



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 314 302**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04001294 .0**

(96) Fecha de presentación : **16.02.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1410791**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

(54) Título: **Forma galénica, oralmente administrable, que comprende metformina y un agente favorecedor de la absorción.**

(30) Prioridad: **23.02.1998 FR 98 02143**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

(73) Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es: **Saslawski, Olivier;**
Giet, Philippe;
Revol, Dominique y
Hulot, Thierry

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma galénica, oralmente administrable, que comprende metformina y un agente favorecedor de la absorción.

5 La invención se refiere a formas galénicas oralmente administrables, que comprenden uno o varios ingredientes activos, que son hidrofílicos o ionizables en medios fisiológicos, en combinación con uno o varios excipientes. Estas formas galénicas son, de manera preferente, formas sólidas tales como tabletas o cápsulas de gelatina. Las composiciones galénicas de la invención son particularmente ventajosas debido a que permiten una absorción mejorada de los ingredientes activos que son hidrofílicos y/o ionizables en medios fisiológicos, a través de la vía transmembranal o
10 paracelular, como consecuencia de su composición excipiente particular.

La absorción de los ingredientes activos, que son administrados por vía oral, tiene lugar, de manera esencial, a través de la vía transmembranal o paracelular al nivel de las membranas mucosas del tracto gastrointestinal. En el caso de ingredientes activos que son hidrofílicos o ionizables en medios fisiológicos, la absorción tiene lugar, de
15 manera predominante, a través de la vía paracelular. Por este motivo es muy baja la biodisponibilidad de este tipo de ingredientes activos, dado que la cinética de absorción es muy lenta. Numerosos autores han estudiado de una manera más precisa las cinéticas de absorción de los ingredientes activos en forma de sales de calcio y han observado que está muy limitado el transporte de estas sustancias a través de la vía paracelular: sucede que las sales de calcio tienen el efecto de cerrar de nuevo los canales que están presentes entre las células que proporcionan el transporte a través de la vía paracelular. A título de ejemplo se hace referencia a la publicación de P. Artursson y C. Magnusson, J. Pharm.
20 Sci., 79, 595, 1990 y de S.G. Milton y V.P. Knutson, J. Cell. Physiol., 144, 498, 1990.

En el estado de la técnica se ha ilustrado, de manera abundante, el uso de varios sistemas excipientes que comprenden compuestos líquidos o anfífilos tales como los glicéridos semisintéticos para favorecer la absorción de las sustancias activas. A este respecto, pueden citarse los documentos del estado de la técnica siguientes: WO 93/00891, EP 670 166, WO 95/08 983, WO 94/23 733 y WO 96/21 439. Sin embargo, todas las formulaciones del estado de la técnica están destinadas a mejorar la biodisponibilidad de sustancias activas lipofílicas. Por otra parte, las formulaciones descritas en el caso de las tabletas, de los gránulos o de los microgránulos no permiten siempre el control de las cinéticas de liberación.

30 Esto puede dar como resultado un intenso aumento de la concentración en el plasma, que frecuentemente va seguido, en el caso de los compuestos que tienen un período de semivida corto, por un descenso rápido de los niveles que alcanzan valores situados por debajo del umbral terapéutico. En este caso, se requiere una multiplicación del número de dosis con el fin de mantener un efecto terapéutico con la medicación.

35 Sin embargo, el control de la absorción de los ingredientes activos al nivel del tracto gastrointestinal aseguraría la eficacia de la terapia empleada. Así mismo, la modulación de la liberación (preservándose una absorción optimizada) posibilita asegurar una mejor cobertura terapéutica y mejorar la tolerancia y la aceptación. Por lo tanto, es posible reducir el número de dosis del medicamento y asegurar, de este modo, la aceptación del tratamiento. Esto es esencial en el caso del tratamiento de desórdenes o de patologías a largo plazo, o incluso crónicas.

40 Las formas galénicas de la invención permiten mejorar la absorción de los ingredientes activos que son hidrofílicos y/o ionizables en medios fisiológicos, el control de las cinéticas de liberación y el mantenimiento del rendimiento de la absorción, verificándose esto también en el caso de formas farmacéuticas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gelatina o microgránulos.

Aún cuando las formas galénicas de la invención son particularmente apropiadas para la administración de sustancias activas que son hidrofílicas y/o ionizables en medios fisiológicos, son adecuadas, así mismo, para la administración de sustancias lipofílicas.

50 Así pues, se ha observado que las formas de dosificación farmacéuticas de la invención aseguran una excelente reproductibilidad de los resultados puesto que permiten aumentar el control de la velocidad de liberación durante la fase de liberación prolongada del ingrediente activo. Mediante el uso de las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, es posible optimizar la disponibilidad de los ingredientes activos en el cuerpo, tomando en consideración
55 tanto la tolerancia del sujeto para el ingrediente activo y los perfiles farmacocinéticos y metabólicos del ingrediente activo.

Las tabletas de la invención son ventajosas, por otra parte, desde el punto de vista de la formulación de los ingredientes activos puesto que una elección juiciosa de los excipientes conduce a tabletas con elevadas concentraciones en
60 ingredientes activos.

De una manera más precisa, la invención proporciona formas galénicas oralmente administrables, que comprenden un ingrediente activo que es hidrofílico y/o ionizable en medios fisiológico, un agente favorecedor de la absorción que tiene una HLB (valor del balance hidrofílico/lipofílico) mayor que 8 y uno o varios excipientes farmacéuticamente
65 aceptables.

Debe entenderse que quedan excluidas del objeto de la invención las formas galénicas, que comprenden captopril como ingrediente activo.

ES 2 314 302 T3

De conformidad con la invención, los agentes favorecedores de la absorción están constituidos por una o varias sustancias lípidas elegidas entre:

- los polisorbatos; los éteres de polioxietileno y alquilo; los ésteres de polioxietileno y ácidos grasos; los ácidos grasos; los alcoholes grasos; los ácidos biliares y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables; los ésteres de los alkanoles con 1 hasta 6 átomos de carbono con ácidos grasos; los ésteres de poliol con ácidos grasos, comprendiendo dicho poliol entre 2 y 6 grupos hidroxilo funcionales; los glicéridos poliglicolizados.

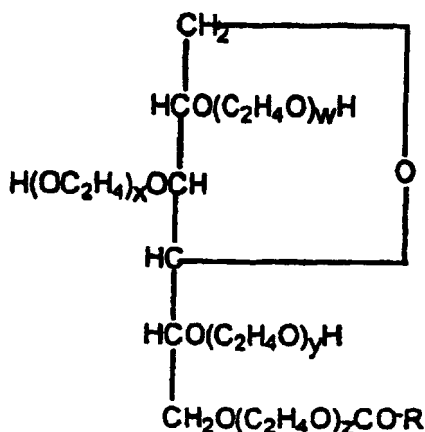
Estas sustancias lípidas son de origen natural o sintético o, de manera alternativa, se obtienen por semisíntesis. Un buen número de los mismos se encuentran disponibles en el comercio o se preparan fácilmente a partir de productos comerciales.

Aún cuando los inventores no tienen la intención de limitarse a cualquier mecanismo de acción, se supone que, cuando se actúa sobre la tensión superficial de los fluidos biológicos, estas sustancias actúan sobre los contactos membranales al nivel de las células de la membrana de la mucosa gastrointestinal. En cualquier caso, se supone que el agente favorecedor de la absorción crea *in situ* un medio ambiente con lipofilidad modificada.

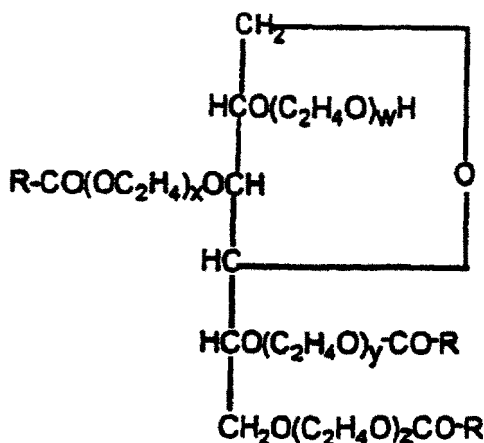
Los polisorbatos son ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilado. El sorbitán polietoxilado proporciona sorbitol polietoxilado y anhídridos de sorbitol polietoxilados. El concepto de "polisorbato" designa tanto los monoésteres como los poliésteres de los ácidos grasos. De manera preferente, los polisorbatos usados de conformidad con la invención son monoésteres, diésteres o triésteres de ácidos grasos saturados o no saturados, en los que los ácidos grasos tienen, de manera preferente, entre 8 y 22 átomos de carbono, de manera más preferente entre 12 y 18 átomos de carbono. De manera más particular pueden citarse el monolaurato, el monopalmitato, el monoestearato y el triestearato, el monooleato y el monoisoestearato.

De manera preferente, los polisorbatos empleados son los productos de esterificación de ácidos grasos con el copolímero de una molécula de sorbitol o de uno de sus anhídridos y entre 3 y 30 moles de óxido de etileno.

A título de ejemplo, se han indicado a continuación las fórmulas estructurales de un monoéster y de un triéster:



monoéster de sorbitán polietoxilado



tríéster de sorbitán polietoxilado

ES 2 314 302 T3

en las que R significa un resto de un ácido graso y x, y, z y w son números enteros cuya suma está comprendida entre 3 y 30, de manera preferente está comprendida entre 4 y 20.

De manera general, se utilizarán aquellos polisorbatos cuyo peso molecular esté comprendido entre 450 y 2.000, de una manera más preferente comprendido entre 500 y 1.900.

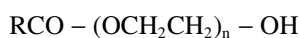
Tales polisorbatos están disponibles en el comercio, especialmente bajo el número registrado Tween®.

Los éteres de polioxietileno y alquilo tienen la fórmula general:



en la que x es un número entero comprendido entre 8 y 22, de manera preferente comprendido entre 12 y 18, e y es un número entero comprendido entre 10 y 60. Entre estos compuestos pueden citarse el monocetiléter de polietilenglicol, el monolauriléter de polietilenglicol, el monooleiléter de polietilenglicol y el monoesteariléter de polietilenglicol. Estos compuestos están disponibles en el comercio, de manera especial bajo el nombre registrado Brij®.

Los ésteres de polioxietileno y de ácidos grasos son bien monoésteres de ácidos grasos de la fórmula:



en la que R representa el residuo del ácido graso y n significa el grado de polimerización de la cadena polietoxilada,

o bien diésteres de ácidos grasos de la fórmula:



en la que R y n tienen la definición precedentemente indicada,

o mezclas de estos monoésteres y de estos diésteres. Estos compuestos se preparan, de manera usual, a partir de los ácidos grasos y de los polietilenglicoles correspondientes.

Los polietilenglicoles, usados como material de partida, tienen pesos moleculares medios variables comprendidos entre 100 y 7.000, de manera preferente comprendidos entre 150 y 6.000. Los ácidos grasos de partida son saturados o no saturados y, en general, tienen entre 8 y 22 átomos de carbono, de manera más preferente entre 12 y 18 átomos de carbono. Los ésteres del polioxietileno y del ácido graso son comercializados, de manera especial, por la firma AKZO-NOBEL.

Los alcoholes grasos, que pueden ser empleados de conformidad con la invención, son saturados o no saturados y tienen, de manera preferente, entre 8 y 22 átomos de carbono, de una manera más preferente entre 12 y 18 átomos de carbono.

Los ácidos grasos son saturados o no saturados y tienen, de manera preferente, entre 8 y 22 átomos de carbono o, de una manera más preferente, entre 12 y 18 átomos de carbono.

Los ácidos biliares son perfectamente conocidos por los técnicos en la materia. Como ácidos biliares preferidos pueden citarse el ácido glicólico y el ácido taurodeoxicólico. El agente favorecedor puede comprender, en el ámbito de la invención, una sal de ácido biliar obtenida por reacción de este ácido con una base farmacéuticamente aceptable. Son particularmente ventajosas las sales de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos, tal como el glicolato de sodio.

De igual modo, pueden ser empleados como agentes favorecedores de la absorción los ésteres de alcohol con 1 hasta 6 átomos de carbono con ácidos grasos. Son preferentes los ácidos grasos que conducen a los ésteres que han sido definidos precedentemente.

Los ésteres de poliol se obtienen por condensación de uno o varios ácidos grasos, como se han definido precedentemente, con un poliol con 2 hasta 6 grupos hidroxilo, funcionales. Entre estos ésteres, son particularmente preferentes aquellos que se obtienen mediante esterificación de glicoles, de poliglicérols, de sorbitol o de sus anhídridos. Como glicol puede ser citado el propilenglicol.

Los ésteres de sorbitol o sus anhídridos con uno o varios ácidos grasos son los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, especialmente comercializados bajo el nombre comercial Span®.

Los glicéridos poliglicolizados son mezclas de glicéridos de ácidos grasos y de ésteres de polioxietileno con ácidos grasos. En estas mezclas, los ácidos grasos son saturados o no saturados con 8 hasta 22 átomos de carbono, por ejemplo con 8 hasta 12 átomos de carbono o con 16 hasta 20 átomos de carbono. Los glicéridos son monoglicéridos, biglicéridos o triglicéridos o mezclas de los mismos en cualquier proporción. Los glicéridos poliglicolizados están comercializados, de manera especial, por la firma Gattefosse con los nombres comerciales Labrafil®, Labrasol y Gélucire®.

ES 2 314 302 T3

Es esencial, de conformidad con la invención, que el agente favorecedor de la absorción tenga un HLB mayor que 8. De manera preferente, el HLB es mayor que 10; de manera más preferente éste se encuentra comprendido entre 12 y 16. Debe entenderse que cuando el agente favorecedor de la absorción esté constituido por una mezcla de varias sustancias lípidas, la mezcla de estas sustancias es la que debe tener un HLB mayor que 8.

Las formas galénicas preferidas de la invención son aquellas en las que el agente favorecedor de la absorción comprenda, al menos, un glicérido poliglicolizado, especialmente, al menos, un glicérido poliglicolizado que tenga un HLB comprendido entre 12 y 16.

De manera ventajosa, el agente favorecedor a la absorción comprende, en combinación con uno o con varios glicéridos poliglicolizados, un éster de sorbitán con uno o varios ácidos grasos. A título ilustrativo, el agente favorecedor de la absorción está constituido por una mezcla de uno o varios glicéridos poliglicolizados y un éster de sorbitán con un ácido graso con 8 hasta 22 átomos de carbono, de manera preferente un ácido graso con 16 hasta 20 átomos de carbono que tenga también un HLB comprendido entre 12 y 16. Entre los ésteres de sorbitán preferidos pueden citarse el monolaurato de sorbitán, el trilaurato de sorbitán, el monoisoestearato de sorbitán, el monopalmitato de sorbitán, el monoestearato de sorbitán, el sesquiisoestearato de sorbitán, el sesquioleato de sorbitán, el trioleato de sorbitán y el triestearato de sorbitán.

Los ejemplos particularmente ventajosos son:

- un favorecedor de la absorción constituido por el producto Gélucire® 44/14;
- un favorecedor de la absorción constituido por una mezcla de Gélucire® 44/14 y Labrasol®;
- un favorecedor de la absorción constituido por una mezcla de Gélucire® 44/14, Labrasol® y de un éster de sorbitán con un ácido graso insaturado, con 16 hasta 20 átomos de carbono, tal como el trioleato de sorbitán.

Debe observarse, que las sustancias lípidas, que constituyen el agente favorecedor de la absorción, pueden jugar así mismo el papel de lubricante, de agente humectante, de agente espesante o de plastificante.

De este modo, el monoestearato de glicerilo y el palmitoestearato de glicerilo tienen un buen poder lubricante. El monooleato de glicerilo y los ésteres de ácido graso de sorbitán polietoxilado juegan el papel de agente humectante y los alcoholes grasos con 16 hasta 20 átomos de carbono y los ácidos grasos (ácido esteárico, alcohol cetílico), el palmitoestearato de glicerol y, de una manera general, algunos glicéridos de ácido graso, entre los cuales se encuentran los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos, son, así mismo, agentes espesantes. De la misma manera, actúan como plastificantes los triglicéridos de cadena media o de cadena corta.

Por último, los ésteres de ácido graso y de sorbitán (comercializados por ejemplo bajo el nombre Span®) y los ésteres de ácido graso de sorbitán polietoxilado (comercializados por ejemplo bajo el nombre Tween®) pueden ser empleados como aditivos que pueden ser incorporados en la matriz semisólida para el relleno de cápsulas de gelatina.

Las formas galénicas de la invención están destinadas, de una manera más particular, a mejorar la absorción de la metformina o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y, de manera especial, del hidrocloreto de la metformina.

Las sales farmacéuticamente aceptables son las que se utilizan comúnmente en el estado de la técnica. Pueden tomarse como ejemplos las sales de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos.

La cantidad del ingrediente activo presente en las formas galénicas de la invención está comprendida entre un 0,001 y un 95% en peso, de manera preferente está comprendida entre un 0,01 y un 90%, o, de manera más preferente, está comprendida entre un 0,1 y un 90%.

En función del efecto deseado, los técnicos en la materia incorporarán en las composiciones galénicas de la invención una cantidad mayor o menor del agente favorecedor de la absorción. En el caso general, la relación entre el o los ingredientes activos y el agente favorecedor de la absorción está comprendida entre 0,001 y 10, por ejemplo está comprendida entre 0,01 y 10.

Las formas galénicas de la invención pueden ser suministradas en una forma sólida de tipo tableta o cápsula de gelatina. Cuando la forma galénica sea una tableta, la relación entre el o los ingredientes activos y el agente favorecedor de la absorción estará comprendida entre 1 y 10.

Cuando la forma galénica sea una cápsula de gelatina, la relación entre el o los ingredientes activos y el agente favorecedor de la absorción estará comprendida entre 0,1 y 2.

Las tabletas de conformidad con la invención pueden comprender, en combinación con el agente favorecedor de la absorción, uno o varios excipientes adicionales con el fin de obtener tabletas monofásicas o polifásicas. Los técnicos

ES 2 314 302 T3

en la materia elegirán aquellos excipientes de conformidad con las propiedades finales deseadas, con la aplicación considerada o con el fin de obviar un inconveniente relacionado con el método de fabricación de las tabletas.

Estos excipientes se presentan, de manera especial, entre las categorías siguientes: los diluyentes, los aglutinantes, los lubricantes, los antioxidantes, los colorantes, los edulcorantes, los aromatizantes y los acidulantes, los agentes humectantes, los agentes hidrofilantes tales como el sorbitol y las ciclodextrinas, los agentes osmóticos tal como el manitol, los reguladores del pH, los agentes estabilizantes tales como la trehalosa y el manitol, los adsorbentes, los agentes de quelación y secuestrantes y los excipientes para el revestimiento con una película gastrorresistente o el tipo que incluye el acetilftalato de celulosa y los polimetacrilatos.

A título de ejemplo, puede elegirse cualquiera de los diluyentes siguientes o una combinación de los mismos: el carbonato de calcio, el sulfato de calcio, la sucrosa, los dextratos, la dextrina, la dextrosa, el dihidrato de fosfato dicálcico, el caolín, el carbonato de magnesio, el óxido de magnesio, la maltodextrina, la celulosa, la celulosa microcristalina, el sorbitol, los almidones, el almidón pregelatinizado, el talco, el fosfato tricálcico y la lactosa.

Entre los aglutinantes pueden mencionarse: la goma arábiga, la goma de tragacanto, la goma guar, el ácido algínico, el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa de sodio, la dextrina, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la glucosa líquida, el silicato de magnesio y de aluminio, la maltodextrina, la povidona, el almidón pregelatinizado, el almidón y la zeína.

Los lubricantes son agentes de deslizamiento (tales como el silicato coloidal anhidro, el trisilicato de magnesio, el silicato de magnesio, la celulosa, el almidón, el talco o el fosfato tricálcico) o, alternatively, son agentes anti-fricción (tales como el estearato de calcio, los aceites vegetales hidrogenados, la parafina, el estearato de magnesio, el polietilenglicol, el benzoato de sodio, el laurilsulfato de sodio, el ácido fumárico, el ácido esteárico o el estearato de cinc y el talco).

Como ejemplos de antioxidantes, los técnicos en la materia pueden elegir cualquiera de los compuestos siguientes: el ácido ascórbico, el palmitato de ascorbilo, el ácido fumárico, el galato de propilo, el ascorbato de sodio y el metabisulfito de sodio, el alfa-tocoferol, el ácido málico, el hidroxitolueno butilado (BHT) y el hidroxianisol butilado (BHA).

Los agentes humectantes preferidos son:

- el docusato de sodio y el laurilsulfato de sodio que son tensioactivos aniónicos;
- el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio y la cetrimida, que son tensioactivos catiónicos;
- el alcohol polivinílico y los sorbitanos, que son tensioactivos no iónicos.

Entre los reguladores del pH, pueden citarse los acidificantes del tipo que incluye el ácido cítrico, el ácido clorhídrico, el ácido láctico, el ácido tartárico, así como los agentes alcalinizantes del tipo que incluye la monoetanolamina, la dietanolamina y la trietanolamina, el citrato de potasio, el bicarbonato de sodio, el dihidrato de citrato de sodio.

Ejemplos de adsorbentes son la bentonita, la sílice coloidal anhidra, el caolín, el silicato de magnesio y de aluminio, la celulosa microcristalina y la celulosa.

Como agentes de quelación y secuestrantes, pueden ser empleados el monohidrato del ácido cítrico, el ácido edético, el fosfato disódico, el fosfato monosódico, el citrato de potasio, el ácido tartárico y el dihidrato de citrato de sodio.

Las cantidades de estos aditivos son aquellas que son empleadas de manera usual en el estado de la técnica. En general, el aglutinante puede estar presente entre un 0,5 y un 25% en peso, o de manera más preferente, entre un 2 y un 5% en peso de la tableta.

Los lubricantes se incorporan, de manera preferente, en la tableta en una cantidad comprendida entre un 0,01 y un 10% en peso.

A título indicativo, la cantidad de los excipientes para el revestimiento con una película gastrorresistente varía entre un 0,5 y un 9% en peso de la tableta.

Estas tabletas pueden estar desnudas pero, de manera preferente, pueden estar revestidas con una película. El revestimiento en forma de película considerado puede hacer posible que se evite un gusto desagradable mediante el enmascaramiento del sabor. Éste puede participar en la modificación de la liberación del ingrediente activo y/o del agente favorecedor. Un revestimiento en forma de película gastrorresistente posibilita evitar cualquier liberación en el estómago; un revestimiento en forma de película que sea más hidrofóbico e insensible a las variaciones del pH puede contribuir, todavía más, para ampliar la cinética de disolución. En función del papel atribuido al revestimiento

ES 2 314 302 T3

en forma de película, los técnicos en la materia serán capaces de elegir el agente formador de película entre las categorías siguientes: los derivados de celulosa tales como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la etilcelulosa, el acetofalato de celulosa, el acetopropionato de celulosa, el trimeliato de celulosa, los polímeros y los copolímeros del ácido metacrílico y sus derivados. El agente formador de película puede ser suplementado con:

- plastificantes (tales como los polioxietilenglicoles de elevado peso molecular, los ésteres de poliácidos tal como el ácido cítrico o el ácido ftálico),
- las cargas (tales como el talco, los óxidos metálicos tal como el óxido de titanio),
- los colorantes elegidos entre aquellos que pueden ser usados y que están autorizados para la industria farmacéutica y alimentaria.

Las tabletas de la invención se preparan, de manera convencional, según un método que incluye las etapas de granulación seguida de compresión. De una manera más precisa, el procedimiento para la obtención, que constituye el objeto de la invención, comprende las etapas que consisten en:

- a) la preparación de un gránulo de una sustancia activa a partir de una mezcla pulverulenta de la sustancia activa, a la que se le pueden haber añadido el agente favorecedor de la absorción, de manera preferente en forma líquida, los agentes modificadores de la cinética de disolución, un agente aglutinante y cualquier otro excipiente que considere necesario cualquier técnico en la materia. El gránulo formado se denomina la fase interna.
- b) la preparación, en caso necesario, de una mezcla pulverulenta, denominada fase externa, que comprende, por ejemplo, agentes de cohesión, aglutinantes, lubricantes.
- c) la combinación, por mezcla, de la fase interna y de la fase externa. Debe observarse que todos los constituyentes de la fase externa pueden ser aportados y mezclados con los excipientes de la fase interna durante la preparación del gránulo listo para ser sometido a compresión.
- d) La formación de la tableta mediante la compresión de la mezcla.

La etapa (a) comprende la granulación de polvos o de partículas amorfas o cristalizadas. Esta granulación se lleva a cabo según una manera conocida *per se* y, por ejemplo, según un método de granulación en húmedo.

El método de granulación comprende cinco etapas esenciales: (i) la mezcla en seco de los diversos constituyentes, (ii) la humectación, (iii) la granulación propiamente dicha, (iv) el secado y, a continuación, (v) el tamizado.

La mezcla en seco consiste en la mezcla de los excipientes pulverulentos que entran en la composición de los gránulos.

La humectación consiste en aportar a la mezcla pulverulenta de varios constituyentes, un líquido humectante que puede ser el agua, o una solución acuosa u orgánica de aglutinantes o un alcohol. Esto se lleva a cabo en un mezclador-amasador de tipo planetario, de rodillos, de proyección o de centrifugación o en un mezclador-granulador de tipo rápido.

En la etapa (a), el líquido humectante apropiado es el agua o un alcohol o una solución acuosa u orgánica de aglutinante, como se recomienda, en general, en el estado de la técnica.

De conformidad con una realización particularmente preferente, el agente favorecedor de la absorción es empleado en forma de líquido humectante para la granulación.

El secado puede llevarse a cabo en un horno, o en un secadero con lecho de aire fluidizado o mediante microondas.

De conformidad con una realización preferente de la invención, el tamizado se lleva a cabo por paso a través de un tamiz con una abertura de malla comprendida entre 0,5 y 1,5 mm, de manera preferente comprendida entre 0,8 y 1,5 mm.

Una apertura de malla preferente toma un valor de 1,25 mm.

Sin embargo, no se intenta que la invención quede limitada al empleo de un método de granulación en húmedo. De este modo, los técnicos en la materia podrán utilizar así mismo otros métodos de granulación existentes, tal como el método de granulación en seco.

La última etapa correspondiente a la compresión (etapa d) en una máquina alternante o giratoria conduce a la formación de la tableta.

ES 2 314 302 T3

Las formas galénicas de la invención pueden ser suministradas en forma de cápsulas de gelatina o de cualquier otro material adecuado, que puede ser monolítico, monofásico o polifásico. El contenido de la cápsula de la gelatina es una matriz de tipo semisólido. En esta matriz puede estar presente el ingrediente activo en forma disuelta o, de manera alternativa, en suspensión. Dicha matriz comprende el agente favorecedor de la absorción, que ha sido descrito precedentemente, el ingrediente activo y, de manera opcional, uno o varios excipientes adicionales elegidos entre los que han sido descritos más adelante para dar a la preparación las propiedades deseadas o para obviar los inconvenientes relacionados con los procedimientos de preparación de las cápsulas de gelatina.

Los excipientes adicionales, que pueden ser incorporados en la matriz semisólida, en combinación con la mezcla de los agentes favorecedores de la absorción, son las categorías siguientes.

- los agentes de humectación entre los cuales se encuentran los fosfolípidos tales como los derivados de la fosfatidilcolina o de la fosfatidiletanolamina mejor conocidos con el nombre de lecitinas naturales o purificadas.
- los tensioactivos aniónicos, tales como los alquilsulfonatos de sodio (tal como el laurilsulfato de sodio o el docusato de sodio), los tensioactivos catiónicos tales como los amonios cuaternarios (tal como el cloruro de benzalconio o el cloruro de benzoetONIO o la cetrimida).
- los agentes espesantes del tipo lípido, entre los cuales se encuentran los aceites vegetales (aceites de semillas de algodón, aceite de sésamo y aceite de cacahuete) y derivados de estos aceites (aceites hidrogenados tales como el aceite de ricino hidrogenado, el behenato de glicerol).
- los agentes espesantes del tipo céreo tales como la cera de carnauba natural o la cera de abejas natural, las ceras sintéticas tales como las ceras de éster de cetilo.
- los agentes espesantes de tipo anfifílico tales como los polímeros del óxido de etileno (el polioxietilenglicol de elevado peso molecular comprendido entre 4.000 y 100.000) o los copolímeros de óxido de propileno y de óxido de etileno (poloxámeros).
- los espesantes del tipo celulósico (los derivados semisintéticos de la celulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, de elevado peso molecular y de elevada viscosidad, la goma) o cualquier otro polisacárido tal como el ácido algínico.
- los agentes espesantes del tipo polímero tales como los polímeros del ácido acrílico (tales como los carbómeros).
- los agentes espesantes del tipo mineral tales como la sílice coloidal, la bentonita.
- los antioxidantes tales como el ácido ascórbico, el palmitato de ascorbilo, el ácido fumárico, el ascorbato de sodio, el metabisulfito de sodio.

Se observará que los agentes espesantes pueden ser aportados a la mezcla de los agentes favorecedores en una cantidad comprendida entre 0,1 : 1 hasta 10 : 1. La relación que existe entre la mezcla de los agentes favorecedores y la mezcla de los agentes espesantes determina directamente, para el mismo ingrediente activo, la cinética de disolución de este último.

Las cápsulas de gelatina monolíticas de la invención se preparan, de manera convencional, según un método que incluye una fase para la preparación de una matriz semisólida seguida por el moldeo en una cápsula de gelatina.

De una manera más precisa, la matriz semisólida se prepara por dispersión, con agitación, del ingrediente activo en la mezcla de los diversos excipientes. Puede ser necesario el empleo de un calentamiento adicional del recipiente de la mezcla con el fin de mantener la mezcla de los excipientes en un estado líquido o semipastoso hasta la fase de moldeo en la cápsula de gelatina.

Por otra parte, puede considerarse el moldeo sucesivo de varias matrices semisólidas en la misma cápsula de gelatina, diferenciándose entre sí por su ingrediente activo y/o por las composiciones del excipiente, haciendo posible de este modo la liberación de tipo inmediata y prolongada que puede ajustarse de acuerdo con los criterios farmacocinéticos.

Por último, el procedimiento de obtención puede ser completado, en caso dado, por sellado de la cápsula de la gelatina mediante laminación o mediante cualquier otro sistema equivalente.

De igual modo, debe observarse que el molde de la cápsula de gelatina puede ser substituido por un molde de cápsula de gelatina blanda o de cualquier otro material adecuado. En este caso es aplicable toda la información, que ha sido citada precedentemente con relación a la cápsula de gelatina, tanto en lo que se refiere a la composición así como, también, en lo que se refiere a la preparación de la matriz semisólida.

ES 2 314 302 T3

Las formas galénicas de la invención pueden ser suministradas en forma de microgránulos que pueden estar envasados en una dosis unitaria tal como una cápsula de gelatina, un sello o una bolsita, o incluso un vial. En este caso, los microgránulos se obtienen por combinación del ingrediente activo y del agente favorecedor de la absorción con uno o más excipientes elegidos entre las categorías siguientes:

- los diluyentes tales como el carbonato de calcio, el dihidrato de sulfato de calcio, la sucrosa, la lactosa, los dextratos, la dextrina, la dextrosa, el dihidrato de fosfato dicálcico, el caolín, el carbonato de magnesio, el óxido de magnesio, la maltodextrina, la celulosa microcristalina, el sorbitol, el manitol, los almidones, el talco, el fosfato tricálcico.
- los agentes espesantes del tipo lípido, entre los cuales se encuentran los aceites vegetales (aceites de semillas de algodón, de sésamo y de cacahuete) y derivados de estos aceites (aceites hidrogenados tales como el aceite de ricino hidrogenado, el behenato de glicerol).
- los agentes espesantes del tipo céreo tales como la cera de carnauba natural o la cera de abejas natural, las ceras sintéticas tales como las ceras de ésteres de cetilo.
- los agentes espesantes de tipo anfífilo tales como los polímeros del óxido de etileno (el polioxietilenglicol de elevado peso molecular comprendido entre 4.000 y 100.000) o los copolímeros de óxido de propileno y de óxido de etileno (poloxámeros).
- los espesantes del tipo celulósico (los derivados semisintéticos de la celulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, de elevado peso molecular y de elevada viscosidad, la goma) o cualquier otro polisacárido tal como el ácido algínico.
- los agentes espesantes del tipo polímero tales como los polímeros del ácido acrílico (tales como los carbómeros).
- los agentes espesantes del tipo mineral tales como la sílice coloidal, la bentonita.
- los antioxidantes tales como el ácido ascórbico, el palmitato de ascorbilo, el ácido fumárico, el ascorbato de sodio, el metabisulfito de sodio.
- las mezclas efervescentes son algunos de los agentes capaces de ser incorporados en los microgránulos. Estas mezclas están compuestas, por un lado, por carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o por glicinacarbonato de sodio y, por otro lado, están constituidos por ácidos orgánicos tales como el ácido cítrico o el ácido tartárico. Los polímeros del tipo celulósico (la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, de elevado peso molecular y de elevada viscosidad) o cualquier otro polisacárido tal como el ácido algínico o de tipo poliacrílico (carbómeros) pueden ser usados igualmente en combinación. Esta combinación hace posible la obtención de microgránulos que tienen una buena flotabilidad en los medios biológicos.

Estos microgránulos pueden estar desnudos pero, de manera preferente, están revestidos con una película. El revestimiento con una película considerado hará posible evitar un sabor desagradable por enmascarado del sabor. Éste puede participar en la modificación de la liberación del ingrediente activo y/o del agente favorecedor. Un revestimiento en forma de película gastrorresistente hará posible evitar cualquier liberación en el estómago; un revestimiento en forma de película que sea más hidrofóbico y que sea insensible a las variaciones del pH contribuirá todavía más a la ampliación de la cinética de disolución. En función del papel atribuido al revestimiento en forma de película, los técnicos en la materia serán capaces de elegir el agente formador de la película entre las categorías siguientes: los derivados de la celulosa, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, la etilcelulosa, el acetofalato de celulosa, el acetopropionato de celulosa, el trimeliato de celulosa, los polímeros y los copolímeros del ácido metacrílico y sus derivados. Este agente formador de película puede ser suplementado con:

- plastificantes (tales como polioxietilenglicoles de elevado peso molecular, ésteres de poliácidos tales como el ácido cítrico o el ácido ftálico),
- cargas (tales como el talco, los óxidos metálicos tales como el óxido de titanio),
- los colorantes elegidos entre aquellos que pueden ser empleados y que están admitidos por las industrias farmacéuticas y alimentarias.

La proporción del revestimiento, en forma de película, puede estar comprendida entre un 2 y un 25% del peso de los microgránulos desnudos, de manera preferente está comprendida entre un 4 y un 20% y, de una manera más preferente, está comprendida entre un 5 y un 20%.

ES 2 314 302 T3

Por otra parte, puede considerarse cargar la misma cápsula de gelatina con diferentes tipos de microgránulos, que se diferencien entre sí por su ingrediente activo y/o por el agente favorecedor de la absorción y/o por las composiciones excipientes, o igualmente pueden combinarse microgránulos desnudos y revestido con película, lo cual hace posible ajustar la cinética de liberación del ingrediente activo.

Los microgránulos se preparan, de manera convencional, según un procedimiento que incluye la incorporación de la mezcla de los agentes favorecedores de la absorción con la mezcla pulverulenta de los otros excipientes y del o de los ingredientes activos en un mezclador de alta velocidad, seguido de la nucleación, del esponjamiento y de la esferonización.

Con relación a la fase de revestimiento en forma de película, ésta se lleva a cabo de manera convencional mediante la pulverización de una suspensión del agente formador de película y aditivos sobre una masa de microgránulos en movimiento en una turbina o, de manera más ventajosa, en un aparato con lecho de aire fluidificado.

Los microgránulos, o una mezcla de los mismos, se colocan en cápsulas de gelatina de una manera convencional mediante el empleo de un dispositivo cargador. Para la última operación, puede ser necesaria la incorporación de aditivos tales como aglutinantes, lubricantes o incluso diluyentes. Los técnicos en la materia serán capaces de elegir cualquiera de estos compuestos entre los excipientes citados en los correspondientes párrafos precedentes.

Debe observarse, que los microgránulos pueden tener un tamaño comprendido entre 0,1 y 3 mm, de manera preferente, comprendido entre 0,2 y 2 mm y, de una manera más preferente, comprendido entre 0,3 y 1,5 mm.

Por otra parte, es posible considerar la producción de tabletas a partir de los microgránulos precedentes. En este caso, puede asegurarse la cohesión de las tabletas mediante la adición de otros microgránulos o de un gránulo preparado de manera convencional con los excipientes empleados convencionalmente para esta finalidad.

Con el fin de facilitar el control de la cinética de liberación del ingrediente activo, es deseable incorporar uno o varios de los constituyentes siguientes en las formas galénicas de la invención:

- el palmitoestearato de glicerol;
- un aceite de ricino hidrogenado;
- el behenato de glicerol; o
- el ácido esteárico.

Con esta finalidad, puede considerarse, de igual modo, la adición de derivados polímeros.

Como sustancia polímera apropiada, puede ser citada la celulosa semisintética de elevado peso molecular, los carbómeros tales como los ácidos poliacrílicos, los polímeros y los copolímeros del ácido metacrílico y sus derivados.

Los ejemplos indicados en el resto de este texto ilustran la invención con mayor detalle. Esto será con referencia a las figuras 1 a 9. Todos los ejemplos y resultados constituyen únicamente información técnica y no limitan el alcance de las reivindicaciones.

Con el fin de simplificar, todas las formulaciones que han sido descritas más adelante tienen dosis de 500 mg del ingrediente activo.

En los ejemplos siguientes, el ingrediente activo es el acamprosato de calcio (o acetilhomotaurinato de calcio) denominado ACA en el texto que sigue.

El Precirol® y el Precirol ATO5® son palmitoestearatos de glicerol comercializados por la firma Gattefosse.

El Compritol® es el behenato de glicerol comercializado por la firma Gattefosse.

El Methocel K15M® es la hidroxipropilcelulosa comercializada por la firma Colorcon.

El Eudragit RS 30D® es un copolímero de éster de ácido acrílico y de ésteres de ácido metacrílico, que contiene un bajo contenido en grupos amonio, que puede ser adquirido en la firma Rohm.

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 1

Cápsula de gelatina que contiene una matriz semisólida que proporciona una liberación inmediata del ingrediente activo

Los constituyentes de la preparación de la matriz semisólida de liberación inmediata se usaron en las proporciones siguientes (en peso):

- | | | |
|---|------------------|-----|
| • | ACA | 54% |
| • | Gélucire 44/14® | 45% |
| • | Lecitina de soja | 1% |

Los excipientes se funden a una temperatura mayor que la de su punto de fusión, la mezcla se homogeneiza y a continuación se incorpora el ingrediente activo. La mezcla se moldea en cápsulas de gelatina de un tamaño 00 en una cantidad suficiente.

Ejemplo 2

Perfil de disolución de las cápsulas de gelatina obtenidas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1

Se determinaron los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina, obtenida en el ejemplo precedente, tras ensayo mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Se introducen las cápsulas de gelatina, que deben ser ensayadas, en los reactores que habían sido cargados previamente con un litro de agua destilada, a 37°C, y dotado con un sistema regulador de la temperatura y con un sistema agitador eficiente.

El reactor se mantuvo agitado, a 37°C, durante todo el experimento.

Se recogieron muestras del medio contenido en el reactor a intervalos regulares de tiempo t, se filtraron sobre una membrana con una porosidad de 0,45 µm (Millex HA, en acetato de celulosa) y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección mediante espectrofotometría de UV.

Condiciones para el análisis mediante HPLC

- La columna tiene una longitud de 10 cm y un diámetro interno de 4,6 mm, cargada con partículas de 5 µm de sílice octadecilsililada.
- Fase móvil: solución de perclorato de tetrabutilamonio con 341,9 mg en 1.000 ml de mezcla de agua/acetonitrilo: 95/5.
- La detección se lleva a cabo mediante espectrofotometría de UV a 200 nm.

La cantidad q del ingrediente activo presente en la muestra se determina por comparación con el área del pico obtenido bajo las mismas condiciones con una solución de referencia de concentración conocida. Un cálculo sencillo hace posible encontrar la cantidad total de ingrediente activo liberado en el reactor en el instante t.

Se obtiene el perfil de disolución de la cápsula de gelatina mediante el trazado sobre una curva las cantidades calculadas de ingrediente activo (expresadas en porcentaje de la dosis nominal) en función del tiempo (véase la figura 1).

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 3

Cápsulas de gelatina que contienen una matriz semisólida que proporciona liberación inmediata del ingrediente activo

La tabla siguiente indica la composición en peso de cada una de las cápsulas de gelatina

Composición	Cápsula de gelatina 3.1	Cápsula de gelatina 3.2	Cápsula de gelatina 3.3	Cápsula de gelatina 3.4	Cápsula de gelatina 3.5	Cápsula de gelatina 3.6
ACA	47 %	47 %	51 %	51 %	51 %	50 %
Gélucire 44/14 [®]	39 %	39 %	30 %	28 %	25 %	30 %
Labrasol [®]	13 %	-	18 %	20 %	23 %	18 %
PEG 400	-	13 %	-	-	-	-
Trioleato de sorbitán	-	-	-	-	-	2 %
Lecitina de soja	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	-
HLB	14	14	14	14	14	13.5

El procedimiento es el mismo que en el caso del ejemplo 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 4

Cápsulas de gelatina que contienen una matriz semisólida que proporciona una liberación prolongada del ingrediente activo

La tabla siguiente indica la composición en peso de cada una de las cápsulas de gelatina

Composición	Cápsula de gelatina 4.1	Cápsula de gelatina 4.2
ACA	54 %	54 %
Gélucire 44/14 [®]	32 %	22,5 %
Précirol [®]	13 %	22,5 %
Lecitina de soja	1 %	1 %

El procedimiento es el mismo que en el caso del ejemplo 1.

Ejemplo 5

Cápsulas de gelatina que contienen una matriz semisólida que proporciona una liberación prolongada del ingrediente activo

La tabla siguiente indica la composición en peso de cada una de las cápsulas de gelatina.

Composición	Cápsula de gelatina 5.1	Cápsula de gelatina 5.2	Cápsula de gelatina 5.3	Cápsula de gelatina 5.4	Cápsula de gelatina 5.5
ACA	54 %	54 %	54 %	54 %	54 %
Gélucire 44/14 [®]	38 %	36 %	34 %	32 %	29 %
Précirol [®]	7 %	9 %	11 %	13 %	16 %
Lecitina de soja	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %

El procedimiento es el mismo que en el caso del ejemplo 1.

En la figura 2 se han dado los perfiles de disolución obtenidos para estas cápsulas de gelatina mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

Ejemplo 6

Cápsulas de gelatina que contienen una matriz semisólida que proporciona una liberación inmediata prolongada del ingrediente activo

Las cápsulas de gelatina se cargaron tanto con una matriz obtenida de conformidad con el ejemplo 1 como, también, con una matriz obtenida de conformidad con el ejemplo 4, denominada cápsula de gelatina 4.5. La relación en peso de la matriz del ejemplo 1 con respecto a la matriz del ejemplo 4 es de 1 : 2.

Ejemplo 7

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos para la liberación inmediata del ingrediente activo

Se utilizaron los constituyentes para la preparación de los microgránulos de liberación inmediata en las siguientes proporciones en peso:

Composición	Cápsula de gelatina 7.1	Cápsula de gelatina 7.2	Cápsula de gelatina 7.3
ACA	50 %	75 %	85 %
Gélucire 44/14 [®]	16 %	14 %	15 %
Lactosa	34 %	11 %	—

El ingrediente activo pulverulento y el excipiente se introducen en un mezclador de tipo rápido. Tras la fase de fusión del excipiente y a continuación de nucleación seguida por esponjamiento de los gránulos, éstos últimos se sometieron a esferonización.

En la figura 3 se ha dado el perfil de disolución obtenido para la cápsula de gelatina 7.2 mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

Ejemplo 8

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos de liberación inmediata del ingrediente activo

Los constituyentes de la preparación de los microgránulos de liberación inmediata se emplearon en las proporciones siguientes (en peso):

- ACA 85%
- Gélucire 50/13[®] 15%

En este ejemplo se empleó así mismo el método de obtención que sirve para la obtención de los microgránulos del ejemplo 7.

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 9

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos para la liberación prolongada del ingrediente activo

Los constituyentes para la preparación de los microgránulos de liberación inmediata se emplearon en las proporciones siguientes (en peso):

- ACA 25%
- Précirol® 18%
- Lactosa 57%

En este ejemplo se empleó, así mismo, el procedimiento de obtención que sirve para la obtención de los microgránulos del ejemplo 7.

En la figura 4 se ha dado el perfil de disolución obtenido para esta cápsula de gelatina mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

Ejemplo 10

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos para la liberación prolongada del ingrediente activo

Los constituyentes para la preparación de los microgránulos de liberación prolongada se utilizaron en las siguientes proporciones en peso:

Composición	Cápsula de gelatina 10.1	Cápsula de gelatina 10.2	Cápsula de gelatina 10.3
ACA	75 %	75 %	75 %
Gélucire 50/13®	7 %	3,5 %	1 %
Compritol®	7 %	10,5 %	13 %
Lactosa	11 %	11 %	11 %

En este ejemplo se utilizó, así mismo, el procedimiento de obtención que sirvió para la obtención de los microgránulos del ejemplo 7.

En la figura 5 están dados los perfiles de disolución obtenidos para estas cápsulas de gelatina mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 11

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos de elevada flotabilidad

Los constituyentes para la preparación de estos microgránulos se emplearon en las siguientes proporciones en peso:

- ACA 50%
- Gélucire 44/14[®] 9%
- Précirol ATO 5[®] 9%
- Methocel K15 M[®] 15%
- Ácido cítrico 4%
- Bicarbonato de Na 8%
- Lactosa 5%

En este ejemplo se empleó, así mismo, el procedimiento de obtención que sirve para la obtención de los microgránulos del ejemplo 7.

Ejemplo 12

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos para la liberación prolongada del ingrediente activo

Los constituyentes para la preparación de los microgránulos de liberación prolongada se utilizaron en las proporciones siguientes:

- ACA 74%
- Gélucire 44/14[®] 13%
- Eudragit RS 30D[®] 9%
- Talco 3%
- Citrato de trietilo 1%

La obtención puede dividirse en dos etapas:

Los microgránulos, obtenidos en el ejemplo 7.3, se revistieron con una película mediante la utilización de la siguiente suspensión de agente para la formación de película,

- Suspensión de Eudragit RS 30D[®] 250 g
- Talco 22,50 g
- Citrato de trietilo 11,25 g
- Agua destilada 260 g

La operación de revestimiento con una película se lleva a cabo en un aparato con lecho de aire fluidificado.

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 13

Cápsulas de gelatina cargadas con microgránulos para la liberación prolongada de ingrediente activo

- 5 Los constituyentes para la preparación de las microcápsulas con liberación prolongada se utilizaron en las siguientes proporciones en peso:

10	Composición	Cápsula de gelatina 13.1	Cápsula de gelatina 13.2	Cápsula de gelatina 13.3
15				
	ACA	80 %	74 %	66 %
20	Gélucire 44/14 [®]	14 %	13 %	12 %
25	Etilcelulosa	6 %	13 %	22 %

La obtención puede dividirse en dos etapas:

- 30 Los microgránulos, obtenidos en el ejemplo 7.3, se revistieron con una película mediante la utilización de la siguiente suspensión de agente para la formación de la película:

- 35 • Surelease[®] (suspensión acuosa de etilcelulosa) 300 g
- Agua destilada 200 g

40 La operación de revestimiento con una película se lleva a cabo en un aparato con lecho de aire fluidificado.

En la figura 6 están dados los perfiles de disolución obtenidos para estas cápsulas de gelatina mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

45 Ejemplo 14

Cápsulas de gelatina cargadas con dos tipos de microgránulos para la liberación inmediata y para la liberación prolongada del ingrediente activo

- 50 Los constituyentes para la preparación de los microgránulos con liberación inmediata y con liberación prolongada se utilizaron en las siguientes proporciones:

55	ACA	78 %
	Gélucire 44/14 [®]	14 %
60	Etilcelulosa	8 %

- 65 Las cápsulas de gelatina se prepararon por carga con una mezcla de microgránulos desnudos (obtenidos en el ejemplo 7.3) y de microgránulos revestidos con una película (obtenidos en el ejemplo 13.2). La relación en peso entre los microgránulos del ejemplo 7.3 y los microgránulos del ejemplo 13.2 es de 40 : 60.

ES 2 314 302 T3

En la figura 7 se ha dado el perfil de disolución obtenido para esta cápsula de gelatina mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

5 Ejemplo 15

Tabletas para la liberación inmediata y prolongada del ingrediente activo

10 Los constituyentes de la preparación de las tabletas para la liberación inmediata y para la liberación prolongada se utilizaron en las siguientes proporciones en peso:

15 Composición	Tableta 15.1	Tableta 15.2	Tableta 15.3	Tableta 15.4
ACA	50 %	50 %	50 %	50 %
20 Gélucire 44/14 [®]	10 %	10 %	10 %	10 %
Compritol [®]	20 %	20 %	10 %	10 %
25 Celulosa microcristalina	9 %	14 %	19 %	24 %
Povidona	10 %	5 %	10 %	5 %
30 Estearato de Mg	1 %	1 %	1 %	1 %

35 El ingrediente activo se introduce en un mezclador-granulador rápido, aportándose bajo agitación el Gélucire fundido.

A continuación se aportan el Compritol[®], la povidona y la celulosa microcristalina a esta mezcla pulverulenta que está sometida a agitación. El líquido humectante, que es agua purificada, se aporta entonces a los gránulos perfectamente formados y se obtienen aglomerados.

40 El conjunto se seca a continuación (horno o lecho de aire fluidizado) y se clasifica sobre un tamiz con una anchura de malla de 1,25 mm.

45 El gránulo seco es introducido en un mezclador-granulador rápido y a continuación se aporta estearato de magnesio.

El gránulo lubricado se somete a compresión en una máquina giratoria equipada, por ejemplo, con matrices oblongas.

50 En la figura 8 están dados los perfiles de disolución obtenidos para estas tabletas mediante la aplicación del método de análisis del ejemplo 2.

55

60

65

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 16

Tabletas para la liberación inmediata y para la liberación prolongada del ingrediente activo

5 Los constituyentes de la preparación de estas tabletas se utilizaron en las siguientes proporciones en peso:

10	Composición	
	Núcleo desnudo	
15	ACA	50 %
	Gélucire 44/14 [®]	10 %
20	Compritol [®]	10 %
	Celulosa microcristalina	19 %
25	Povidona	10 %
	Estearato de Mg	1 %
30	Revestimiento en forma de película	
	HPLC	64 %
35	PEG 4000	15 %
40	Talco	21 %

45 El procedimiento de obtención comprende dos etapas. La preparación de los núcleos desnudos se lleva a cabo como en el caso del ejemplo 15; ésta va seguida por el revestimiento con una película en una turbina mediante pulverización de una suspensión.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

70

ES 2 314 302 T3

Ejemplo 17

Tabletas para la liberación inmediata y para la liberación prolongada del ingrediente activo

Los constituyentes para la preparación de estas tabletas se utilizaron en las siguientes proporciones en peso:

Composición	
Núcleo desnudo	
ACA	47,5 %
Gélucire 44/14 [®]	9,5 %
Compritol [®]	9,5 %
Celulosa microcristalina	18 %
Povidona	9,5 %
Estearato de Mg	1 %
Talco	5 %
Revestimiento en forma de película	
HPLC	64 %
PEG 4000	15 %
Talco	21 %

El procedimiento de obtención comprende dos etapas. La preparación de los núcleos desnudos se lleva cabo como en el caso del ejemplo 15; ésta va seguida por el revestimiento con una película en una turbina mediante pulverización de una suspensión.

En la figura 9 está indicado el perfil de disolución obtenido con esta tableta mediante la aplicación del método analítico del ejemplo 2.

Ejemplo 18

Acciones de varios agentes favorecedores o mezclas de agentes favorecedores de la permeabilidad del acetilhomotaurinato de calcio, en el modelo celular Caco-2

Se coloca una solución de acamprosato marcado con carbono 14, de concentración conocida, en el compartimento apical de una cámara de difusión de tipo Grass Sweetana que comprende un segundo compartimento denominado basolateral separado del primero por un inserto que soporta un cultivo monocelular confluyente de células epiteliales del endotelio de adenocarcinoma de colon humano, línea Caco-2.

Se recogieron muestras a intervalos regulares a partir del segundo compartimento basolateral. Se determinó la concentración de acamprosato mediante escintigrafía. Un cálculo sencillo posibilita la obtención del coeficiente de permeabilidad aparente (Papp). La solución de acamprosato se suplementa con varios agentes favorecedores o con mezclas de agentes favorecedores, bajo condiciones variables. Se midió la influencia de estos agentes sobre el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp). Los resultados experimentales están agrupados en la tabla siguiente, en la que se han expresado los valores del coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) en cm/s.

Acción de los agentes favorecedores de la absorción: Coeficiente de permeabilidad aparente

Categoría del agente favorecedor de la absorción	Ausente	Gélucire				PEG			Ácido graso	Labrafil	Glicolato de Na	Polisorbato				
Tipo		44/14	37/02		4000			Cáprico caprílico	1944 cs		80					
Concentración (% m/v)		0,10	1,0	5,0	1	5	1	5	0,25	0,25	1,0	5,0	0,2	0,05	0,50	5,0
Papp (10 ⁻⁷ cm/s																
Promedio (n = 6)	24,0	152,0	618,6	1030	47,0	55,8	58,5	12,3	63,6	94,3	61,1	206,00	114	27,6	186,0	409,0
Desviación con respecto al patrón	1,1	12,9	21,1	216,0	9,2	9,4	30,7	1,2	11,0	17,6	28,4	33,1	11,9	1,8	56,5	106,0

Ejemplo 19

Incremento de la biodisponibilidad del acetilhomotaurinato de calcio en perros de raza Beagle por medio de una forma oral de liberación inmediata

Se determinó la biodisponibilidad relativa del acetilhomotaurinato de calcio tras administración de varias formulaciones orales de liberación inmediata, y en comparación con una formulación de referencia: tabletas gastroresistentes de 333 mg cada una.

Protocolo:

El estudio se llevó a cabo con 5 perros de raza Beagle. El día de la administración los perros, que habían estado en ayunas el día precedente, recibieron sucesivamente con un intervalo de una semana, por vía oral, una de las formas galénicas siguientes:

Formulación	Dosis de acamprosato por unidad (mg)	Número de unidades administradas
Formulación de referencia (1)	333	2
Tableta de referencia suplementada con 100 mg de glicolato de sodio(2)	333	2
Cápsula de gelatina con matriz semisólida del ejemplo 1	500	1
Tableta flotante de 500 mg (3)	500	1
Cápsula de gelatina de liberación inmediata con microgránulos del ejemplo 7.1	500	1
(1) Composición unitaria de la tableta de referencia 1 Núcleos • Acamprosato 333 mg • Crospovidona 10 mg • Celulosa microcristalina 100 mg • Silicato de magnesio 30 mg		

Formulación	Dosis de acamprosato por unidad (mg)	Número de unidades administradas
• <i>Glicolato de almidón 10 mg</i> • <i>Sílice coloidal 3 mg</i> • <i>Estearato de magnesio 7 mg</i> <i>Revestimiento en forma de película</i> • <i>Eudragit L 30D 27,9 mg</i> • <i>Talco 6,5 mg</i> • <i>Propilenglicol 4,2 mg</i>		
<i>(2) Composición unitaria de las tabletas suplementadas con glicolato de sodio 2</i> <i>Núcleos</i> • <i>Acamprosato 333 mg</i> • <i>Glicolato de sodio 100 mg</i> • <i>Crospovidona 10 mg</i> • <i>Celulosa microcristalina 100 mg</i> • <i>Silicato de magnesio 30 mg</i> • <i>Glicolato de almidón 10 mg</i> • <i>Sílice coloidal 3 mg</i> • <i>Estearato de magnesio 7 mg</i>		
<i>Revestimiento en forma de película</i> • <i>Eudragit L 30D 27,9 mg</i> • <i>Talco 6,5 mg</i> • <i>Propilenglicol 4,2 mg</i> <i>(3) Composición unitaria de tabletas flotantes de 500 mg.</i> • <i>Acamprosato 500 mg</i> • <i>Hidroxipropilmetilcelulosa 550 mg</i> • <i>Povidona 80 mg</i> • <i>Celulosa microcristalina 80 mg</i> • <i>Bicarbonato de sodio 250 mg</i> • <i>Talco 7 mg</i> • <i>Estearato de magnesio 6 mg</i>		

Se recogieron muestras de sangre justamente antes de la administración y a continuación al cabo de 0,5; de 1; de 2; de 3; de 4; de 5; de 6; de 8 y de 24 horas tras la administración. Mediante el empleo de estas muestras se ensayó el acamprosato en plasma mediante cromatografía de gas / espectrometría de masas (GC/MS). A continuación se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos para cada forma administrada:

Valor máximo de acamprosato en plasma (C_{max}), área situada por debajo de la curva de las concentraciones en plasma (AUC), biodisponibilidad relativa de la forma oral ensayada (F), establecida de acuerdo con la fórmula:

$$F = \frac{\text{Dosis (referencia)} \times \text{AUC (ensayada)}}{\text{dosis (ensayada)} \times \text{AUC (referencia)}}$$

En la tabla siguiente se han representado los parámetros farmacocinéticos medios, que han sido observados para cada una de las formas ensayadas:

TABLA 1

Parámetros farmacocinéticos medios de acamprosato observado en perros de raza Beagle tras una sola administración oral de varias formas galénicas de liberación inmediata frente a la forma de referencia

Formulación	C _{max} (ng/ml)	F (ref. 666 mg) %
Tabletas de la formulación de referencia 2 con 333 mg	17,593	100
2 tabletas de 333 mg cada una suplementadas con 100 mg de glicolato de sodio	7921	68
Cápsula de gelatina con matriz semisólida del ejemplo 1	16,935	138
Tableta flotante de 500 mg	15,072	138
Cápsula de gelatina de liberación inmediata con microgránulos del ejemplo 7.1	19,543	146

Conclusión

La forma de cápsula de gelatina que contiene la matriz semisólida del ejemplo 1 y la forma de cápsula de gelatina, de liberación inmediata, rellena con los microgránulos del ejemplo 7.1, permite un incremento del 40% aproximadamente en la biodisponibilidad relativa del acetilhomotaurinato de calcio.

Ejemplo 20

Aumento de la biodisponibilidad del acetilhomotaurinato de calcio en perros de raza Beagle por medio de una forma oral de liberación prolongada

Se determinó la biodisponibilidad relativa del acetilhomotaurinato de calcio tras administración de varias formulaciones orales de liberación prolongada, y en comparación con dos formulaciones de referencia: tabletas gastroresistentes de 500 mg cada una y una formulación en forma de cápsulas de gelatina de liberación inmediata (ejemplo 1). Por otra parte, se llevó a cabo la comparación de los niveles en plasma al cabo de 6 y de 24 horas para todas las formas ensayadas.

ES 2 314 302 T3

Protocolo:

El estudio se llevó a cabo con 6 perros de raza Beagle. El día de la administración, los perros que había permanecido en ayunas desde el día anterior, recibieron sucesivamente a intervalos de una semana, por vía oral, una de las siguientes formas galénicas:

Formulación	Dosis por unidad (mg)	Número de unidades administradas
Referencia 1: tableta gastrorresistente (1)	500	2
Referencia 2: cápsula de gelatina de liberación inmediata con matriz semisólida del ejemplo 1	500	1
Tableta con matriz de liberación prolongada del ejemplo 15.3	500	1
Cápsula de gelatina de liberación prolongada con matriz semisólida del ejemplo 4.1	500	1
Cápsula de gelatina de liberación prolongada con matriz semisólida del ejemplo 4.2	500	1
Cápsula de gelatina con microgránulos del ejemplo 14	500	1
<i>(1) Composición unitaria de tabletas gastrorresistentes de 500 mg</i> <i>Núcleos</i> • <i>Acamprosato 500 mg</i> • <i>Crospovidona 15 mg</i> • <i>Celulosa microcristalina 150 mg</i> • <i>Silicato de magnesio 45 mg</i> • <i>Glicolato de almidón 15 mg</i> • <i>Sílice coloidal 4,5 mg</i> • <i>Estearato de magnesio 10,5 mg</i> <i>Revestimiento en forma de película</i> • <i>Eudragit L 30D 31,1 mg</i> • <i>Talco 7,2 mg</i> • <i>Propilenglicol 4,5 mg</i>		

ES 2 314 302 T3

Se recogieron muestras de sangre justamente antes de la administración y a continuación al cabo de 0,5; de 1; de 2; de 3; de 4; de 5; de 6; de 8 y de 24 horas tras la administración. Mediante el empleo de estas muestras, se ensayó el acamprosato en plasma de acuerdo con el método LC/MS. A continuación se determinaron los parámetros farmacocinéticos siguientes para cada una de las formas administradas:

Valor máximo de acamprosato en plasma (C_{max}), los niveles en plasma al cabo de 6 horas ($C_{(6h)}$) y al cabo de 24 horas ($C_{(24h)}$), el área situada por debajo de la curva de las concentración en plasma (AUC), la biodisponibilidad relativa de la forma oral ensayada (F), establecida de acuerdo con la fórmula:

$$F = \frac{\text{Dosis (referencia)} \times \text{AUC (ensayada)}}{\text{dosis (ensayada)} \times \text{AUC (referencia)}}$$

Resultados

En la tabla siguiente se han representado los parámetros farmacocinéticos medios observados para cada una de las formas ensayadas:

TABLA 2

Parámetros farmacocinéticos medios para acamprosato observados en perros de raza Beagle tras una administración oral simple de varias formas galénicas de liberación modificada frente a la forma inmediata

Promedio	C_{max} (ng/ml)	Frel. (%)	C (6h)	C (24h)
Referencia 2: cápsula de gelatina de liberación inmediata con matriz semisólida del ejemplo 1	20,868	100	3433	69
Cápsula de gelatina con microgránulos del ejemplo 14	12,448	67	2448	32
Tableta con matriz de liberación prolongada del ejemplo 15.3	20,753	99	3916	261
Cápsula de gelatina de liberación prolongada con matriz semisólida del ejemplo 4.1	19,175	111	4471	82
Cápsula de gelatina de liberación prolongada con matriz semisólida del ejemplo 4.2	9363	64	3470	99

Conclusiones

La forma de tableta con matriz (ejemplo 15.3) y la forma de cápsula de gelatina semisólida (ejemplo 4.1) hacen posible el mantenimiento o incluso el aumento de la biodisponibilidad relativa del acamprosato y, además, los niveles observados respectivamente al cabo de 6 horas y al cabo de 24 horas son mayores que los que se observan para la cápsula de gelatina de referencia: ejemplo 1.

Ejemplo 21

Evaluación de la biodisponibilidad relativa de los parámetros farmacocinéticos y de la tolerancia de dos formas de acamprosato frente a la forma de referencia (2 x 500 mg) tras una administración sencilla por vía oral. Estudios abiertos y estudios cruzados con 18 voluntarios masculinos sanos

La biodisponibilidad relativa de dos formas galénicas que contienen 500 mg de acetilhomotaurinato de calcio se evaluó en seres humanos en comparación con una formulación de referencia, que también contenía 500 mg pero de la que se administraron 2 dosis unitarias.

Sumario del estudio

Se administraron aleatoriamente los productos siguientes a 18 sujetos sanos del sexo masculino, de origen caucásico, con una edad comprendida entre 18 y 45 años:

- un producto de referencia R: 2 tabletas gastrorresistentes de liberación inmediata que contienen dosis de 500 mg (con el estómago vacío)
- una tableta F, denominada “flotante” que contiene una dosis de 500 mg (sin el estómago vacío)
- una cápsula de gelatina G con matriz semisólida que contiene una dosis de 500 mg: ejemplo 1 (con el estómago vacío)

*Composición unitaria de las tabletas gastrorresistentes de 500 mg: R**Núcleos*

Acamprosato	500 mg
Crospovidona	15 mg
Celulosa microcristalina	150 mg
Silicato de magnesio	450 mg
Glicolato de almidón	15 mg
Sílice coloidal	4,5 mg
Estearato de magnesio	10,5 mg

Revestimiento en forma de película

Eudragit L 30D	31,1 mg
Talco	7,2 mg
Propilenglicol	4,5 mg

Composición unitaria de tabletas flotantes de 500 mg: F

Acamprosato	500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	550 mg
Povidona	80 mg
Celulosa microcristalina	80 mg
Bicarbonato de sodio	250 mg
Ácido cítrico	100 mg
Talco	7 mg
Sílice coloidal	3,2 mg
Estearato de magnesio	6 mg

ES 2 314 302 T3

Se recogieron muestras de sangre al cabo de los tiempos siguientes:

0 - 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 8 - 10 - 12 - 14 - 16 - 24 - 36 - 48 y 72 horas.

5 Las muestras fueron ensayadas de acuerdo con el método de la cromatografía gas-líquido acoplada con la espectrometría de masas con detección por fragmentometría de masas.

Mediante el empleo de los valores en plasma obtenidos se calcularon las siguientes variables:

- el área situada por debajo de la curva (AUC),
- la concentración en plasma máxima ($C_{\max}$),
- el tiempo necesario para la obtención de la concentración máxima en plasma ($T_{\max}$) de acamprosato,
- la biodisponibilidad relativa (F) obtenida mediante el empleo de la siguiente ecuación:

$$F = \frac{\text{Dosis (referencia)} \times \text{AUC (ensayada)}}{\text{dosis (ensayada)} \times \text{AUC (referencia)}}$$

25 Resultados

En la tabla 3 se han representado todos los parámetros farmacocinéticos observados para los valores cinéticos medios:

30 TABLA 3

Parámetros farmacocinéticos medios observados tras una administración oral simple de varias formas orales inmediatas de acamprosato a 16 voluntarios jóvenes sanos

Promedio CV %	Dosis Mg	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	C24 (ng/ml)	F (%)
Referencia R	1.000	4,3	248	60	100
Tableta flotante F	500	3,4	278	28	121
Cápsula de gelatina G	500	1,1	1.725	29	274

50 Conclusión

La formulación en la forma de una cápsula de gelatina con matriz semisólida hace posible la obtención de un mayor pico de plasma, lo que indica la potenciación de la absorción lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad en un factor de 2,74 con relación a la formulación en la forma de una tableta gastrorresistente convencional.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación galénica oralmente administrable que permite mejorar la absorción por la vía transmembranal o por la vía paracelular en el tracto gastrointestinal de los ingredientes activos, que comprende metformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente su hidrocloreto, un agente favorecedor de la absorción que tiene un HLB mayor que 8, que está constituido por una o varias sustancias lípidas elegidas entre los polisorbatos, los éteres de polioxietileno y alquilo, los ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, los ácidos grasos, los alcoholes grasos, los ácidos biliares y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables, los ésteres de alcanos con 1 hasta 6 átomos de carbono con ácidos grasos, los ésteres de poliol con ácidos grasos, comprendiendo dicho poliol entre 2 y 6 grupos hidroxilo funcionales y los glicéridos poliglicolizados y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. La formulación galénica según la reivindicación 1, en la que el agente favorecedor de la absorción tiene un HLB mayor que 10 y, de manera preferente, comprendido entre 12 y 16.

3. La formulación galénica según la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, en la que los ésteres de poliol con ácidos grasos son ésteres de glicoles, ésteres de poligliceroles, ésteres de sorbitol o de sus anhídridos.

4. La formulación galénica según una o varias de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente favorecedor de la absorción comprende, al menos, un glicérido poliglicolizado, preferentemente un glicérido poliglicolizado que tiene un HLB comprendido entre 12 y 16.

5. La formulación galénica según una o varias de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente favorecedor de la absorción comprende, al menos, un glicérido poliglicolizado y, en general, un éster de sorbitán con uno o varios ácidos grasos.

6. La formulación galénica según la reivindicación 5, en la que el agente favorecedor de la absorción comprende una mezcla de uno o varios glicéridos poliglicolizados y un éster de sorbitán con un ácido graso saturado o no saturado con 8 hasta 22 átomos de carbono, de manera preferente con un ácido graso con 10 hasta 14 átomos de carbono.

7. La formulación galénica según una o varias de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción en peso entre el ingrediente activo y el agente favorecedor de la absorción se encuentra comprendida entre 0,001 y 10.

8. La formulación galénica según la reivindicación 7, que es una tableta, en la que la proporción en peso entre el ingrediente activo y el agente favorecedor de la absorción se encuentra comprendida entre 1 y 10.

9. La formulación galénica según la reivindicación 7, que es una cápsula de gelatina, en la que la proporción en peso entre el ingrediente activo y el agente favorecedor de la absorción está comprendida entre 0,1 y 2.

10. La formulación galénica según una o varias de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un agente que permite el control de la cinética de liberación del ingrediente activo, que está constituido por palmitoestearatos de glicerol, por behenatos de glicerol, por aceites de ricino hidrogenados o por mezclas de los mismos.

11. Uso de un agente favorecedor de la absorción en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oralmente administrable, para mejorar la absorción del ingrediente activo que es hidrofílico o ionizable en medios fisiológicos, como se ha definido en la reivindicación 1, a través de la vía transmembranal o paracelular en el tracto gastrointestinal, **caracterizado** porque el agente favorecedor de la absorción es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la proporción en peso entre el ingrediente activo y el agente favorecedor de la absorción está comprendida entre 0,01 y 10.

13. Procedimiento para la obtención de una forma galénica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de una tableta, que comprende (i) una primera etapa para la preparación, por vía húmeda, de un gránulo de una sustancia activa a partir de una mezcla pulverulenta de la sustancia activa y de diversos excipientes, y (ii) una segunda etapa de compresión, estando **caracterizado** dicho procedimiento porque el agente favorecedor de la absorción es empleado en la etapa (i) como líquido humectante.

Fig.1

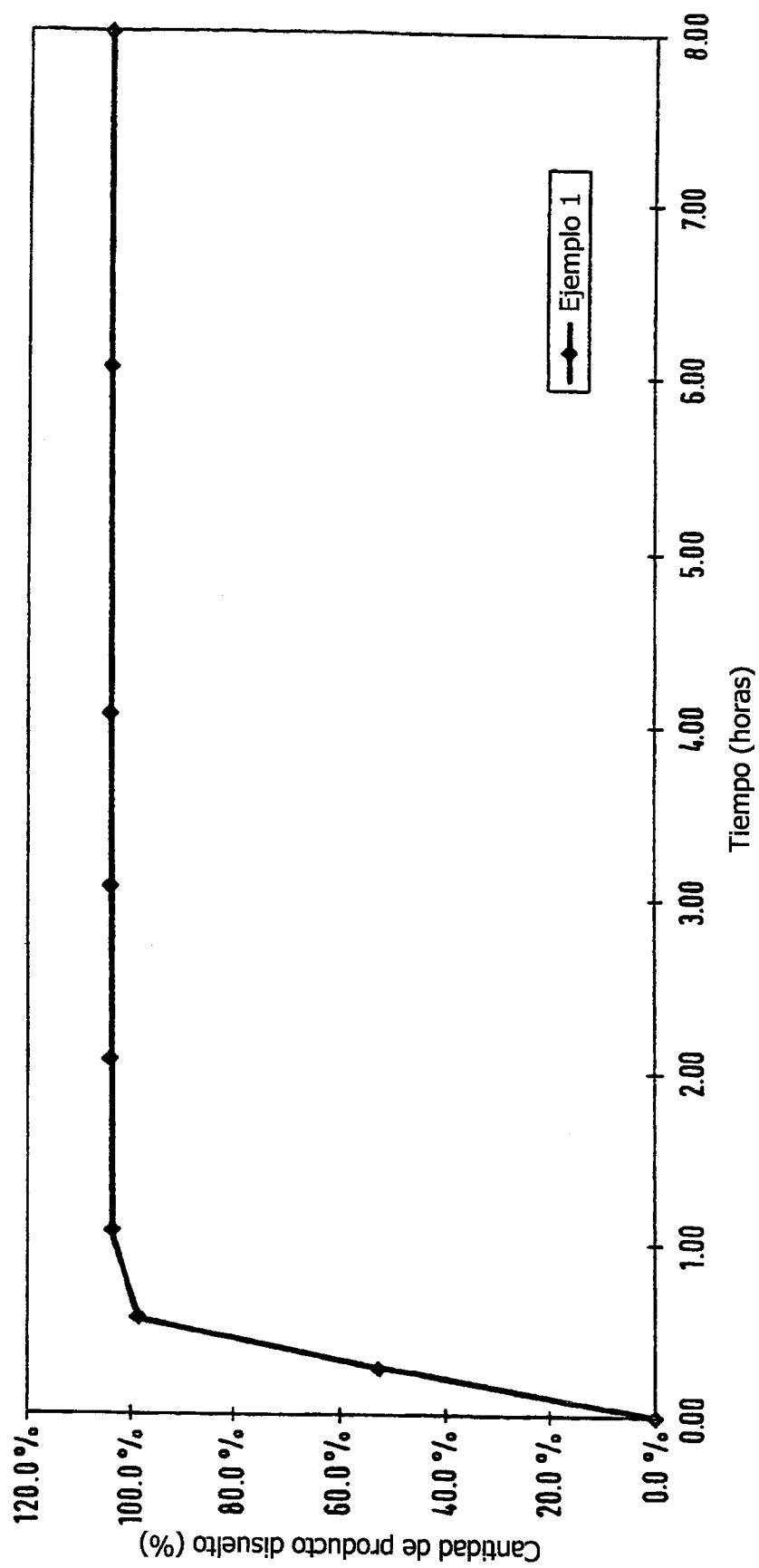
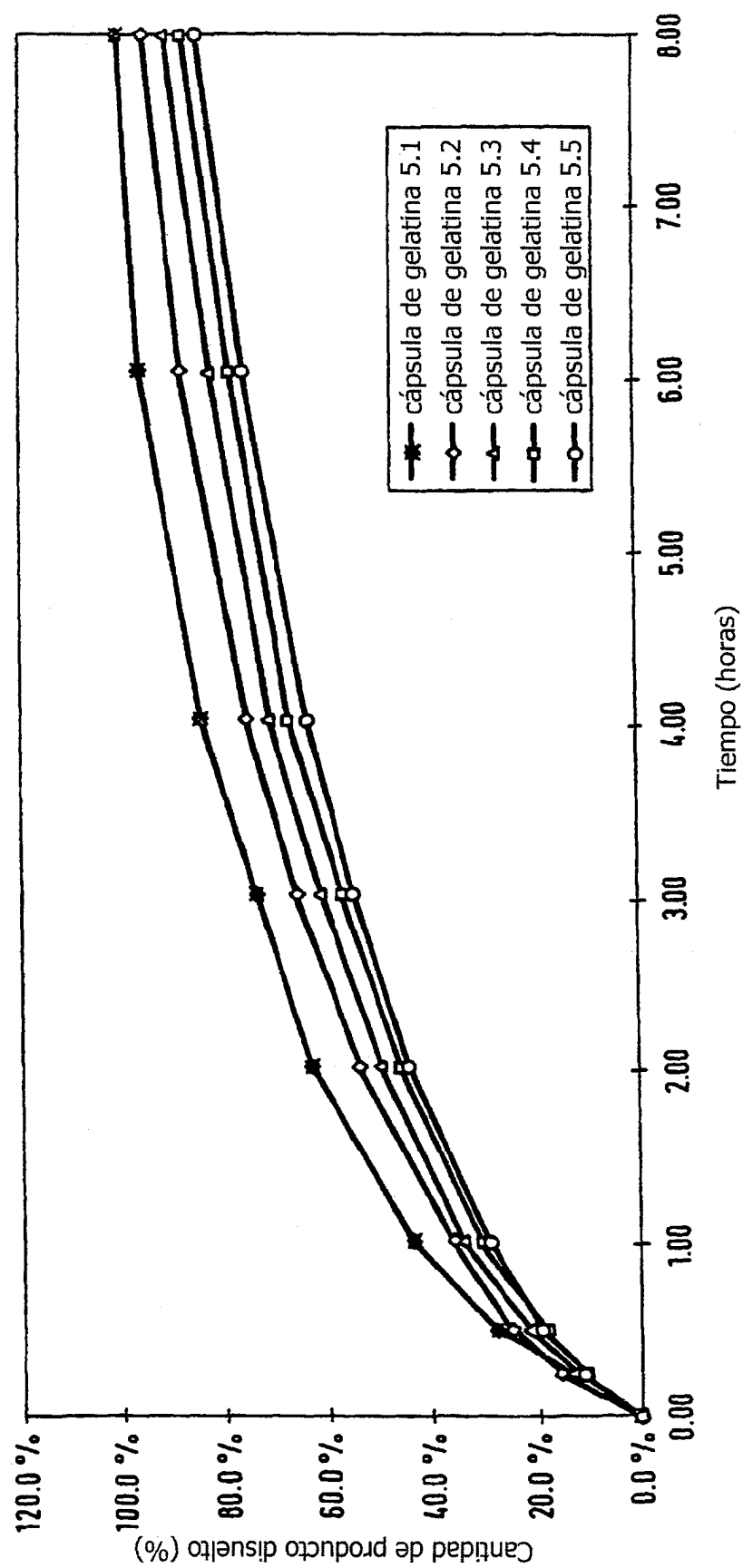


Fig.2



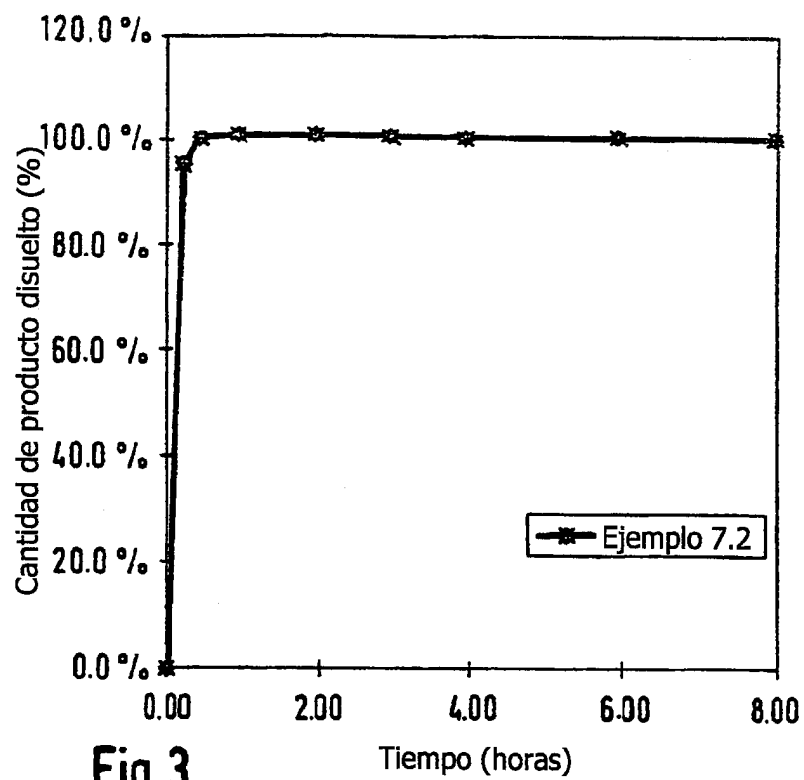


Fig.3

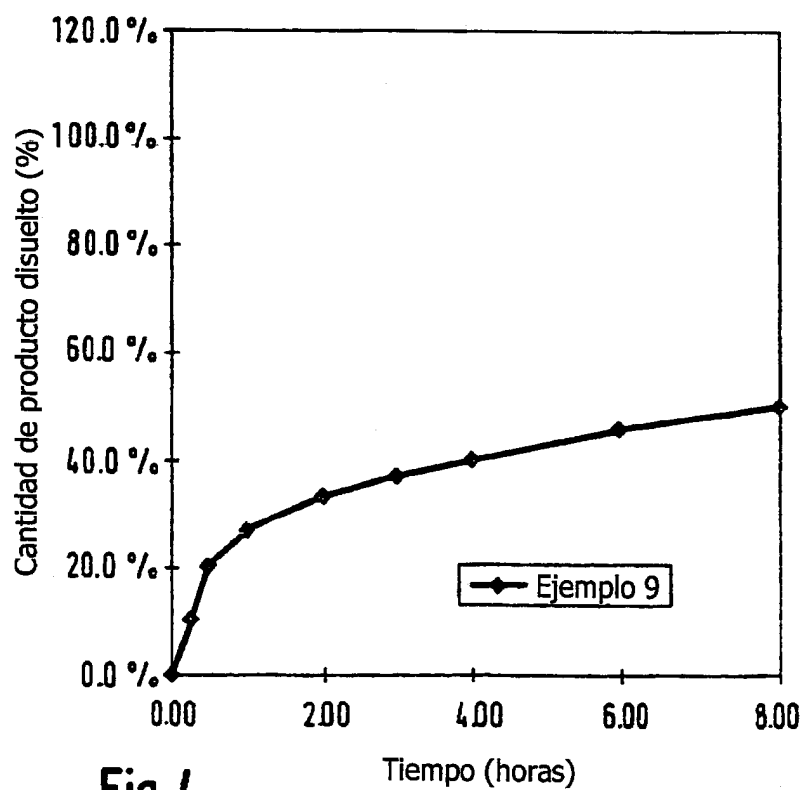


Fig.4

Fig.5

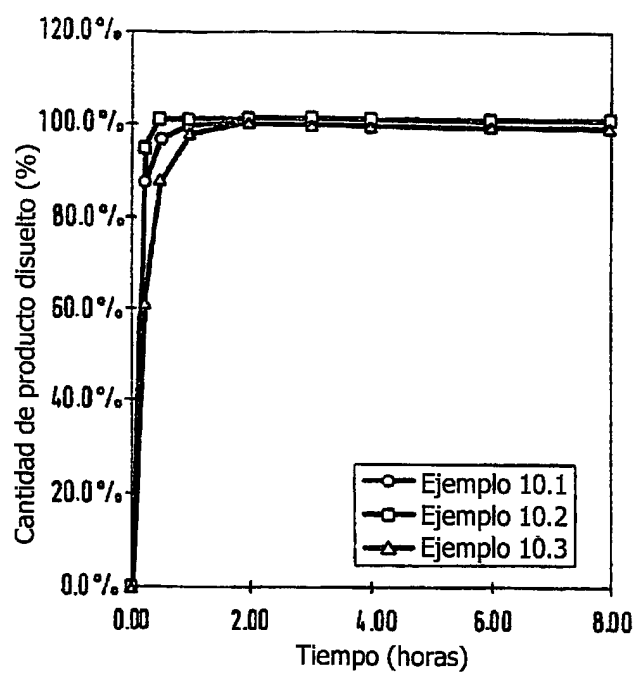


Fig.6

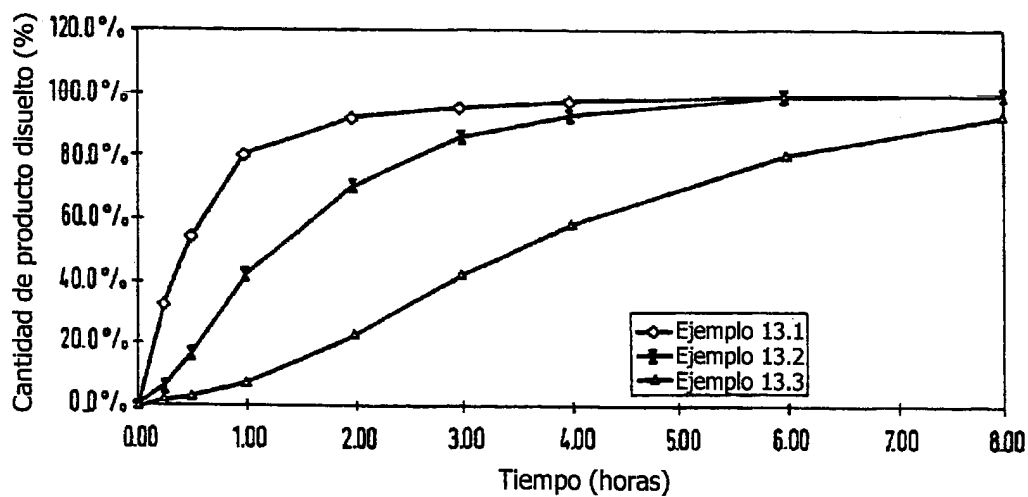


Fig.7

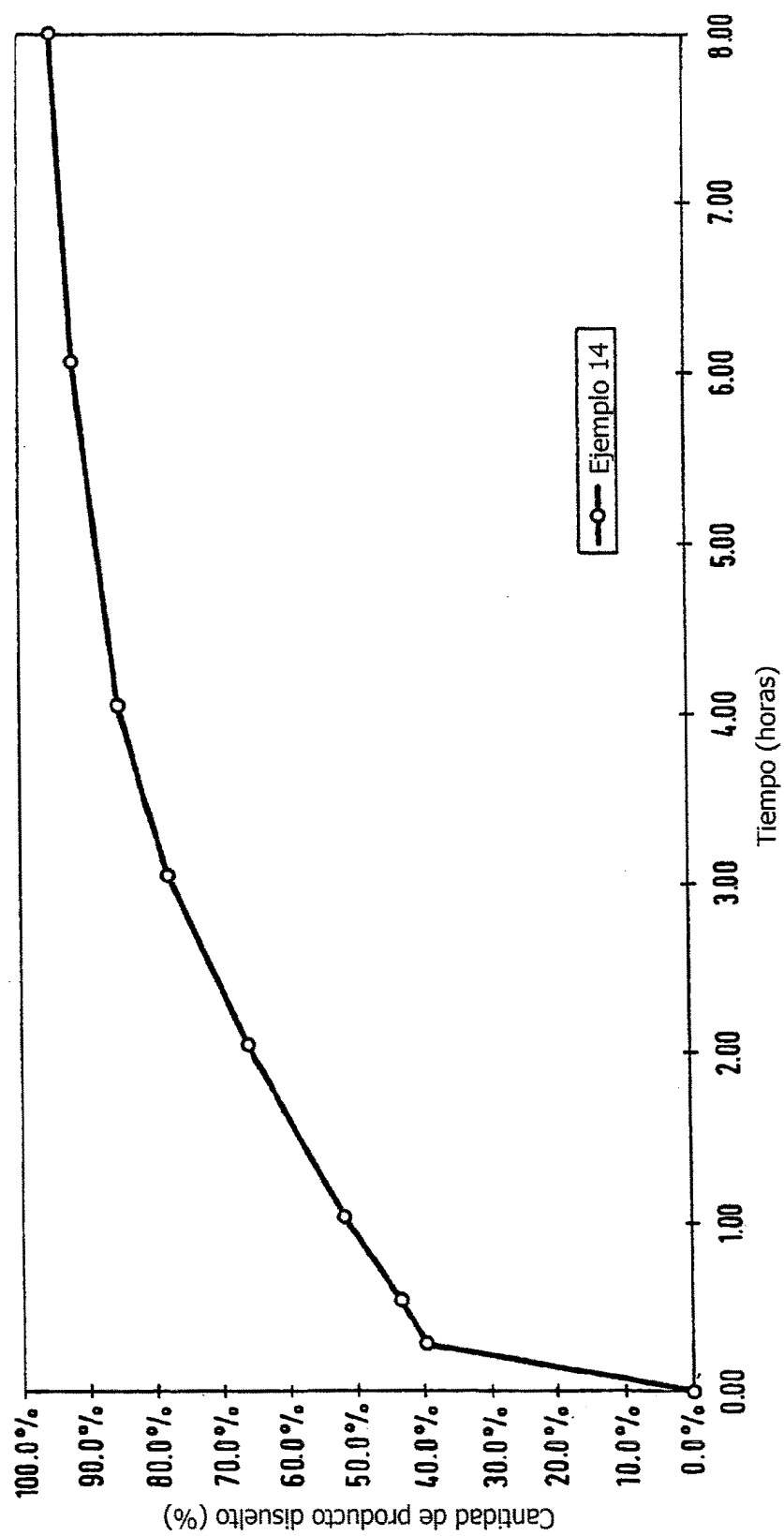


Fig.8

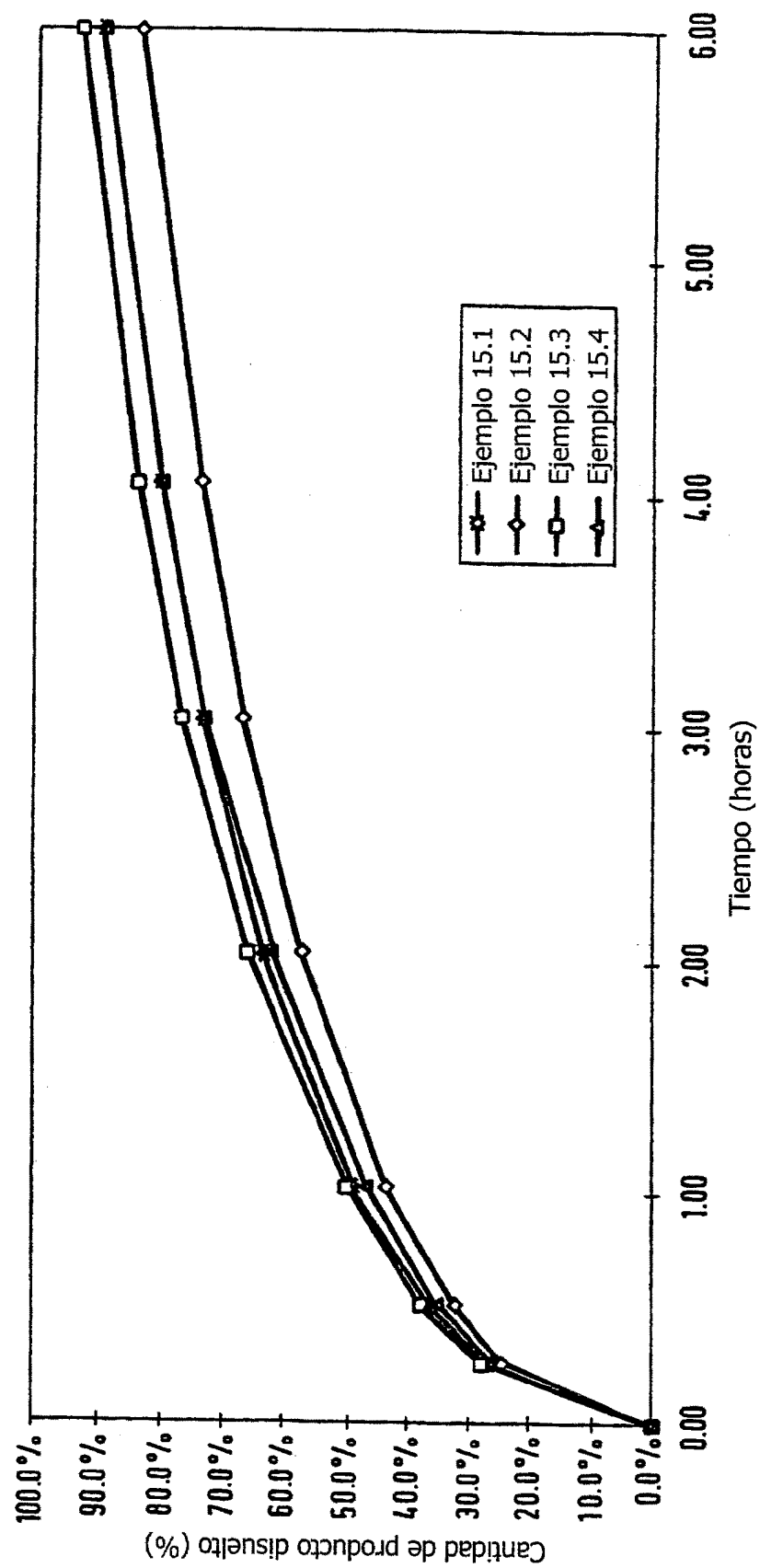


Fig.9

