
\* el acetato succinato de celulosa (CAS),  
15 \* el acetato trimelitato de celulosa (CAT),  
\* el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa ftalato) (HPMCP),  
\* el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa acetato succinato) (HPMCAS),  
20 - la goma laca,  
- el ftalato de acetato de polivinilo (PVAP),  
25 - y sus mezclas.

Según un modo preferido de la invención, este polímero B se selecciona entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo y sus mezclas.

- 30 Como se ha precisado anteriormente, el polímero B considerado según la invención posee un perfil de solubilidad diferente según si se enfrenta a un valor de pH superior o inferior a su valor de pH de solubilización.

En el sentido de la invención, el polímero B es generalmente insoluble a un valor de pH inferior a su valor de pH de solubilización y, por el contrario, soluble a un valor de pH superior a su valor de pH de solubilización.

- 35 Por ejemplo, puede tratarse de un polímero cuyo valor de pH de solubilización es de:

- 5,0 como por ejemplo ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente el comercializado bajo la denominación HP-50 por Shin-Etsu,  
40 - 5,5 como por ejemplo ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente el comercializado bajo la denominación HP-55 por Shin-Etsu o copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y especialmente el comercializado bajo la denominación Eudragit L100-55 de Evonick,  
45 - 6,0 como por ejemplo un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:1 y especialmente el comercializado bajo la denominación de Eudragit L100 de Evonick,  
- 7,0 como por ejemplo un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 y especialmente el comercializado bajo la denominación de Eudragit S100 de Evonick.

- 50 El conjunto de estos polímeros es soluble a un valor de pH superior a su pH de solubilización.

El revestimiento de las micropartículas descritas puede estar compuesto de al menos del 25 al 90%, en particular del 30 al 80%, más particularmente del 30 al 75%, especialmente del 35 al 70%, en particular del 35 al 65%, incluso del 40 al 60% en peso de polímero(s) B con respecto a su peso total.

El revestimiento según la invención está compuesto del 30 al 60% en peso, en particular del 40 al 60% en peso, de polímero(s) B con respecto a su peso total.

- 60 Ventajosamente, el revestimiento está formado a partir de una mezcla de las dos categorías de polímeros A y B, en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A superior a 0,25, en particular superior o igual a 0,3, en particular superior o igual a 0,4, especialmente superior o igual a 0,5, incluso superior o igual a 0,75.

Según otra variante de realización, la relación polímero(s) B/polímero(s) A es además inferior a 8, especialmente inferior a 4, incluso inferior a 2 y más particularmente inferior a 1,5.

- 65



A título representativo de las mezclas de polímeros A y B que son muy particularmente convenientes para la invención, se pueden citar especialmente las mezclas de etilcelulosa, de acetato butirato de celulosa o de copolímero de amonio (met)acrilato de tipo A o B con al menos un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.

Así, según un modo de realización particular, las partículas según la invención pueden formarse ventajosamente por al menos una pareja polímero B/polímero A seleccionada entre las parejas siguientes:

1. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, 1:1 / etilcelulosa,
2. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / etilcelulosa,
3. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, 1:2 / etilcelulosa,
4. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / acetato butirato de celulosa,
5. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,
6. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,
7. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B".
8. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B",
9. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B".

La presente invención describe unas micropartículas que poseen un núcleo formado en todo o parte de al menos un principio activo, estando dicho núcleo recubierto de al menos una capa que determina un doble mecanismo de liberación, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH de dicho principio activo y formado de un material compuesto de al menos:

- del 10 al 75% en peso, y en particular del 25 al 75% en peso, en particular del 25% al 60% y, más preferiblemente aún, del 25% al 55%, y más particularmente aún del 30 al 50% con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales, seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, un copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B", los ésteres de ácidos poli(met)acrílico y sus mezclas, y

- del 25 al 90% en peso, y en particular del 25 al 75% en peso, en particular del 30 al 75%, particularmente del 35 al 70%, incluso del 40 al 60% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que poseen un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH que varía de 5 a 7 y seleccionado entre un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo y sus mezclas.

En particular, otro objeto de la invención se refiere a unas micropartículas que poseen un núcleo formado en todo o parte de al menos un principio activo, estando dicho núcleo recubierto de al menos una capa que condiciona un doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH,

formándose dicha capa de revestimiento de un material compuesto de al menos:

- del 30 al 50% con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales y seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, un copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B", los ésteres de ácidos poli(met)acrílico, y sus mezclas, y

- del 40 al 60% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que poseen un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH que varía de 5 a 7 y seleccionado entre un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo y sus mezclas;

estando dicha capa de revestimiento de las micropartículas compuesta de una única capa formada de dicho material,

estando dichas micropartículas aptas para liberar dicho principio activo según un perfil de liberación modificada en tres fases caracterizadas por:

5 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor inferior al del pH de solubilización del polímero B, un perfil de liberación retrasada y prolongada con un tiempo de latencia dado y comprendido entre 0,5 y 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas y según un tiempo de semi liberación  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,75 y 24 horas, especialmente entre 0,75 y 12 horas, incluso entre 0,75 y 8 horas, en particular entre 1 y 5 horas, tiempo al final del cual se libera la mitad del principio activo contenido;

10 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor superior al del pH de solubilización del polímero B, una liberación del principio activo sin tiempo de latencia y con un  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,1 y 2 horas;

15 pudiendo la cinética de liberación de dicho principio activo determinarse por unos ensayos de disolución *in vitro*, efectuados en un aparato de palas USP tipo II con una velocidad de rotación de las palas de 75 rpm, por espectrometría UV, por un lado, en un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8.

20 Ventajosamente, el revestimiento puede estar formado de una pareja polímero B/polímero A seleccionada entre las parejas antes citadas.

Además de los dos tipos de polímeros antes citados, el revestimiento de las partículas según la invención puede comprender al menos un agente plastificante.

25 Agente plastificante

Este agente plastificante se puede seleccionar especialmente entre:

30 - el glicerol y sus ésteres, y preferentemente entre los glicéridos acetilados, gliceril-mono-estearato, gliceril-triacetato, gliceril-tributirato,

- los ftalatos, y preferentemente entre los dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato,

35 - los citratos, y preferentemente entre los acetiltributenciltrato, acetiltriethylcitrate, tributenciltrato, triethylcitrate,

- los sebacatos, y preferentemente entre los dietilsebacato, dibutilsebacato,

- los adipatos,

40 - los azelatos,

- los benzoatos,

- el clorobutanol,

45 - los polietilenglicoles,

- los aceites vegetales,

50 - los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato,

- los malatos, preferentemente el dietilmalato,

- los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato,

55 - los succinatos; preferentemente el dibutilsuccinato,

- los butiratos,

60 - los ésteres del alcohol cetílico,

- los malonatos, preferentemente el dietilmalonato,

- el aceite de ricino,

65 - y sus mezclas.

En particular, el revestimiento puede comprender menos del 25% en peso, preferentemente, del 1% al 20% en peso y, más preferiblemente aún, del 5% al 20%, en particular del 5% al 15%, y más preferiblemente aproximadamente un 10% en peso de agente(s) plastificante(s) con respecto a su peso total.

- 5 La invención describe unas partículas cuyo revestimiento puede estar formado de al menos
- del 20 al 60%, en particular del 30 al 60% en peso de al menos un polímero A seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, un copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B" o un de sus mezclas,
  - 10 - del 30 al 70%, en particular del 40 al 70% en peso de al menos un polímero B seleccionado entre un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, especialmente un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:1 o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2; un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, en particular un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 o un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:2, y sus mezclas
  - 15 - y de aproximadamente un 10% en peso de al menos un agente plastificante tal como por ejemplo el trietilcitrate.

20 A título ilustrativo y no limitativo de estas partículas, se pueden citar especialmente aquellas cuyo revestimiento posee una de las composiciones siguientes.

- 25 • del 30 al 60% de etilcelulosa  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1  
un 10% de trietilcitrate
- del 30 al 60% de etilcelulosa  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate
- 30 • del 30 al 60% de etilcelulosa  
del 40 al 70% de una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate
- 35 • del 30 al 60% de acetato butirato de celulosa  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1  
un 10% de trietilcitrate
- 40 • del 30 al 60% de acetato butirato de celulosa  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate
- 45 • del 30 al 60% de acetato butirato de celulosa  
del 40 al 70% de una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate
- 50 • del 30 al 60% de copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B"  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1  
un 10% de trietilcitrate
- del 30 al 60% de copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B"  
del 40 al 70% de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate et
- 55 • del 30 al 60% de copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B"  
del 40 al 70% de una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2  
un 10% de trietilcitrate.

60 Por supuesto, el revestimiento puede comprender otros diversos adyuvantes adicionales utilizados clásicamente en el campo del recubrimiento. Puede tratarse, por ejemplo, de pigmentos, de colorantes, de cargas, de agentes anti-espumantes, de agentes tensioactivos, etc.

65 Según un modo de realización particular de la invención, el revestimiento no contiene principio activo.

Según otro modo de realización de la invención, el revestimiento está libre de compuesto soluble a un valor de pH que va de 1 a 4.

5 El revestimiento puede ser mono- o multi-capa. Según la invención, está compuesto de una única capa formada a partir del material compuesto definido anteriormente.

10 El revestimiento de las micropartículas, ya sea en estado libre o dispersas dentro de una composición sólida según la invención, posee ventajosamente el mismo aspecto. Se presenta preferentemente en forma de una película continua dispuesta en superficie del núcleo formado en todo o parte del principio activo. Posee ventajosamente una resistencia mecánica suficiente para ser compatible con una exposición a una fuerza de compresión significativa por ejemplo de al menos 5 kN, especialmente de al menos 7 kN y preferentemente superior a 10 kN.

15 Este revestimiento es además ventajosamente homogéneo en término de composición, en superficie del núcleo que forma las micropartículas.

20 Así, según una variante de realización preferida, el revestimiento dispuesto en superficie de las micropartículas se obtiene por pulverización en lecho fluidizado de una solución o dispersión que contiene al menos dichos polímeros A y B sobre unas partículas de principio(s) activo(s).

25 De manera preferida, los polímeros A y B y si está(n) presente(s) el o los plastificantes se pulverizan en estado de soluto, es decir en una forma solublizada en un medio disolvente. Este medio disolvente contiene generalmente unos disolventes orgánicos mezclados o no con agua. El revestimiento así formado resulta ser homogéneo en término de composición por oposición a un revestimiento formado a partir de una dispersión de estos mismo polímeros en un líquido mayoritariamente acuoso.

30 Según una variante de realización preferida, la solución pulverizada contiene menos de 40% en peso de agua, en particular menos del 30% en peso de agua y más particularmente menos del 25% en peso de agua, incluso un contenido en agua inferior o igual al 10% en peso con respecto al peso total de los disolventes.

35 Esta capacidad del revestimiento para conservar su integridad física y sus propiedades de liberación modificada se observan ventajosamente para unos porcentajes de revestimiento que varían del 3 al 85%, especialmente del 5 al 60%, en particular del 10 al 50%, incluso del 10 al 40%, y más particularmente del 20 al 40% en peso de revestimiento con respecto al peso total de la micropartícula.

40 Las micropartículas consideradas según la invención poseen un diámetro medio inferior o igual a 2000  $\mu\text{m}$ , en particular inferior o igual a 1000  $\mu\text{m}$ , especialmente inferior a 800  $\mu\text{m}$ , en particular inferior a 600  $\mu\text{m}$ , incluso inferior a 500  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio se determina por difracción láser o análisis tamiz según la escala de tamaño a caracterizar.

45 De manera general, el uso del método por difracción láser, especialmente tal como se expone en la Farmacopea 6ª edición, capítulo 2.9.31., para caracterizar un tamaño, en diámetro medio en volumen, se privilegia hasta una escala de tamaño de 700  $\mu\text{m}$ . En lo que se refiere a la caracterización según el método tamiz, la elección de los tamices adecuados se encuentra claramente dentro de las competencias del experto en la técnica que puede referirse a la Farmacopea Europea, 6ª edición, capítulo 2.9.38., que propone un modo de estimación de la distribución granulométrica por tamizado analítico.

#### Principios Activos

50 Las formas sólidas según la invención son compatibles con una amplia gama de principios activos. Por razones evidentes, su perfil de liberación controlada en término de pH y retrasada las hacen muy particularmente ventajosas para unos activos frente a los cuales se buscan tales perfiles de liberación y por lo tanto más particularmente, los activos de los cuales se busca garantizar una liberación significativa a nivel del intestino delgado. Tal es el caso de lo esencial de los activos farmacéuticos.

55 Así, el principio activo contenido en las micropartículas recubiertas según la invención puede estar, por ejemplo, ventajosamente seleccionado entre al menos una de las familias de sustancias activas siguientes: los anestésicos, los analgésicos, los antiasmáticos, los agentes de tratamiento de las alergias, los anticancerosos, los antiinflamatorios, los anticoagulantes y antitrombóticos, los anti-convulsiones, los antidiabéticos, los antieméticos, los antiglaucomas, los antihistamínicos, los anti-infecciosos, en particular los antibióticos, los antifúngicos, los antivirales, los antiparkinsonianos, los anti-colinérgicos, los antitusivos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los agentes cardiovasculares, especialmente los hipolipemiantes, anti-arítmicos, vasodilatadores, antianginosos, anti-hipertensores, vasoprotectores e inhibidores de colinesterasa, los agentes de tratamiento de los desórdenes del sistema nervioso central, los estimulantes del sistema nervioso central, los contraceptivos, los promotores de fecundidad, los agonistas de los receptores de la dopamina, los agentes de tratamiento de la endometriosis, los agentes de tratamientos de los trastornos gastrointestinales, los

5 inmunomoduladores y los inmunosupresores, los agentes de tratamiento de los trastornos de la memoria, los antimigrañas, los miorrelajantes, los análogos de nucleósidos, los agentes de tratamiento de la osteoporosis, los parasinpatomiméticos, las prostaglandinas, los agentes psicoterapéuticos tales como sedativos, hipnóticos, tranquilizantes, neurolépticos, ansiolíticos, psicoestimulantes y antidepresivos, los agentes de tratamiento dermatológicos, los esteroides y las hormonas, las anfetaminas, los anorexígenos, los anti-dolores no analgésicos, los antiepilépticos, los barbitúricos, las benzodiacepinas, los hipnóticos, los laxantes, los psicotrópicos.

10 Algunas de estas familias de principios activos son en particular más particularmente ilustradas por los activos utilizados en los ejemplos.

10 Por razones evidentes, las partículas según la invención pueden utilizarse con fines de acondicionamiento de otros activos que los identificados anteriormente.

15 La forma sólida o composición sólida según la invención se presenta en forma de un comprimido, conteniendo esta comprimido unas micropartículas tales como se han definido anteriormente.

20 Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención presenta un porcentaje de carga en micropartículas que va del 5% al 60% en peso con respecto a su peso total, en particular del 10% al 50% en peso, y más particularmente del 20 al 40% en peso.

20 Ventajosamente, la forma sólida que contiene las micropartículas de liberación modificada del principio activo comprende también unos excipientes fisiológicamente aceptables, clásicos y útiles por ejemplo para formular las micropartículas dentro de una matriz y especialmente en forma de comprimido.

25 Estos excipientes pueden ser, en particular:

- unos diluyentes
- 30 - unos agentes de compresión, como la celulosa microcristalina o el manitol,
- unos colorantes,
- unos desintegrantes,
- 35 - unos agentes de fluidez como el talco, la sílice coloidal,
- unos lubricantes como, por ejemplo, el behenato de glicerol, los estearatos,
- unos aromas,
- 40 - unos conservantes,
- y sus mezclas.

45 La elección de estos excipientes se encuentra claramente dentro de las competencias del experto en la técnica.

Según un modo de realización particular de la invención, los agentes de compresión y/o diluyentes se seleccionan especialmente entre:

- 50 ◦ la celulosa microcristalina, como por ejemplo los grados de Avicel® de FMC, los grados de Celphere® de Asahi Kasei, o la celulosa en polvo,
- las sales de calcio, tales como los carbonato fosfato y sulfato de calcio,
- 55 ◦ los azúcares, como por ejemplo la lactosa, la sucrosa o las esferas de azúcar,
- el manitol, como por ejemplo los grados de Pearlitol® de Roquette, el xilitol, y el eritritol.

60 Una forma sólida según la invención puede comprender, especialmente uno o varios agentes de compresión y/o diluyentes en una cantidad que va del 10% al 80% en peso, en particular del 30% al 75% en peso, y más particularmente del 35% al 65% en peso con respecto al peso total de la forma sólida.

Según otro modo de realización particular de la invención, los lubricantes y/o agentes de fluidez son seleccionados especialmente entre:

- 65 ◦ los estearatos, como por ejemplo el estearato de magnesio,

- el ácido esteárico,
  - el behenato de glicerol,
  - la sílice coloidal, y
  - el talco.
- Una forma sólida según la invención puede comprender uno o varios lubricantes y/o agentes de fluidez en una cantidad que va del 0,1% al 5% en peso, especialmente del 0,5% al 2% en peso con respecto al peso total de la forma sólida.
- Según otro modo de realización particular de la invención, unos aglutinantes se seleccionan especialmente entre:
- los polímeros derivados de la celulosa, como la hipromelosa, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la etilcelulosa,
  - la povidona, y
  - el polióxido de etileno.
- El contenido de aglutinantes en una forma sólida según la invención puede ir del 0% al 40% en peso, en particular del 0% al 30% en peso, y más particularmente del 5 al 20% en peso con respecto al peso total de la forma sólida.
- Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención comprende, además de las micropartículas definidas a continuación, al menos un agente de compresión y/o diluyente, en particular seleccionado entre la celulosa microcristalina, el manitol y sus mezclas, y al menos un lubricante y/o agente de fluidez, en particular estearato de magnesio, y eventualmente al menos un aglutinante, especialmente seleccionado entre la hipromelosa y la metilcelulosa.
- En particular, estos diferentes excipientes se utilizan en cantidades tales como se han definido anteriormente.
- Pueden añadirse otros excipientes fisiológicamente aceptables, especialmente seleccionados entre unos desintegrantes, unos colorantes, unos aromas y/o unos conservantes.
- Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención comprende menos del 1% en peso de desintegrante(s) con respecto a su peso total, y más particularmente, no tiene desintegrantes.
- Según también otro modo de realización particular, una forma sólida según la invención no contiene compuesto ceroso insoluble en agua, y en particular no contiene ceras.
- La forma sólida final, en forma de comprimido, puede recubrirse según las técnicas y fórmulas conocidas por el experto en la técnica para mejorar su presentación (color, aspecto, enmascaramiento del sabor, etc.).
- Las nuevas formas farmacéuticas según la invención son originales en su aptitud a manifestar un perfil de liberación controlada y son administrables por vía oral, en particular en dosis diaria única, doble o múltiple.
- Por supuesto, una forma sólida según la invención puede reunir diferentes tipos de micropartículas, que se distinguen las unas de las otras por ejemplo frente a la naturaleza del principio activo condicionado, y/o de la composición del revestimiento y/o del grosor del revestimiento.
- Según un primer modo de realización, al menos una parte de las micropartículas de liberación modificada del principio activo comprende cada una micropartícula del principio activo, recubierta por al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo.
- Preferentemente, la micropartícula del principio activo es un gránulo que comprende el o los activos y uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables.
- Según un segundo modo de realización, al menos una parte de las micropartículas de liberación modificada del principio activo comprende cada una partícula de soporte, al menos una capa activa que comprende el o los activos y que recubren la partícula de soporte, y al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del principio activo.
- Como se ha precisado anteriormente, puede ser también interesante mezclar en una misma forma sólida, al menos dos tipos de micropartículas de cinéticas de liberación del principio activo diferentes, por ejemplo de liberación

inmediata y de liberación modificada. Puede también ser interesante mezclar dos (o varios) tipos de micropartículas, que contienen cada uno un principio activo diferente, liberado según un perfil de liberación que le es específico.

5 La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de una forma sólida de tipo comprimido para la administración oral de al menos un principio activo, de acuerdo con la invención que comprende al menos las etapas que consisten en:

a) disponer de micropartículas formadas en todo o parte de al menos un principio activo,

10 b) pulverizar en lecho de aire fluidizado sobre las micropartículas de la etapa a) una solución o dispersión que contiene al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales en mezcla con al menos un polímero B que poseen un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7, en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A al menos igual a 0,25,

15 c) mezclar las micropartículas de principios activos, obtenidas al final de la etapa b), con uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables y aptos para formar una matriz,

d) aglomerar la mezcla formada en la etapa c) por compresión.

20 Según una variante de realización, las micropartículas de principios activos recubiertos obtenidos al final de la etapa c) pueden mezclarse con otras micropartículas que tienen unas composiciones de revestimiento diferentes y/o unos tamaños diferentes y/o con unas partículas de principio activo puro previamente a su transformación según la etapa d).

25 Las partículas de principios activos pueden obtenerse previamente según varias técnicas tales como por ejemplo:

- extrusión/esferonización del principio activo con eventualmente uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables, y/o;

30 - granulación húmeda del principio activo con eventualmente uno o varios o excipientes fisiológicamente aceptables, y/o;

- compactación del principio activo con eventualmente uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables, y/o;

35 - pulverización del principio activo, con eventualmente uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables, en dispersión o en solución en un disolvente acuoso u orgánico sobre una partícula de soporte, y/o;

- polvo o cristal del principio activo eventualmente tamizado(s);

40 - las micropartículas del principio activo pueden haberse recubierto previamente.

Según una variante de realización, la solución en dispersión utilizada en la etapa b) es una solución, es decir, un medio disolvente en el que los polímeros A y B están en estado de solutos.

45 Ventajosamente, se trata de una mezcla de agua y de disolvente(s) orgánico(s) cuyo contenido en agua es inferior al 40% en peso, en particular inferior al 30%, incluso inferior al 25% en peso, en particular inferior o igual al 10% en peso con respecto al peso total de la mezcla de disolventes. El disolvente orgánico puede seleccionarse entre los disolventes conocidos por el experto en la técnica. A título de ejemplo, se pueden citar los disolventes siguientes: acetona, isopropanol, etanol y sus mezclas.

50 Los excipientes susceptibles de asociarse en la etapa c) a las micropartículas de principios activos pueden ser unos diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, agentes de fluidez, lubricantes, compuestos que pueden modificar el comportamiento de la preparación en el tubo digestivo, colorantes y/o aroma.

55 Se trata de metodologías generales interesantes, que permiten producir las formes sólidas de la invención de una manera simple y económica.

60 Las formas sólidas según la presente invención se obtienen ventajosamente por compresión. Esta compresión se puede realizar según cualquier método convencional y su utilización se encuentra claramente dentro de las competencias del experto en la técnica.

Generalmente, el conjunto de los ingredientes destinados a formar la matriz en la que se dispersan las micropartículas se mezcla en estado pulverulento. Estos ingredientes pueden incluir además una o varias cargas, uno o varios lubricantes, también en estado de polvo.

65

Una vez que el conjunto de estos ingredientes y las partículas se han mezclado, mediante métodos convencionales, la mezcla resultante se comprime para formar la forma sólida esperada y especialmente un comprimido.

5 El método para preparar tales comprimidos es también bien conocido por el experto en la técnica y no se describirá por lo tanto más en detalle a continuación.

Estos comprimidos, como se ha evocado anteriormente pueden, llegado el caso, someterse a unos tratamientos complementarios que tienen como objetivo por ejemplo formar en su superficie un recubrimiento de película o recubrimiento particular destinado a proporcionarles unas propiedades o cualidades complementarias.

10 Los ejemplos y figuras siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo del campo de la invención.

#### Figuras

15 Figura 1: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,1N HCl para unos comprimidos, preparados según el ejemplo 2 y unas micropartículas preparadas según el ejemplo 1.

20 Figura 2: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,05M de fosfato de potasio a un pH de 6,8 para unos comprimidos preparados según el ejemplo 2 y unas micropartículas preparadas según el ejemplo 1.

Figura 3: Perfiles de liberación *in vitro* de micropartículas de metformina preparadas según el ejemplo 3, obtenidas durante 2 horas en el medio 0,1N HCl y después en el medio 0,05M de fosfato de potasio a un pH de 6,8

25 Figura 4: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,1N HCl para unos comprimidos y unas micropartículas de metformina, no de acuerdo con la invención, preparados según el ejemplo 4.

Figura 5: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,1N HCl para unos comprimidos de aciclovir, preparados según el ejemplo 6 y unas micropartículas de aciclovir, preparadas según el ejemplo 5.

30 Figura 6: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,05M de fosfato de potasio a un pH de 6,8 para unos comprimidos de aciclovir, preparados según el ejemplo 6 y unas micropartículas de aciclovir, preparadas según el ejemplo 5.

35 Figura 7: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,1N HCl que comprende un 0,2% en peso de Cremophor RH 40®, para unos comprimidos de diclofenaco, preparados según el ejemplo 8 y unas micropartículas de diclofenaco, preparadas según el ejemplo 7.

40 Figura 8: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,05M de fosfato de potasio a un pH de 6,8 para unos comprimidos de diclofenaco, preparados según el ejemplo 8 y unas micropartículas de diclofenaco, preparadas según el ejemplo 7.

Figura 9: Perfiles de liberación *in vitro* obtenidos en un medio 0,05 M de fosfato a un pH de 6,8 y en un medio 0,1 N HCl para unos comprimidos preparados según el ejemplo 9.

45 Figura 10: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unos comprimidos y unas micropartículas de metformina, ambos preparados según el ejemplo 10, durante una exposición secuenciada a unas condiciones ácidas (medio 0,1N HCl) durante 2 horas, después a un pH neutro (medio pH 6,8).

50 En el conjunto de las figuras, el símbolo ◆ representa el comprimido considerado y el símbolo X las micropartículas correspondientes y el %D figura el porcentaje disuelto.

#### Ejemplo 1

Preparación y formulación de micropartículas de metformina

55 Etapa 1: preparación de los granulados (etapa de revestimiento)

60 Se introducen 1800 g de metformina bajo agitación en un reactor que contiene 2486 g de agua. La solución se calienta a 70°C. Una vez los cristales de metformina disueltos, la solución se pulveriza sobre 200 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei) en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1 en una configuración "bottom spray" (pulverización de la solución de recubrimiento por un conducto situado en la parte inferior del lecho de partículas).

65 Después de la pulverización, el producto obtenido se tamiza sobre unos tamices de 200 µm y 800 µm. Se recuperan entonces 1888 g de granulados que van de 200 µm a 800 µm (lo que corresponde a la fracción de producto que ha atravesado las mallas del tamiz de 800 µm y retenida sobre el tamiz de 200 µm).



## Etapa 2: fase de revestimiento

5 Se revisten 490 g de granulados obtenidos en la etapa 1 a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG 1,1 con 105 g de un copolímero de ácido metacrílico y de etilo acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 84 g de acetato butirato de celulosa (de Eastman) y 21 g de trietilcitrato (de Morflex) disueltos en una mezcla acetona/agua (90/10 m/m). Después de la pulverización, se recuperan las micropartículas revestidas. Su diámetro medio en volumen, determinado por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo vía seca Scirocco 2000, según el modo de cálculo "Análisis estándar ajustado con una sensibilidad normal" (Modelo: General Purpose - normal sensitivity), es de 631  $\mu\text{m}$ .

**Ejemplo 2**

15 Preparación de comprimidos que contiene las micropartículas del ejemplo 1

Se mezclan 4,0 g de las micropartículas de liberación diferida y controlada preparadas en el ejemplo 1 con 4,0 g de hipromelosa (Methocel E5 de Dow), 4,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC) y 0,2 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para fabricar unos comprimidos de 800 mg con la ayuda de una prensa hidráulica Perkin-Elmer.

20 Ensayos de disolución *in vitro*

La cinética de liberación *in vitro* de los comprimidos se sigue a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV, por un lado, en 900 ml de un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en 900 ml de un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8. Los ensayos de disolución se efectúan en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

30 Los resultados se ilustran respectivamente en las figuras 1 y 2. Cada una de las figuras 1 y 2 da cuenta también a título comparativo del perfil de liberación de las micropartículas en una forma libre, es decir de acuerdo con las obtenidas en el ejemplo 1.

Se observa que los perfiles de liberación de los comprimidos y de las micropartículas que están en forma libre son similares para cada medio de disolución ensayado.

**Ejemplo 3**

Revestimiento de cristales de metformina

40 Fase de revestimiento

Se revisten 420 g de cristales de metformina, tamizados entre 300  $\mu\text{m}$  y 800  $\mu\text{m}$ , a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1, con 165 g de un copolímero de ácido metacrílico y de etilo acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 132 g de acetato butirato de celulosa (de Eastman) y 33 g de trietilcitrato (de Morflex) disueltos en una mezcla acetona/agua (90/10 m/m). Al final de la pulverización, se recuperan las micropartículas esperadas. Su diámetro medio en volumen, determinado por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo vía seca Scirocco 2000, según el modo de cálculo "Análisis estándar ajustado con una sensibilidad normal" (Modelo: Général Purpose - normal sensitivity), es de 495  $\mu\text{m}$ .

50 Perfiles de disolución en unas condiciones de exposiciones secuenciales

La cinética *in vitro* de las micropartículas preparadas anteriormente se sigue a  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV durante 2 horas en un medio 0,1 N HCl después, tras ajustar el pH, en un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8. El ensayo de disolución se efectúa en un aparato de palas USP tipo II, en 900 ml de medio. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

55 El perfil de disolución se representa en la Figura 3.

**Ejemplo 4**

60 Preparación y formulación de micropartículas no de acuerdo con la invención en un comprimido

Fase 1: preparación de los granulados (etapa de recubrimiento)

65 Se introducen 1746 g de metformina y 54 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) bajo agitación en un reactor que comprende 2486 g de agua. La solución se calienta a  $74^\circ\text{C}$ . Cuando los cristales de metformina y la povidona se

disuelven, la solución se pulveriza sobre 450 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei) en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1 en una configuración bottom spray. Se obtienen 2224 g de granulados de metformina.

Fase 2: Fase de revestimiento

Se revisten 455 g de granulados, como se han preparado anteriormente, en un lecho de aire fluidizado GPCG 1,1 con 117 g de un copolímero de ácido metacrílico y de etilo acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik) y 78 g de aceite de semilla de algodón hidrogenada (Lubritab® de JRS Pharma), disueltos en 1305 g de isopropanol a 78°C. Después de la pulverización, el producto se lleva a 55°C durante 2 horas. Se obtienen 638 g de micropartículas.

Preparación de los comprimidos

Se mezclan 4,0 g de micropartículas, como preparadas anteriormente, con 3,0 g de hipromelosa (Methocel E5 de Dow), 3,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 2,0 g de manitol (Pearlitol SD 200 de Roquette) y 0,2 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para fabricar unos comprimidos de 800 mg con la ayuda de una prensa hidráulica Perkin-Elmer.

Ensayos de disolución *in vitro*

La cinética de liberación *in vitro* de las micropartículas de metformina y de los comprimidos preparados como se ha descrito anteriormente se sigue a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV en 900 ml de medio 0,1 N HCl. Los ensayos de disolución se efectúan en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

Los perfiles de disolución se ilustran en la figura 4. Se observa que los perfiles de liberación de los comprimidos y de las micropartículas en forma libre son diferentes. El perfil de liberación del comprimido no es conforme con el de las micropartículas. Es más rápido, lo que traduce un defecto de control.

#### Ejemplo 5 (Fuera de la invención)

Fabricación de micropartículas de aciclovir

Fase 1: preparación de los granulados (etapa de recubrimiento)

Se introducen 810 g de aciclovir y 90 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) bajo agitación en 2100 g de agua. Cuando los cristales de aciclovir y la povidona se disuelven, la solución se pulveriza sobre 600 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei) en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1 en una configuración bottom spray. Después del recubrimiento, el producto se tamiza sobre unos tamices de abertura de malla de 200  $\mu\text{m}$  y 800  $\mu\text{m}$ . Se obtienen unos granulados de aciclovir que van de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ , que corresponden a la fracción de producto pasada a través de las mallas del tamiz de 800 $\mu\text{m}$  y recuperada sobre el tamiz de 200  $\mu\text{m}$ .

Fase 2: Fase de revestimiento

Se revisten 350 g de granulados, como se han preparado anteriormente, a temperatura ambiente en un lecho de aire fluidizado GPCG 1,1 con 45 g de un copolímero de ácido metacrílico y de etilo acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 90 g de un copolímero de amonio (met)acrilato tipo A (Eudragit RL100 de Evonik) y 15 g de dibutilftalato (de Merck), disueltos en una mezcla acetona/agua (90/10 m/m). Después de la pulverización, se obtienen unas micropartículas. El diámetro medio en volumen de las micropartículas de aciclovir revestidas, determinado por difracción laser sobre un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo vía seca Scirocco 2000, según el modo de cálculo "Análisis estándar ajustado con una sensibilidad normal" (Modelo: General Purpose - normal sensitivity), es de 412  $\mu\text{m}$ .

#### Ejemplo 6 (Fuera de la invención)

Disolución a 0,1N HCl y a un pH de 6,8 de comprimidos que comprende unas micropartículas de aciclovir

Se mezclan 2,0 g de micropartículas de liberación diferida y controlada, como las preparadas en el ejemplo 5, con 1,0 g de hipromelosa (Methocel E5 de Dow), 2,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC) y 1,0 g de manitol (Pearlitol SD200 de Roquette) y 0,1 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de comprimidos que pesan 800 mg.

La cinética de liberación *in vitro* de los comprimidos se sigue a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV, por un lado en 900 ml de un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en 900 ml de un medio fosfato de potasio 0,05M a un pH de 6,8. Los ensayos de disolución se efectúan en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

Los perfiles de disolución de los comprimidos se comparan en las figuras 5 y 6 con los perfiles de disolución de las micropartículas de aciclovir preparadas en ejemplo 5.

5 Los perfiles de liberación de los comprimidos y de las micropartículas que están en forma libre son idénticos para cada medio de disolución ensayado.

### Ejemplo 7

Fabricación de micropartículas de diclofenaco

10 Fase 1: preparación de los granulados (etapa de recubrimiento)

15 Se introducen 100 g de diclofenaco de sodio y 400 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) bajo agitación en 1674 g de agua. La solución se calienta a 70°C. Después de la disolución completa de los ingredientes, la solución se pulveriza sobre 600 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei) en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1 en una configuración bottom spray. Los granulados obtenidos se tamizan sobre unos tamiz de 200 µm a 500 µm. Se obtienen unos granulados de diclofenaco que van de 200 µm a 500 µm.

20 Fase 2: Fase de revestimiento

25 Se recubren 420 g de granulados, como se han preparado anteriormente, a temperatura ambiente en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1, con una solución que comprende 108 g de un copolímero de ácido metacrílico y de etilo acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 54 g de un copolímero de amonio (met)acrilato tipo B (Eudragit RS100 de Evonik), 18 g de trietilcitrato (de Morflex), disueltos en una mezcla acetona/agua (95/5 m/m). Después de la pulverización, el producto se tamiza sobre 630 µm. Las micropartículas así obtenidas tienen un diámetro medio en volumen, determinado por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo vía seca Scirocco 2000, según el modo de cálculo "Análisis estándar ajustado con una sensibilidad normal" (Modelo: General Purpose - normal sensitivity), de 411 µm.

### 30 Ejemplo 8

Disolución de comprimidos que comprenden unas micropartículas de diclofenac

35 Se mezclan 112,5 g de micropartículas de liberación diferida y controlada, como las preparadas en el ejemplo 7, a 157,8 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 28,2 g de manitol (Pearlitol SD200 de Roquette) y 1,5 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de comprimidos redondos de 12 mm de diámetro de 700 mg, gracias a una prensa XP1 de Korsch. La fuerza de compresión aplicada sobre la mezcla es de 15 kN. Los comprimidos así fabricados tienen una dureza de aproximadamente 98 N.

40 La cinética de liberación *in vitro* de los comprimidos anterior se sigue a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV, por un lado, en 900 ml de un medio 0,1 N HCl que contiene un 0,2% másico de Cremophor RH 40 y, por otro lado, en 900 ml de un medio fosfato de potasio 0,05M a pH 6,8. Los ensayos de disolución se efectúan en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

45 Los perfiles de disolución de los comprimidos se comparan en las figuras 7 y 8 con los perfiles de disolución de las micropartículas de diclofenaco preparadas en el ejemplo 7.

50 Los perfiles de liberación de los comprimidos y de las micropartículas que están en forma libre son idénticos para cada medio de disolución ensayado.

### Ejemplo 9

Preparación de comprimidos que contienen los granulados no revestidos y las micropartículas del ejemplo 1

55 Se mezcla 1,0 g de granulados no revestidos preparados en el ejemplo 1 y 3,0 g de las micropartículas de liberación diferida y controlada preparadas en el ejemplo 1, a 5,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 0,9 g de manitol (Pearlitol SD 100 de Roquette) y 0,1 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para fabricar unos comprimidos de 800 mg con la ayuda de una prensa hidráulica Perkin-Elmer.

60 Ensayos de disolución *in vitro*

65 La cinética de liberación *in vitro* de los comprimidos se sigue a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por espectrometría UV, por un lado, en 900 ml de un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en 900 ml de un medio fosfato de potasio 0,05M a pH 6,8. Los ensayos de disolución se efectúan en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

Los resultados se presentan en la figura 9.

En el medio a 0,1N HCl, la fracción de principio activo liberada inmediatamente corresponde a la fracción de principio activo contenida en los granulados no revestidos utilizados para la fabricación de los comprimidos.

5

### Ejemplo 10

Preparación de micropartículas y de comprimidos de metformina

#### 10 Fase de revestimiento

15 Se revisten 420 g de granulados obtenidos en etapa 1 del ejemplo 1 a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG1,1, con 37 g de un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (Eudragit L100-55 de Evonik), 29,6 g de etilcelulosa (Ethocel 20 premium de Dow) y 7,4 g de trietilcitrate (de Morflex) disueltos en una mezcla acetona/agua (90/10 m/m). Después de la pulverización, se recuperan las micropartículas revestidas. Su diámetro medio en volumen, determinado por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo vía seca Scirocco 2000, es de 640 µm.

#### 20 Preparación de los comprimidos

Se mezclan 2,0 g de las micropartículas de liberación diferida y controlada preparadas en la etapa anterior, a 2,0 g de hipromelosa (Methocel E5 de Colorcon), 3,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 3,0 g de manitol (Pearlitol SD 200 de Roquette) y 0,2 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para fabricar unos comprimidos de 800 mg con la ayuda de una prensa hidráulica Perkin-Elmer.

25

Observación: Se puede también obtener de manera similar unos comprimidos que contienen unas micropartículas preparadas como se ha descrito anteriormente, pero sustituyendo los 37 g de Eudragit L100-55 por una mezcla de 14,8 g de Eudragit L100-55 y 22,2 g de Eudragit S100.

#### 30 Perfiles de disolución en unas condiciones de exposiciones secuenciales

35 Los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos y de las micropartículas, preparados anteriormente, se siguen a 37, ± 0,5°C por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N durante 2 horas después, tras ajustar el pH y la salinidad del medio, a pH 6,8 y a 0,05M de fosfato de potasio. El ensayo de disolución se efectúa en un aparato de palas USP tipo II. La velocidad de rotación de las palas es de 75 rpm.

Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas y los comprimidos se comparan en la figura 10.

## REIVINDICACIONES

1. Comprimido, destinado a la administración por vía oral de al menos un principio activo y apto para garantizar un doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH,
- en el que dicho principio activo está presente en forma de un sistema microparticulado cuyas micropartículas poseen un núcleo formado en todo o parte de dicho principio activo y revestidos con al menos una capa que condiciona dicho perfil de liberación de dicho principio activo y formada de un material compuesto de al menos:
- del 30 al 50% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales, seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B", los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y sus mezclas;
  - del 30 al 60% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7, seleccionado entre:
    - el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo,
    - el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,
    - los derivados celulósicos tales como el acetato ftalato de celulosa, el acetato succinato de celulosa, el acetato trimelilato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa,
    - la goma laca,
    - el polivinilo de acetato ftalato, y
    - sus mezclas, y
- estando dicha capa de revestimiento de las micropartículas compuesta de una única capa formada de dicho material;
- estando dichas micropartículas dispersadas dentro del comprimido,
- estando dichas micropartículas aptas para liberar dicho principio activo según un perfil de liberación modificada en tres fases caracterizado por:
- al contacto de un medio cuyo pH está a un valor inferior al del pH de solubilización del polímero B, un perfil de liberación retrasada y prolongada con un tiempo de latencia dado y comprendido entre 0,5 y 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas y según un tiempo de semi liberación  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,75 y 24 horas, especialmente entre 0,75 y 12 horas, incluso entre 0,75 y 8 horas, en particular entre 1 y 5 horas, tiempo al final del cual se libera la mitad del principio activo contenido;
  - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor superior al del pH de solubilización del polímero B, una liberación del principio activo sin tiempo de latencia y con un  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,1 y 2 horas;
- pudiendo la cinética de liberación del principio activo determinarse por unos ensayos de disolución *in vitro*, efectuados en un aparato de palas USP tipo II con una velocidad de rotación de las palas de 75 rpm, por espectrometría UV, por un lado, en un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8.
2. Comprimido según la reivindicación anterior, en el que el recubrimiento de las micropartículas contiene del 40% al 60% en peso de polímero(s) B con respecto al peso total de dicho revestimiento.
3. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento de las micropartículas está formado de al menos una mezcla de etilcelulosa, de acetato butirato de celulosa o de copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o "B" con al menos un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.
4. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento comprende los polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A superior o igual a 0,75.
5. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento de las micropartículas comprende además al menos un agente plastificante.

- 5 6. Comprimido según la reivindicación anterior, en el que el revestimiento de las micropartículas comprende menos del 25% en peso, en particular del 1% al 20% en peso, y más preferiblemente del 5% al 20% en peso de agente(s) plastificante(s) con respecto a su peso total.
- 10 7. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento dispuesto en la superficie de las micropartículas está presente a un porcentaje de revestimiento que varía del 3 al 85% en peso, especialmente del 5 al 60% en peso, en particular del 10 al 50%, incluso del 10 al 40%, y más particularmente del 20 al 40% en peso de revestimiento, con respecto al peso total de dicha micropartícula.
- 15 8. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento dispuesto en superficie de las micropartículas se obtiene por pulverización en lecho de aire fluidizado de una solución que contiene al menos dichos polímeros A y B en estado de soluto sobre unas partículas de principio(s) activo(s).
- 20 9. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las micropartículas poseen un diámetro medio inferior o igual a 2000  $\mu\text{m}$ , especialmente inferior o igual a 1000  $\mu\text{m}$ , en particular inferior a 800  $\mu\text{m}$ , en particular inferior a 600  $\mu\text{m}$ , incluso inferior a 500  $\mu\text{m}$ .
- 25 10. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo se selecciona entre los anestésicos, los analgésicos, los antiasmáticos, los agentes de tratamiento de las alergias, los anticancerosos, los antiinflamatorios, los anticoagulantes y antitrombóticos, los anti-convulsiones, los antiepilépticos, los antidiabéticos, los antieméticos, los antiglaucomas, los antihistamínicos, los anti-infecciosos, especialmente los antibióticos, los antifúngicos, los antivirales, los antiparkinsonianos, los anti-colinérgicos, los antitúxicos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los agentes cardiovasculares, especialmente los hipolipemiantes, anti-arrítmicos, vasodilatadores, antianginosos, anti-hipertensores, vasoprotectores e inhibidores de colinesterasa, los agentes de tratamiento de los desórdenes del sistema nervioso central, los estimulantes del sistema nervioso central, los contraceptivos, los promotores de fecundidad, los agonistas de los receptores de la dopamina, los agentes de tratamiento de la endometriosis, los agentes de tratamientos de los trastornos gastrointestinales, los inmunomoduladores e inmunosupresores, los agentes de tratamiento de los trastornos de la memoria, los antimigrañas, los miorrelajantes, los análogos de nucleósidos, los agentes de tratamiento de la osteoporosis, los parasimpatomiméticos, las prostaglandinas, los agentes psicoterapéuticos tales como sedativos, hipnóticos, tranquilizantes, neurolépticos, ansiolíticos, psicoestimulantes y antidepresivos, los agentes de tratamiento dermatológicos, los esteroides y las hormonas, las anfetaminas, los anorexígenos, los anti-dolores no analgésicos, los antiepilépticos, los barbitúricos, las benzodiacepinas, los hipnóticos, los laxantes, los psicotrópicos.
- 30 11. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos dos tipos de micropartículas que se distinguen la una de la otra por unos perfiles de liberación distintos.
- 35 12. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos dos tipos de micropartículas, en el que dichos tipos difieren entre sí al menos por la naturaleza del principio activo que contienen y/o por la composición de su revestimiento y/o el grosor de su revestimiento.
- 40 13. Procedimiento de preparación de un comprimido para la administración oral de al menos un principio activo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos las etapas que consisten en:
- 45 a) disponer de micropartículas formadas en todo o parte de al menos un principio activo,
- b) pulverizar en lecho de aire fluidizado sobre las micropartículas de la etapa a), una solución o dispersión que contiene al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales en mezcla con al menos un polímero B que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7,
- 50 c) mezclar las micropartículas de principios activos revestidas obtenidas al final de la etapa b) con uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables y aptos para formar una matriz,
- 55 d) aglomerar la mezcla formada en la etapa c) por compresión.
- 60 14. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que los polímeros A y B son tales como se definen en las reivindicaciones 1 a 4.
- 65 15. Procedimiento según la reivindicación 13 o 14 en el que las micropartículas obtenidas al final de la etapa b) son tales como se definen en las reivindicaciones 5 a 9.
16. Micropartículas que poseen un núcleo formado en todo o parte de al menos un principio activo, estando dicho núcleo revestidos con al menos una capa que condiciona un doble mecanismo de liberación de dicho principio activo, condicionándose el primero por el tiempo y condicionándose el segundo por el pH,

estando dicha capa de revestimiento formada de un material compuesto de al menos:

5 - del 30 al 50% con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en los fluidos gastrointestinales y seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, un copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B", los ésteres de ácidos poli(met)acrílico, y sus mezclas, y

10 - del 40 al 60% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B que poseen un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH que varía de 5 a 7 y seleccionado entre un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo y sus mezclas;

15 estando dicha capa de revestimiento de las micropartículas compuesta de una única capa formada de dicho material,

estando dichas micropartículas aptas para liberar dicho principio activo según un perfil de liberación modificada en tres fases caracterizado por:

20 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor inferior al del pH de solubilización del polímero B, un perfil de liberación retrasada y prolongada con un tiempo de latencia dado y comprendido entre 0,5 y 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas y según un tiempo de semi liberación  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,75 y 24 horas, especialmente entre 0,75 y 12 horas, incluso entre 0,75 y 8 horas, en particular entre 1 y 5 horas, tiempo al final del cual la mitad del principio activo contenido se libera;

25 - al contacto de un medio cuyo pH está a un valor superior al del pH de solubilización del polímero B, una liberación del principio activo sin tiempo de latencia y con un  $t_{1/2}$  comprendido entre 0,1 y 2 horas;

30 pudiendo la cinética de liberación de dicho principio activo determinarse por unos ensayos de disolución *in vitro*, efectuados en un aparato de palas USP tipo II con una velocidad de rotación de las palas de 75 rpm, por espectrometría UV, por un lado, en un medio 0,1 N HCl y, por otro lado, en un medio fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8.

35 17. Micropartículas según la reivindicación anterior, cuyo revestimiento está formado de al menos una pareja polímero B/polímero A seleccionado entre las parejas siguientes:

- copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, 1:1 / etilcelulosa,

- copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / etilcelulosa,

40 - mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, 1:2 / etilcelulosa,

- copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / acetato butirato de celulosa,

45 - copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,

- mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,

50 - copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B",

- copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B",

55 - mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato de tipo "A" o de tipo "B".

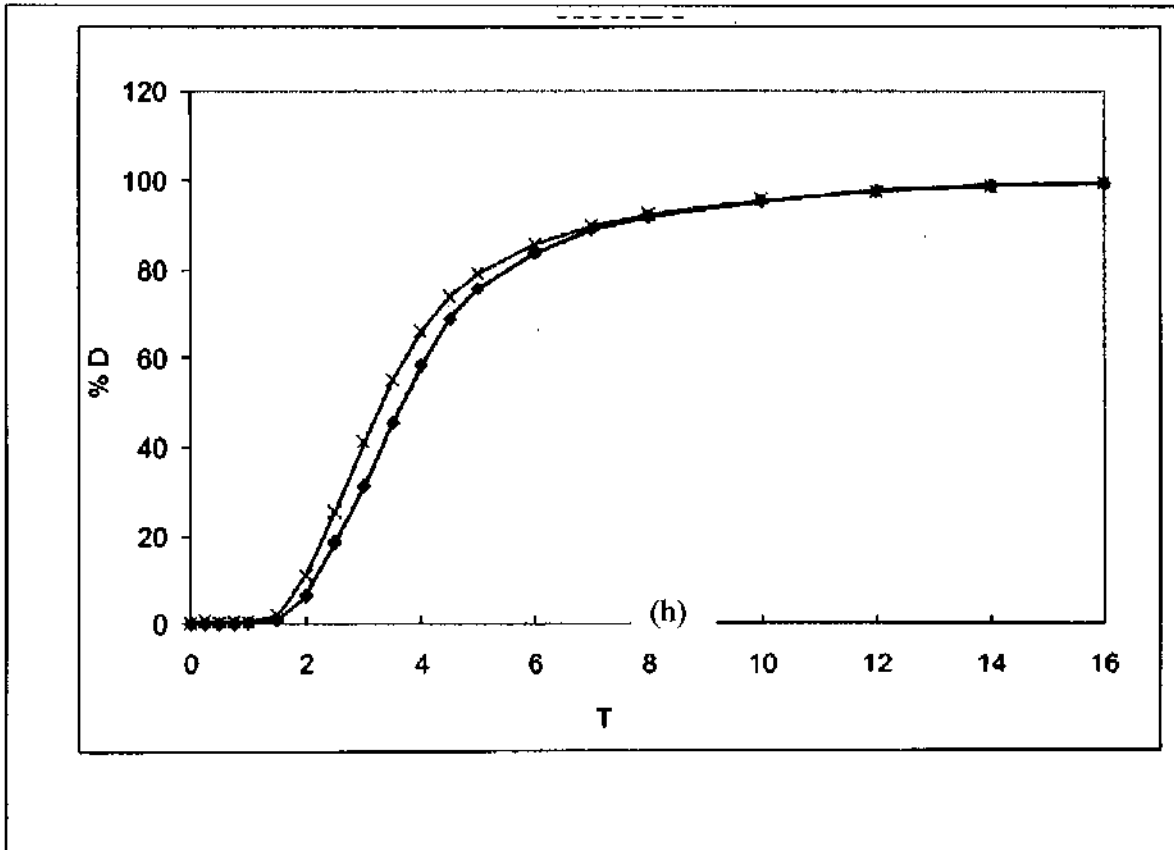


FIGURA 1



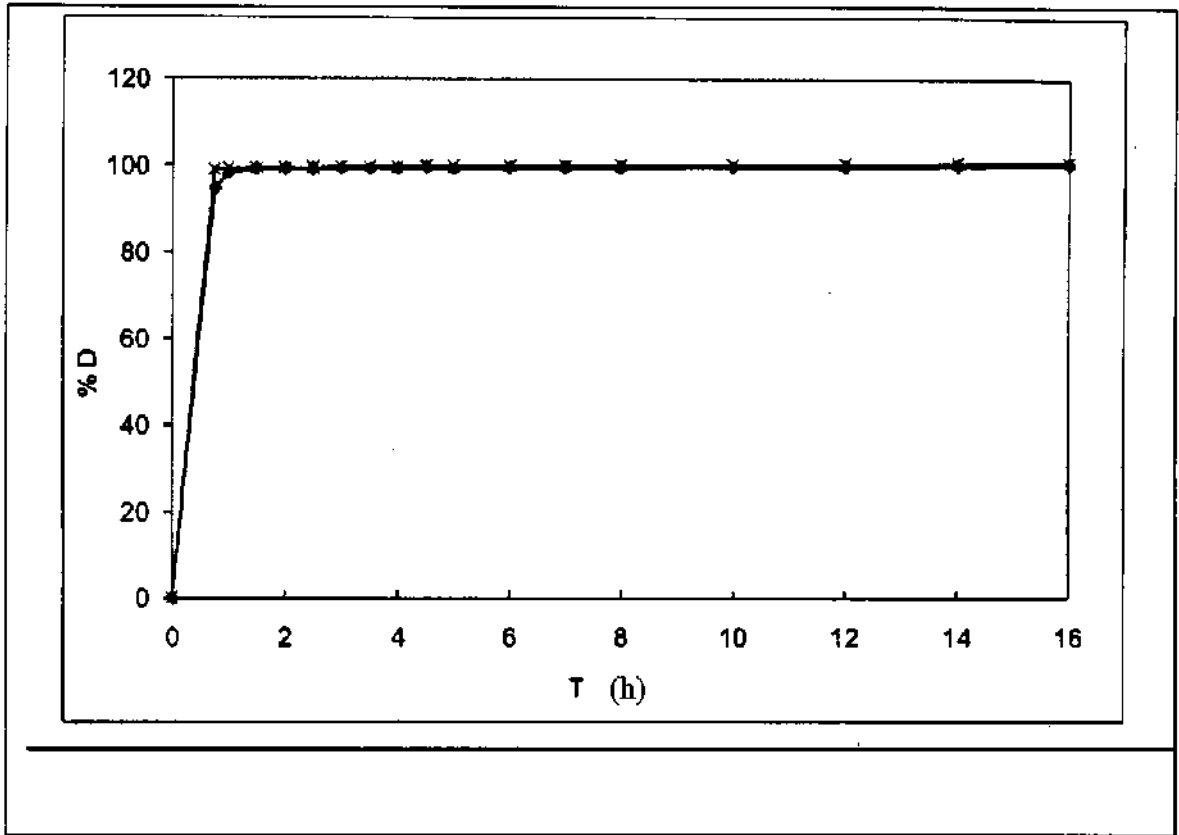


FIGURA 2

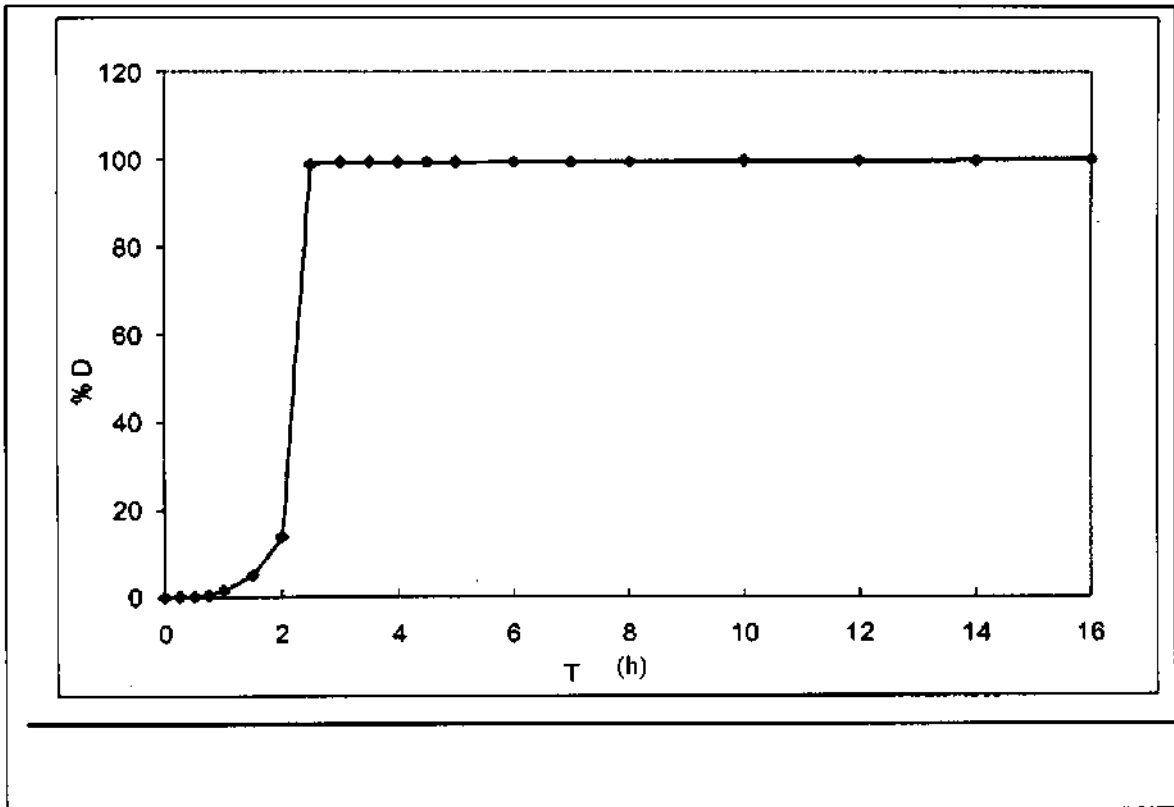


FIGURA 3

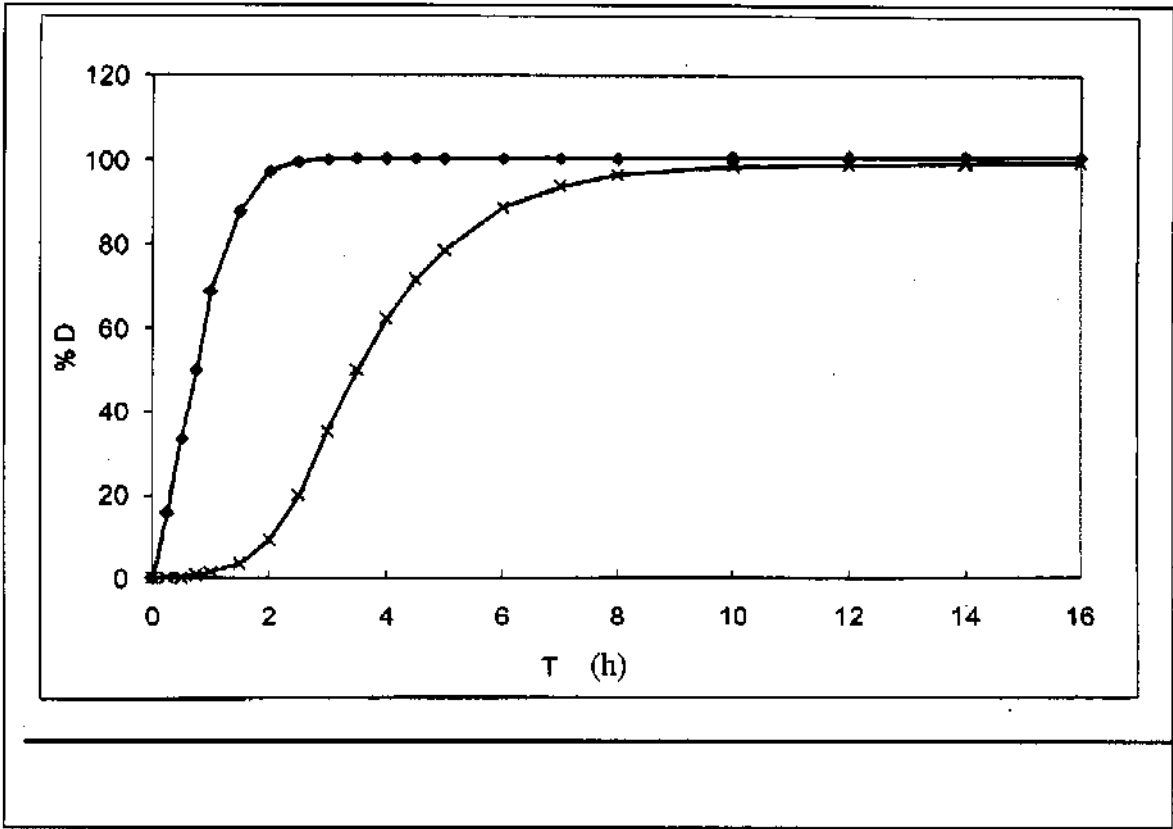


FIGURA 4

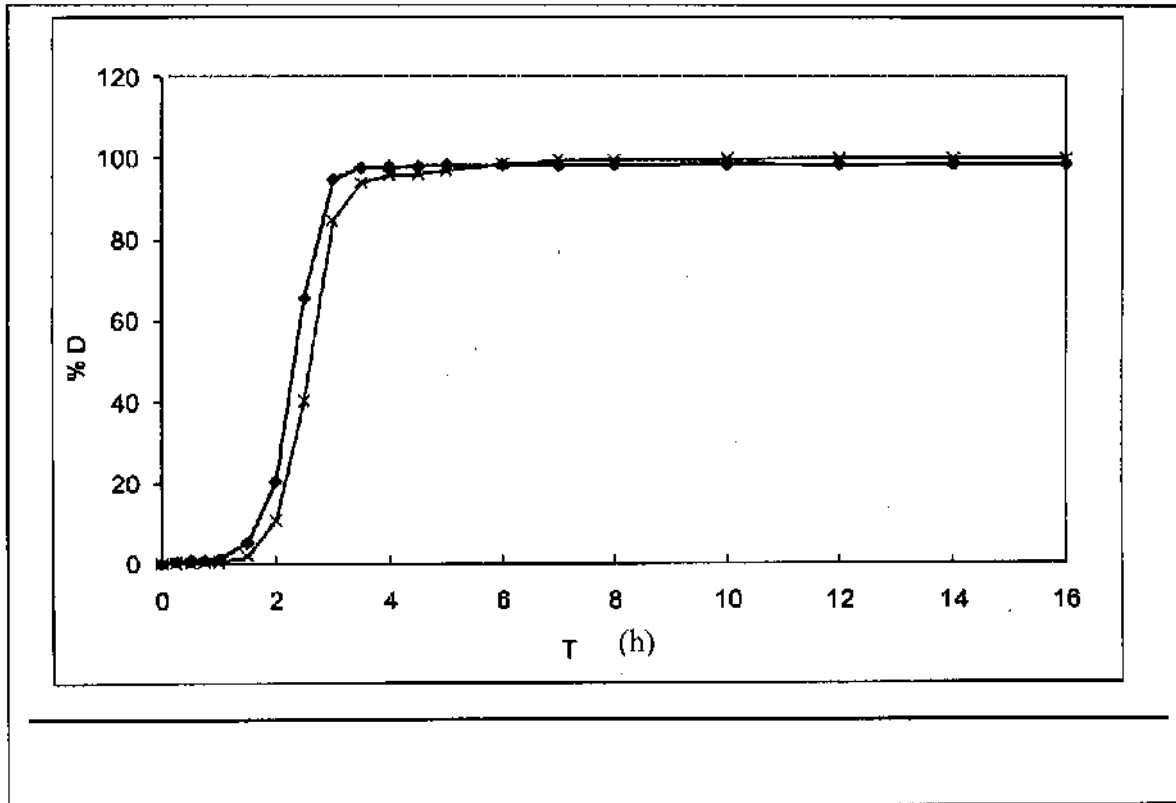


FIGURA 5

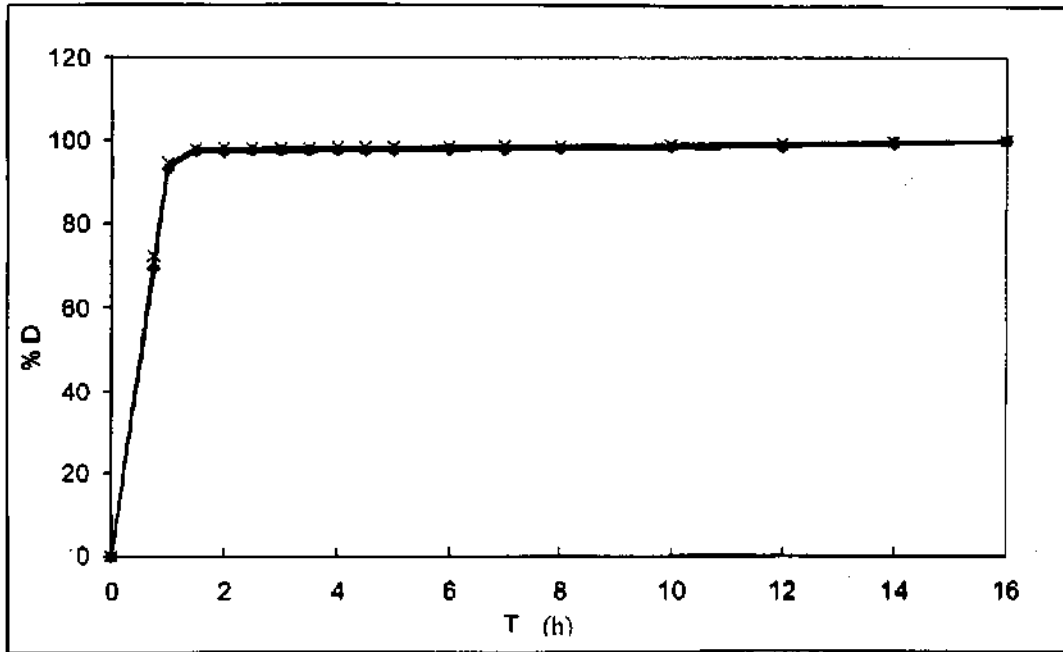


FIGURA 6

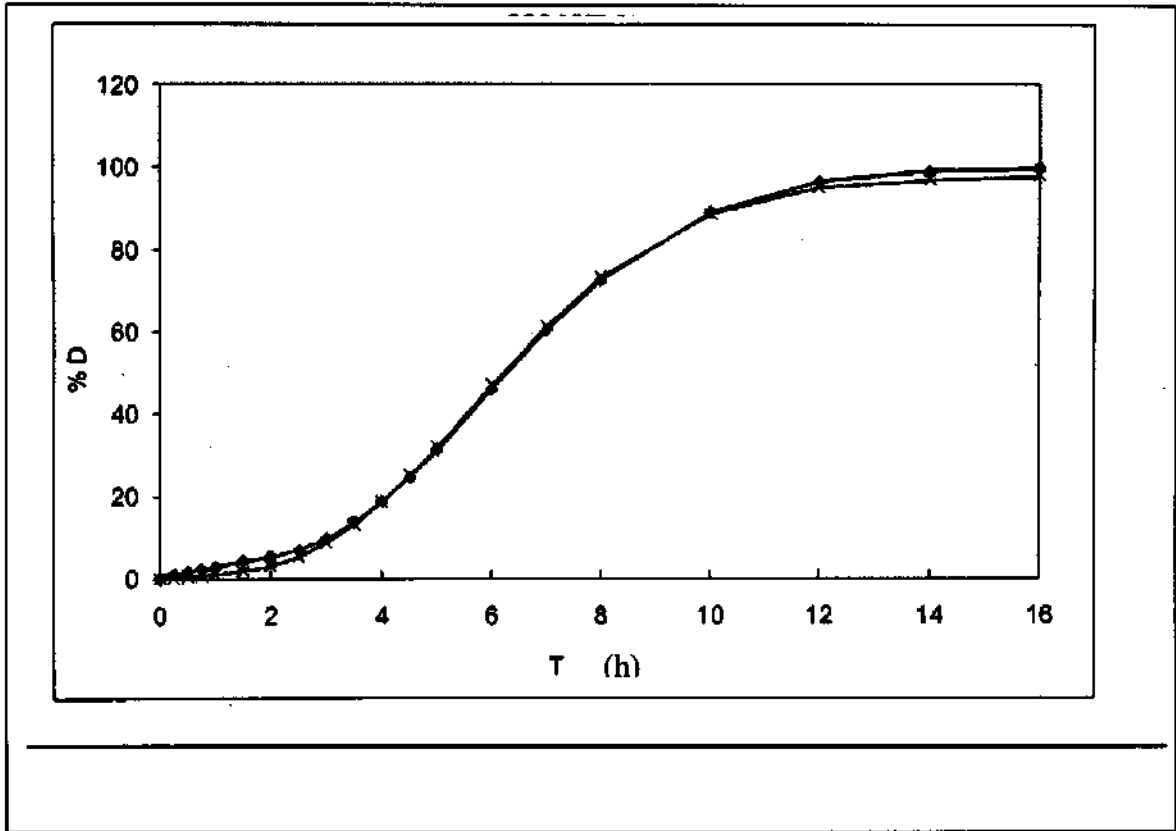


FIGURA 7

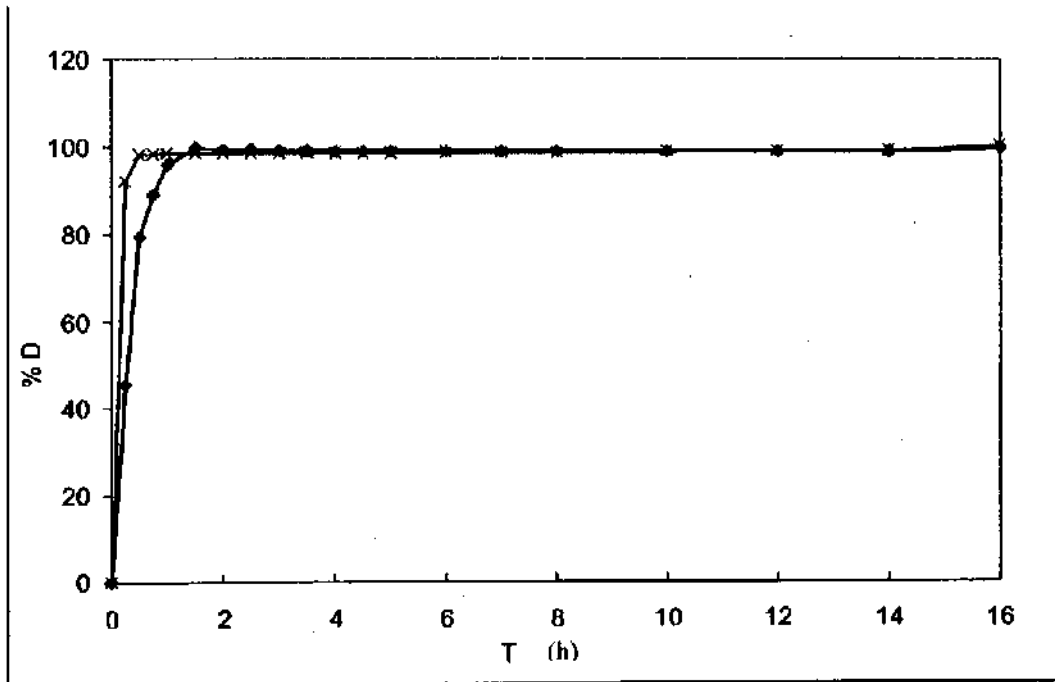


FIGURA 8

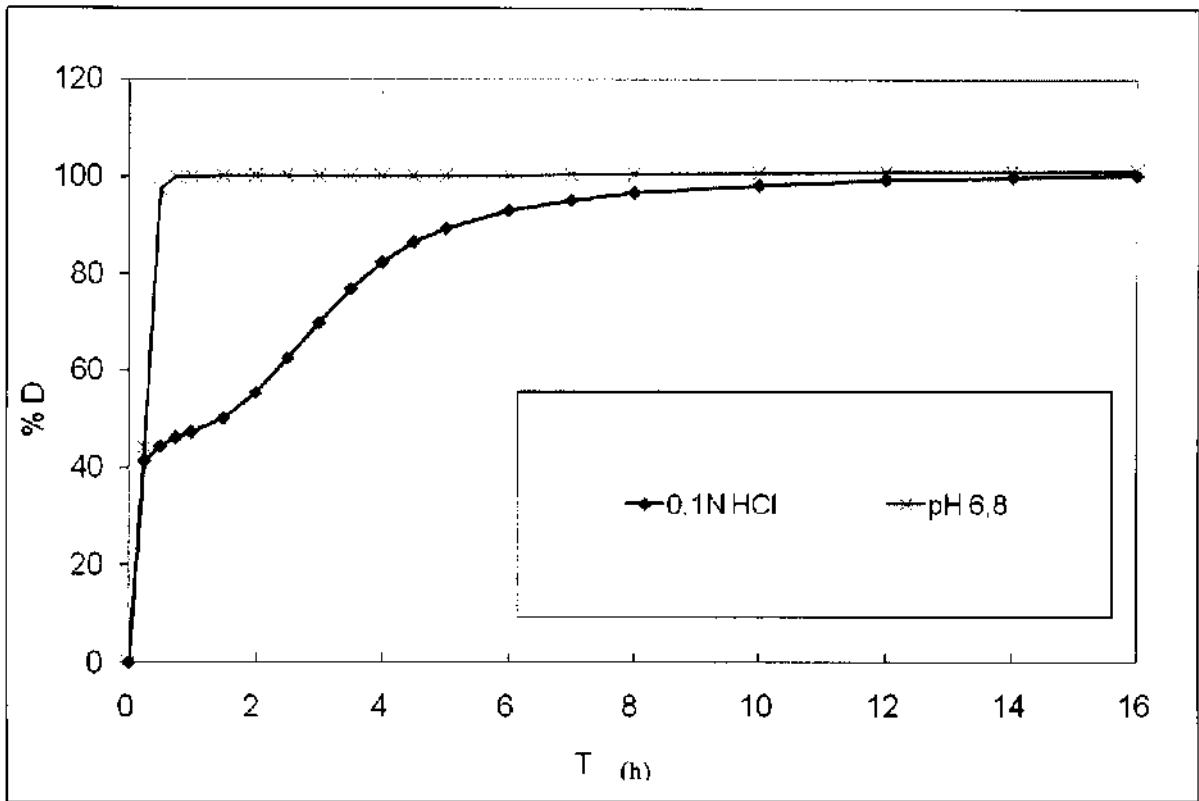


FIGURA 9



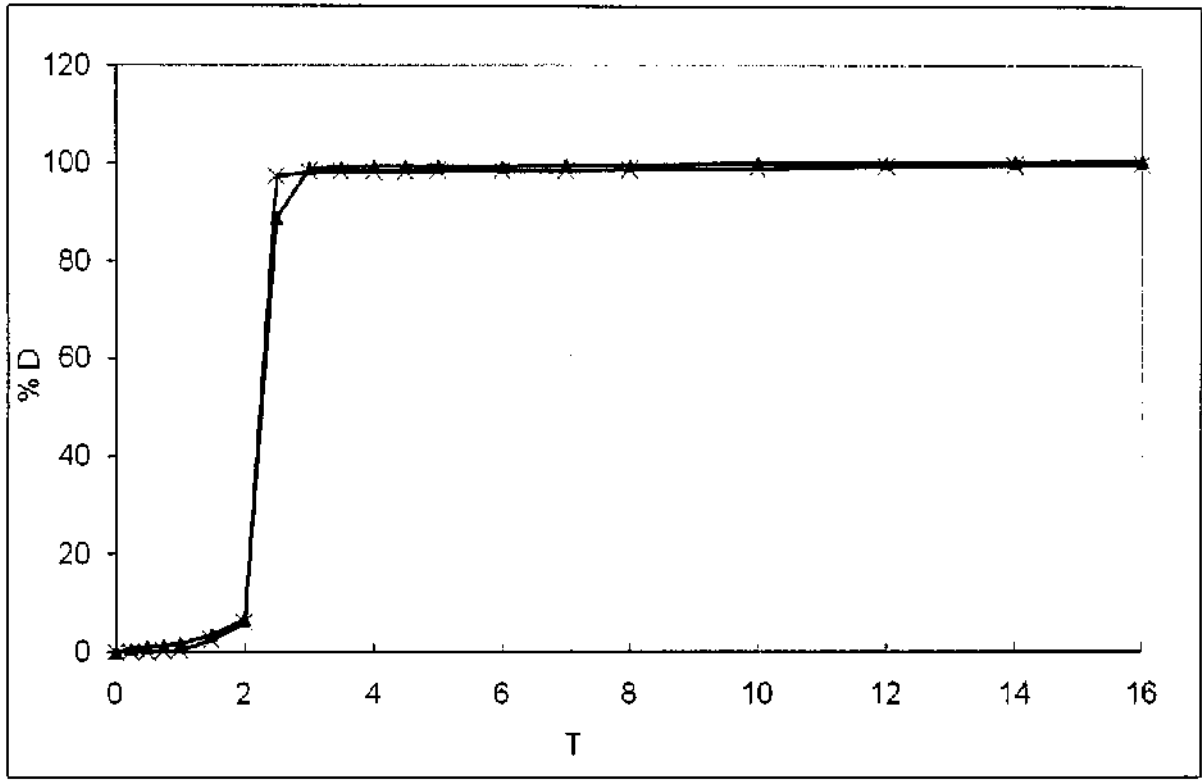


FIGURA 10