



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 218**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 38/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03760778 .5**

96 Fecha de presentación : **24.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1515704**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Microcápsulas para la liberación retardada y controlada de perindopril.**

30 Prioridad: **24.06.2002 FR 02 07778**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.10.2009

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier**
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Huet de Barochez, Bruno;**
Wutrich, Patrick;
Legrand, Valérie;
Castan, Catherine y
Meyrueix, Rémi

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 326 218 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

Microcápsulas para la liberación retardada y controlada de perindopril.

5 La presente invención se refiere a microcápsulas que permiten la liberación retardada y controlada de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, destinadas a una administración por vía oral.

10 Más concretamente, la invención se refiere a una forma microparticular de liberación retardada y controlada de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la cual las fases de liberación retardada y controlada se controlan de manera precisa mediante un doble mecanismo: liberación tiempo-dependiente originada al cabo de una cierta permanencia en el estómago y liberación pH-dependiente iniciada mediante un cambio de pH en el momento de entrar las partículas en el intestino delgado. Las micropartículas de la presente invención son microcápsulas con una granulometría comprendida entre 100 y 1.200 micras que contienen perindopril y están recubiertas individualmente por al menos una película de revestimiento que permite la liberación retardada y controlada del perindopril.

15 El perindopril se comercializa bajo su forma de sal de tert-butilamina para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. Principalmente ejerce una actividad inhibidora de algunas enzimas, tales como las carboxipolipeptidasas, las encefalinasa o la quininasa II. Inhibe principalmente la transformación del decapeptido angiotensina I en el octapeptido angiotensina II, responsable en ciertos casos de hipertensión arterial, actuando sobre la enzima de conversión.

20 El empleo en terapéutica del perindopril y de sus sales farmacéuticamente aceptables permite reducir o incluso suprimir la actividad de estas enzimas responsables de la enfermedad hipertensiva o de la insuficiencia cardíaca. La acción sobre la quininasa II tiene como resultado el aumento de la bradiquinina circulante e igualmente la disminución de la tensión arterial por esta vía.

Actualmente, la sal de tert-butilamina de perindopril se administra vía oral bajo la forma de un comprimido de liberación inmediata.

30 Se administra por la mañana en una toma diaria. Sin embargo, para un mejor tratamiento de la hipertensión arterial es necesario controlar no solamente la tensión arterial en el conjunto del nictémero, sino también de asegurar que el tratamiento permite prevenir las subidas de tensión observadas principalmente por la mañana, al levantarse los pacientes. Estas subidas de tensión denominadas "picos de la mañana" son extremadamente difíciles de controlar y son responsables de numerosos accidentes cardiovasculares en los pacientes hipertensos.

35 Los comprimidos de perindopril actualmente comercializados permiten una cobertura de la tensión en el conjunto del nictémero, pero no permiten preservarse totalmente de la subida de tensión observada por la mañana temprano en los pacientes hipertensos. Un estudio clínico en pacientes hipertensos demostró que, con el comprimido actual, las concentraciones plasmáticas de principio activo alcanzadas entre las 4 y 8 de la mañana son insuficientes para que desaparezca completamente esta subida de tensión observada por la mañana.

40 Con el fin de resolver este problema, era necesario encontrar una nueva forma galénica administrable una vez al día que garantizase la liberación y la absorción del principio activo en el momento deseado y que permitiese controlar eficazmente la tensión arterial durante todo el día y principalmente por la mañana.

45 Sin embargo, debemos constatar que la mayoría de las formas de liberación retardada no pueden garantizar con precisión la liberación del principio activo en el plazo prescrito.

50 En efecto, de modo convencional, las formas de liberación retardada se obtienen por revestimiento del PA mediante una capa de polímero entérico, por ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico y metil éster de ácido metacrílico: EUDRAGIT® L. Este tipo de revestimiento entérico es conocido porque presenta una permeabilidad reducida bajo las condiciones de pH ácido del estómago y por disolverse cuando el pH alcanza un valor próximo al existente en el intestino delgado, liberando así el principio activo (PA). No obstante, la variabilidad interindividual de las condiciones del pH gástrico y de la duración del vaciado gástrico no permiten garantizar de modo certero la liberación del PA después de un tiempo determinado.

55 Los sistemas de liberación retardada puramente tiempo-dependientes, es decir para los cuales la liberación del PA empieza al cabo de un periodo de tiempo determinado de permanencia en el tracto gastrointestinal, tampoco son satisfactorios. En efecto, debido a la variabilidad *intra* e *inter* individual del tiempo de permanencia gástrica, la liberación del perindopril puede producirse después que éste haya pasado su ventana de absorción, que, para el perindopril, se localiza en la parte alta del tracto gastrointestinal. Por ello, la bioabsorción puede ser muy baja, casi inexistente.

65 En este contexto, sería particularmente ventajoso disponer de una forma galénica de liberación retardada y controlada de perindopril que permitiera garantizar de un modo preciso la liberación mediante un doble mecanismo de inicio de la liberación del perindopril: liberación tiempo-dependiente iniciada al cabo de un tiempo determinado en el estómago y liberación pH-dependiente iniciada mediante una subida del pH cuando la forma galénica entra en el intestino. Estos dos factores desencadenantes de la liberación del perindopril dispuestos en serie otorgarían al sistema

galénico una gran seguridad de utilización. Así, la liberación del perindopril se garantizaría después de un tiempo de latencia pre-regulado, aunque la variación de pH no haya intervenido como desencadenante.

Sería también ventajoso que la forma de liberación retardada y controlada estuviera constituida por una pluralidad de microcápsulas de diámetro inferior a 1.200 micras. En efecto, para tal forma, la dosis de PA a administrar se reparte entre una gran cantidad de microcápsulas y, por ello, presenta las ventajas intrínsecas siguientes:

- El tiempo de permanencia de las microcápsulas en las partes altas del tracto puede prolongarse, lo que garantiza un aumento del tiempo de paso del perindopril por las ventanas de absorción y maximiza así la biodisponibilidad del perindopril.
- El empleo de una mezcla de microcápsulas con perfiles de liberación retardada y controlada diferentes permite obtener perfiles de liberación que presentan varias olas de liberación o garantizan, mediante una regulación adecuada de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmática constante del PA.
- La variabilidad del vaciado gástrico es menor, ya que en este caso se produce en una gran cantidad de partículas y es estadísticamente más reproducible.
- Se evita la puesta en contacto de los tejidos con una dosis elevada de perindopril “dosis dumping”. En efecto, cada microcápsula sólo contiene una dosis muy reducida de perindopril. Se evita así el riesgo de deterioro de los tejidos por sobreconcentración local de perindopril.
- Es posible combinar diversas formas galénicas que tienen cinéticas de liberación diferentes (liberación inmediata y/o retardada y/o prolongada) que comprende varios principios activos coadministrados, junto con el perindopril, en estos sistemas “multimicrocapsulares”.
- Es posible presentar esas microcápsulas en la forma de un sobre, cápsula o comprimido.

Finalmente, sería deseable que la capa de revestimiento alrededor de las microcápsulas fuera de poco espesor. En efecto, una capa de revestimiento de gran espesor tendría varias consecuencias negativas:

- (a) la fracción másica en excipiente de la forma galénica sería demasiado elevada, ocasionando una masa de medicamento demasiado importante para ser tragada fácilmente y, por tanto, al final, problemas de observancia que ponen en peligro el éxito del tratamiento;
- (b) el tiempo de fabricación de las microcápsulas sería muy largo, típicamente de varias horas.

Este problema se plantea con mayor acuidad para el perindopril debido a su muy alta solubilidad en medios acuosos.

En definitiva, sería particularmente interesante disponer de una forma galénica de liberación retardada y controlada de perindopril que tuviera simultáneamente las propiedades siguientes:

- la liberación de perindopril pudiera iniciarse de dos modos: mediante una liberación tiempo-dependiente cuando la permanencia de las partículas en el estómago excede el tiempo de latencia deseado antes de la liberación del perindopril; o por una liberación pH-dependiente cuando el sistema entra en el intestino. Estos dos factores desencadenantes de la liberación del perindopril dispuestos en serie garantizarían la liberación del perindopril después de un tiempo de latencia pre-regulado, aunque la variación de pH no hubiera intervenido como desencadenante;
- estuviera constituida por una pluralidad de microcápsulas de perindopril recubiertas, de pequeño tamaño;
- la fracción másica de excipientes de recubrimiento fuera limitada.

La liberación retardada o controlada de principios activos ha sido objeto de numerosos trabajos.

La solicitud FR-A-00 14876 describe un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo II que comprende varios miles de microcápsulas de anti-hiperglicémicos (metformina) constituidas cada una de ellas por un núcleo que comprende al menos un anti-hiperglicémico y por una película de recubrimiento (por ejemplo ácido esteárico y etilcelulosa) aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada del anti-hiperglicémico *in vivo*. Estas microcápsulas tienen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 μm .

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

La solicitud de patente europea EP-A-0 609 961 divulga granulados orales de morfina que permiten la liberación controlada del PA, acelerándose ésta con el aumento del pH.

ES 2 326 218 T3

Estos granulados comprenden:

- un núcleo de azúcar ($\Phi = 100$ a $1.700 \mu\text{m}$),
- envuelto con una capa de activo con un ligando (PVP o hidroxipropilmetilcelulosa: HPMC).
- y una cobertura exterior a base de:
 - un polímero insoluble independientemente del pH (etilcelulosa o un copolímero de un éster metacrílico y de metacrilato de amonio: EUDRAGIT[®] RS o RL),
 - un polímero entérico insoluble a pH ácido (copolímero de ácido metacrílico y metil éster de ácido metacrílico: EUDRAGIT[®] L),
 - un componente parcialmente soluble a pH ácido (polietilenglicol, PVP, HPMC, alcohol polivinílico: APV),
 - eventualmente un plastificante (ftalato de dietilo),
 - y eventualmente una carga (talco).

Las fracciones másicas de PA son, por ejemplo, 41%, 38,0%, 29,0%; y las fracciones másicas de la cobertura exterior, por ejemplo, 14,1%, 21,5% y 12,3% (peso seco).

La liberación del PA es posible en todo rango de pH y se amplifica cuando el pH pasa de pH 1,2 a pH 7,5. Se trata entonces de una forma de liberación prolongada y no retardada.

La patente US-A-6.033.687 describe una formulación a base de diltiazem constituida por una mezcla de dos tipos de granulados ($\Phi = 1,4 \text{ mm}$) a base de diltiazem: granulados con un tiempo de latencia corto y granulados con un tiempo de latencia prolongado. Los perfiles de liberación se miden a pH 1. Estos granulados comprenden:

- un núcleo neutro de azúcar ($\Phi = 0,5\text{-}1,5 \text{ mm}$),
- una capa de diltiazem asociado con un ligando (hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato, EUDRAGIT[®]),
- una capa externa única a base de lubricante (talco), de 2 copolímeros de éster metacrílico y de metacrilato de amonio (EUDRAGIT[®] RS y EUDRAGIT[®] RL), de un tensioactivo (laurilsulfato de sodio) y de un plastificante (citrato de trietilo).

En los granulados de tiempo de latencia corto, la fracción másica de la cobertura representa un 12,3%, contra el 30,3% en los granulados con tiempo de latencia prolongado. Sin embargo, esta técnica no permite obtener tiempos de latencia largos para unas tasas de cobertura inferiores al 30%. Por otra parte, teniendo en cuenta la variabilidad *intra e inter* individual del tiempo de permanencia gástrica, este sistema de liberación retardada tiempo-dependiente puede liberar el PA después de que haya pasado la ventana de absorción. Da lugar a una pérdida importante de biodisponibilidad.

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

- un endurecedor polimérico que garantiza el soporte mecánico de dicha membrana y que puede ser, por ejemplo etilcelulosa o copolímero(s) de ácido metacrílico (EUDRAGIT[®] E, L, S o RS),
- un compuesto lipófilo, por ejemplo ácido esteárico o parafina,
- y talco.

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

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

La solicitud WO 01/58424 A1 divulga microcápsulas “flotantes” recubiertas de un revestimiento entérico, por ejemplo a base de EUDRAGIT® L, estearato de magnesio, talco y un plastificante tal como el sebacato de dibutilo. Dicho recubrimiento puede estar envuelto por una película “bioadhesiva” a base de quitosano, por ejemplo. Como todo recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico según este WO 01/58424 implica una liberación pH-dependiente y no una conjunción de una liberación tiempo-dependiente y una liberación pH-dependiente. Por otra parte, las Figuras 1 a 3 de esta solicitud demuestran que el mero objetivo de una liberación pH-dependiente se alcanza de un modo imperfecto, ya que hasta el 20% del PA se libera en dos horas solamente a un pH ácido constante. Para las partículas descritas en esta solicitud, debido a que flotan en el estómago, se indica un mayor tiempo de permanencia gástrica; tanto es así que incluso se puede intuir la ausencia de cualquier liberación iniciada por el pH. Finalmente, la liberación se lleva a cabo de forma incontrolada debido a escapes parasitarios del PA en el estómago.

En todas estas propuestas técnicas anteriores, la liberación del PA tiene lugar o bien por el efecto del tiempo de permanencia en el tracto gastro-intestinal, o por el efecto de un aumento del pH que interviene en el transcurso del paso del estómago al intestino delgado. En el primer caso, no es posible obtener un tiempo de latencia sin liberación de PA (no existe forma retardada) y se puede intuir que una parte del PA se libera *in vivo* más allá de su ventana de absorción (partes altas del tracto gastrointestinal), y, por tanto, no es absorbido en caso de un vaciado gástrico demasiado rápido. En el segundo caso, cuando la forma galénica permanece en el estómago, no se encuentra sometida a un cambio de pH. De ello resulta que la liberación del PA no interviene o interviene poco. Es evidente que dicha situación es totalmente molesta, ya que esto equivale a una absorción del PA demasiado baja o prácticamente nula y, por tanto, a una ineficacia terapéutica que puede resultar grave.

Así, la técnica anterior no comprende un sistema galénico que permita retardar y garantizar de modo preciso la liberación de un principio activo mediante un doble mecanismo de liberación tiempo-dependiente y liberación pH-dependiente.

Por otra parte, actualmente no existe ninguna forma de liberación retardada y controlada de un antihipertensivo del tipo inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

A la vista de tal nivel de la técnica, uno de los objetivos esenciales de la presente invención es el de proporcionar un nuevo sistema galénico multimicroparticular para la administración oral de perindopril, siendo dicho sistema del tipo de liberación retardada y controlada, que garantiza la liberación del perindopril de modo preciso mediante un doble mecanismo de liberación tiempo-dependiente y pH-dependiente. Estos dos factores iniciadores de la liberación de perindopril dispuestos en serie garantizan la liberación del perindopril después de un tiempo de latencia pre-regulado, aunque la variación de pH no haya intervenido como iniciador.

Un objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma galénica formada por una pluralidad de microcápsulas que permiten liberar el perindopril a un pH de 1,4 según un perfil de liberación retardada que presenta un tiempo de latencia de duración ajustable entre 1 y 8 horas, y preferentemente de 1 a 5 horas, seguido de una fase de liberación cuyo tiempo de semi-liberación $t_{1/2}$ está comprendido entre 0,5 y 25 horas.

Un objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma galénica formada por una pluralidad de microcápsulas que permiten liberar el perindopril según un perfil controlado cuando el pH pasa de 1,4 a 6,8.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma galénica constituida por una gran cantidad, por ejemplo del orden de varios miles, de microcápsulas; dicha multiplicidad garantiza estadísticamente una buena reproducibilidad de la cinética de tránsito del perindopril en todo el tracto gastrointestinal, de modo que con ello resulta un mejor control de la biodisponibilidad y, por tanto, una mayor eficacia.

Un objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma galénica de perindopril formada por una pluralidad de microcápsulas recubiertas evitando el empleo de grandes cantidades de revestimiento.

Un objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica formada por una pluralidad de microcápsulas recubiertas que permiten presentar el perindopril bajo una forma fácil de tragar: sobres, comprimidos disgregables, cápsulas, etc.

Un objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica formada por una pluralidad de microcápsulas recubiertas que permiten mezclar el perindopril con otros principios activos diversos.

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

Una vez fijados los objetivos anteriormente citados, entre otros, los inventores tuvieron el mérito de poner a punto, para garantizar una liberación precisa y una buena bioabsorción del perindopril, un sistema galénico preferentemente multimicrocapsular que tiene como característica esencial un doble inicio de la liberación del perindopril. Esto representa un progreso mayor con respecto a los sistemas de liberación controlada de PA conocidos hasta ahora, en los cuales la liberación del PA se inicia mediante un solo factor: el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal para ciertos sistemas y una variación del pH para otros sistemas.

Más en particular, la presente invención se refiere a microcápsulas “reservorio” para la liberación retardada y controlada de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, destinadas a la administración oral, caracterizadas porque dichas microcápsulas:

- están constituidas por micropartículas de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables recubiertas cada una al menos por una película de revestimiento, estando dicha película de revestimiento constituida por un material compuesto que comprende:
 - al menos un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro,
 - al menos un compuesto hidrófobo B que representa una fracción másica (% peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) inferior o igual a 40,
- y tienen un diámetro inferior a 1.200 micras.

El polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro se selecciona ventajosamente de entre derivados de celulosa: celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato; copolímeros de ácido metacrílico y ésteres metacrílicos, copolímeros de ácido metacrílico y ésteres de ácido acrílico (EUDRAGIT® S o L) y sus mezclas.

Preferentemente, el polímero hidrófilo A es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (EUDRAGIT® L100/EUDRAGIT® S100), así como un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (EUDRAGIT® L100-55).

El compuesto hidrófobo B se selecciona ventajosamente de entre ceras vegetales (Dynasan®P60, Dynasan®P116), aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos hidrogenados y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el compuesto hidrófobo B es un aceite vegetal hidrogenado.

Más en particular, la película de recubrimiento de estas microcápsulas de perindopril está constituida por una mezcla del polímero hidrófilo A y del compuesto hidrófobo B estando comprendida la relación ponderal B/A entre 0,2 y 4, preferentemente entre 0,5 y 2.

Esta proporción se ajustará en función de la naturaleza de los constituyentes de modo que:

- a un pH constante de 1,4, el perfil de disolución comprende una fase de latencia de duración superior o igual a media hora, preferentemente comprendida entre 1 y 8 horas, y en especial de 1 a 5 horas,
- en todo momento durante la fase de latencia, el paso de pH 1,4 a pH 6,8 conduce a una fase de liberación del perindopril.

Una de las ventajas determinantes del sistema galénico multimicrocapsular de liberación retardada y controlada de perindopril según la invención se basa en el hecho de que intervienen *in vivo* dos factores desencadenantes de la liberación del perindopril en el tracto gastrointestinal (TGI), a saber:

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

Estos dos factores desencadenantes de la liberación de perindopril están en serie, de modo que confieren al sistema galénico una gran seguridad de uso. La liberación del perindopril está así garantizada después de un tiempo de latencia pre-regulado, aunque la variación de pH no haya intervenido como desencadenante. Los problemas de variabilidad interindividual se pueden así subsanar. La eficacia del medicamento que comprende tal sistema galénico está garantizada y respeta al mismo tiempo una cronobiología predeterminada y adaptada a los resultados terapéuticos requeridos.

Además, para el perindopril, cuya ventana de absorción es limitada, es particularmente ventajoso que la forma de liberación retardada y controlada consista en una pluralidad de microcápsulas “reservorio” y presente, por tanto, las ventajas intrínsecas siguientes:

- El tiempo de permanencia de las microcápsulas en las partes altas del tracto puede ser prolongado, lo que garantiza un aumento de la duración del paso del perindopril por su ventana de absorción y maximiza de este modo su biodisponibilidad.
- El empleo de una mezcla de microcápsulas con perfiles de liberación retardada y controlada diferentes permite obtener perfiles de liberación que presentan varias olas de liberación o que garantizan, mediante

una regulación adecuada de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmática constante de perindopril.

- Una menor sensibilidad del sistema a la variabilidad del vaciado gástrico, ya que el vaciado que se efectúa aquí en un gran cantidad de partículas es estadísticamente más reproducible.
- La posibilidad de presentar estas microcápsulas bajo la forma de sobre, de cápsula o de comprimido.

El sistema galénico multimicrocapsular según la invención permite garantizar de modo seguro una liberación retardada y controlada del perindopril en el TGI a través de dos desencadenantes y evitar así la variabilidad *inter e intra* individual de las condiciones de pH *in vivo* durante el vaciado gástrico, siendo al mismo tiempo viable económicamente y fácil de ingerir (observancia optimizada).

Según una característica particularmente ventajosa de una forma de realización preferente:

- a un pH constante de 1,4, la fase de liberación controlada siguiente a la fase de latencia es tal que el tiempo de liberación del 50% en peso del perindopril ($t_{1/2}$) se define como sigue (en horas): $0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$, preferentemente $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

En la práctica, la fase de liberación del perfil de liberación *in vitro* del perindopril a un pH 1,4 constante tiene un tiempo de semi-liberación que es ajustable.

Según otra característica interesante de la forma de realización preferente:

- la fase de liberación debida al paso de pH 1,4 a pH 6,8 es tal que el tiempo de liberación del 50% peso de perindopril ($t_{1/2}$) se define como sigue (en horas): $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$, preferentemente $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

Preferentemente, las microcápsulas según la invención comprenden una sola película de recubrimiento compuesta AB. Esto simplifica su preparación y limite la tasa de revestimiento.

En las microcápsulas según la invención, preferentemente el perindopril está en forma de una sal de *tert*-butilamina o de arginina.

Preferentemente, el perindopril se deposita en un núcleo neutro con un diámetro comprendido entre 50 y 600 micras.

Sin que sea limitativo, parece deseable que el núcleo neutro sea de sacarosa, dextrosa, lactosa o celulosa.

Ventajosamente, el perindopril se deposita mediante las técnicas conocidas por los profesionales en la materia, por ejemplo revestimiento por pulverización en lecho de aire fluido, en núcleos neutros de dextrosa o de sacarosa con un diámetro comprendido entre 200 y 600 micras.

En el plano cuantitativo, la monocapa de revestimiento representa un máximo del 40%, preferentemente un máximo del 30% en peso de las microcápsulas. Tal porcentaje limitado para la película de revestimiento permite obtener unidades galénicas que contienen cada una una alta dosis de principio activo soluble, sin exceder un tamaño problemático en cuanto a la deglución. La aplicación y por tanto el éxito del tratamiento sólo pueden resultar mejorados.

Las microcápsulas descritas anteriormente pueden ser utilizadas para la fabricación de nuevas composiciones farmacéuticas a base de perindopril con unos resultados terapéuticos optimizados y que se presentan preferentemente en forma de comprimidos, ventajosamente disgregables y especialmente bucodispersables, de polvo o de cápsulas, preferentemente de cápsulas.

Estas microcápsulas son aún más interesantes porque además son perfectamente toleradas por el organismo, principalmente a nivel gástrico, y, por otra parte, pueden ser obtenidas de forma fácil y económica.

Además, la presente invención se refiere a dichas nuevas composiciones farmacéuticas como tales, originales en su estructura, su presentación y su composición. Preferentemente, estas composiciones farmacéuticas se administran por vía oral por la noche, antes de acostarse.

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

Igualmente, se pueden mezclar las microcápsulas según la invención con una cierta cantidad de perindopril de disponibilidad inmediata en el organismo.

Se puede también pensar en asociar las microcápsulas que contienen perindopril con microcápsulas que contienen principios activos diferentes de perindopril. Preferentemente, pueden asociarse microcápsulas de indapamida a las microcápsulas de perindopril.

Estas composiciones farmacéuticas obtenidas a partir de las microcápsulas según la invención son útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca.

Un estudio clínico realizado en pacientes con cápsulas que contienen las microcápsulas según la invención administradas hacia las 22 horas demostró que las concentraciones plasmáticas de principio activo eran tales que permitían atenuar considerablemente la subida de tensión observada por la mañana y que mejoraban el control de la tensión durante ese período.

Por otra parte, se demostró en este estudio clínico que, con las microcápsulas según la invención, la cobertura de tensión era perfecta en todo el nictémero, que la cantidad de pacientes con una presión arterial normalizada era superior a la obtenida con un comprimido de liberación inmediata y que, finalmente, se apreciaba una clara mejoría de la variabilidad interindividual.

Finalmente, se ha observado durante dicho estudio clínico que, contrariamente al comprimido de liberación inmediata actualmente comercializado, que debe tomarse antes de las comidas, la ingesta de alimentos modificándose la biodisponibilidad del principio activo, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser administradas antes o después de las comidas sin que se altere la biodisponibilidad.

Los ejemplos de fórmulas de microcápsulas de perindopril a continuación ilustran la invención sin por ello limitarla en modo alguno.

1- Preparación de microcápsulas de perindopril

Fase A

Preparación de micropartículas de perindopril

157 g de una sal de *tert*-butilamina de perindopril y 17 g de hidroxipropilcelulosa se dispersan o disuelven en 1.300 g de acetona. La suspensión se pulveriza en 1.500 g de microesferas de azúcar con un diámetro medio comprendido entre 355 y 500 μm con un pulverizador de revestimiento Glatt GPCG3. Las condiciones de revestimiento son: temperatura de producto 37-39°C, caudal de pulverización 42 g/min, presión de atomización 1,8 bar.

Fase B

Preparación de microcápsulas de perindopril

El polímero hidrófilo A y el compuesto hidrófobo B se disuelven en isopropanol calentado a una temperatura comprendida entre 65 y 75°C. La solución se pulveriza sobre las micropartículas de perindopril preparadas en la Fase A con un pulverizador de revestimiento Glatt GPCG3. Las condiciones de revestimiento son: temperatura de producto 36-41°C, caudal de pulverización 8-12 g/min, presión de atomización 1,5 bar.

(Tabla pasa a página siguiente)

2- Ejemplos de formulaciones

Los ejemplos de formulación se dan en la siguiente Tabla

Constituyentes de las microcápsulas

	<i>Micropartículas de perindopril (g)</i>	<i>Polímero A Naturaleza/cantidad (g)</i>	<i>Compuesto B Naturaleza/cantidad (g)</i>
Fórmula 1	700	Eudragit® L100 37	Aceite de palma hidrogenado 56
Fórmula 2	700	Eudragit® L100 140	Aceite de palma hidrogenado 93
Fórmula 3	700	Eudragit® L100 93	Aceite de palma hidrogenado 140
Fórmula 4	700	Eudragit® L100 105	Aceite de palma hidrogenado 70
Fórmula 5	700	Eudragit® L100-55 105	Aceite de granos de algodón hidrogenado 70

Notas: la cantidad de isopropanol utilizada para la preparación de las fórmulas 1 a 5 es, respectivamente, 840 g, 2.100 g, 2.100 g, 1.576 g y 1.575 g.

Las microcápsulas de Fórmulas 1 a 5 se someten a un ensayo disolutest conforme a la farmacopea mantenido a 37°C y agitado a 100 rev/min a pH constante o a pH variable.

Los resultados de dichas pruebas se muestran en las Figuras 1 a 5 en anexo.

Figura 1: Fórmulas 1 y 2

Las microcápsulas fueron sometidas a un ensayo en un medio HCl a pH 1,4. Los perfiles de liberación obtenidos con estas dos fórmulas son característicos de una liberación retardada y prolongada. Para estas dos fórmulas, la fase de liberación se inicia sin cambio de pH después de tiempos de latencia de 1 y 3 horas respectivamente. Se apreciará que, a pesar de los tiempos de latencia diferentes, la selección apropiada de las relaciones Eudragit® L100/Aceite de palma permitieron obtener cinéticas de liberación similares durante la fase de liberación.

Figura 2: Fórmula 2

Las microcápsulas fueron sometidas a un ensayo en un medio HCl a pH 1,4 durante 3 horas y a un pH 6,8 posteriormente.

Los perfiles de liberación son característicos de una liberación retardada y prolongada. La fase de liberación se inicia durante el cambio de pH a t = 3 horas. El examen comparativo de los perfiles de liberación a pH 1,4 y a pH variable demuestra que la liberación puede ser iniciada con un cambio de pH o sin un cambio de pH.

Figura 3: Fórmula 3

Las microcápsulas fueron sometidas a un ensayo en un medio HCl a pH 1,4. El perfil de liberación es característico de una liberación retardada y prolongada. La fase de liberación se inicia sin cambio de pH después de un tiempo de latencia de 6 horas.

ES 2 326 218 T3

Figura 4: Fórmula 4

Las microcápsulas fueron sometidas a un ensayo bien a pH constante (1,4) o bien a pH variable (1,4 durante 3 horas y a continuación 6,8). Los perfiles de liberación son característicos de una liberación retardada y prolongada. Se constata que, a un pH variable, la fase de liberación se inicia doblemente a $t = 1$ hora sin cambio de pH y el aumento de pH a $t = 3$ desencadena, después de un cambio de pH, el segundo mecanismo de liberación.

Figura 5: Fórmula 5

Las microcápsulas fueron sometidas a un ensayo a pH 1,4. El perfil de liberación es característico de una liberación retardada y prolongada. La fase de liberación se inicia sin un cambio de pH después de un tiempo de latencia de 2,5 horas.

REIVINDICACIONES

1. Microcápsulas “reservorio” para la liberación retardada y controlada de perindopril, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la administración oral, **caracterizadas** porque las microcápsulas:

- están constituidas por micropartículas de perindopril, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, recubiertas cada una por al menos una película de revestimiento, estando constituida dicha película de revestimiento por un material compuesto que comprende:

- al menos un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro,
- al menos un compuesto hidrófobo B que representa una fracción másica (% peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) inferior o igual a 40,

- y tienen un diámetro inferior a 1.200 micras.

2. Microcápsulas de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque el polímero hidrófilo A se selecciona entre derivados de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico y éster de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y éster de ácido acrílico y mezclas de los mismos.

3. Microcápsulas según la reivindicación 2, **caracterizadas** porque el polímero hidrófilo A es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

4. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizadas** porque el compuesto hidrófobo B se selecciona de entre ceras vegetales, aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos hidrogenados y mezclas de los mismos.

5. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizadas** porque el compuesto hidrófobo B es un aceite vegetal hidrogenado.

6. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizadas** porque la película de revestimiento está constituida por una mezcla del polímero hidrófilo A y del compuesto hidrófobo B estando comprendida la proporción ponderal B/A entre 0,2 y 4.

7. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la película de revestimiento permite:

- a pH 1,4 obtener un perfil de disolución que comprende una fase de latencia de duración superior o igual a media hora, preferentemente comprendida entre 1 y 8 horas y en especial de 1 a 5 horas,
- obtener una fase de liberación de perindopril en todo momento durante la fase de latencia después del paso de pH 1,4 a pH 6,8.

8. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizadas** porque el perindopril se encuentra en forma de una sal de tert-butilamina.

9. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizadas** porque el perindopril se encuentra en forma de una sal de arginina.

10. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizadas** porque el perindopril o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se deposita en un núcleo neutro con un diámetro comprendido entre 50 y 600 micras.

11. Microcápsulas según la reivindicación 10, **caracterizadas** porque el núcleo neutro hidrófilo es de sacarosa, dextrosa, lactosa o celulosa.

12. Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizadas** porque están asociadas a microcápsulas de indapamida.

13. Utilización de las microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de composiciones farmacéuticas, preferentemente bajo la forma de comprimidos, polvos o cápsulas.

14. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

ES 2 326 218 T3

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, **caracterizada** porque se presenta bajo la forma de comprimidos, polvos o cápsulas, preferentemente cápsulas.

5 16. Compuesto farmacéutico según las reivindicaciones 14 y 15 útil para el tratamiento de la hipertensión arterial o de la insuficiencia cardíaca.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de Fórmulas 1 y 2 sin cambio de pH

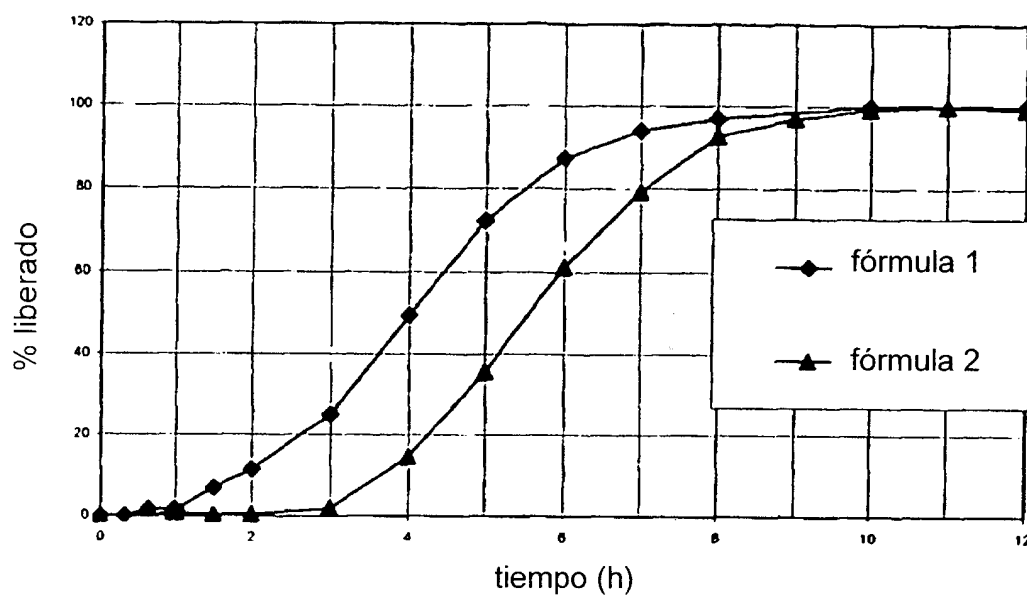


FIGURA 2: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de Fórmula 2 con o sin cambio de pH

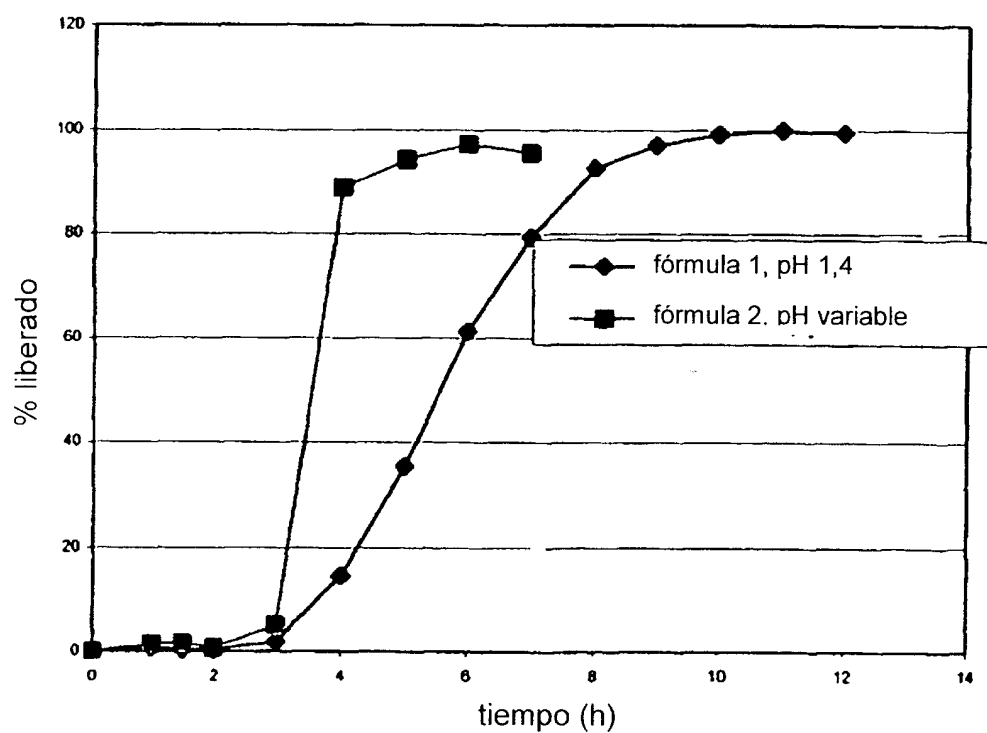


FIGURA 3: Perfil de liberación de las microcápsulas de perindopril de Fórmula 3 sin cambio de pH

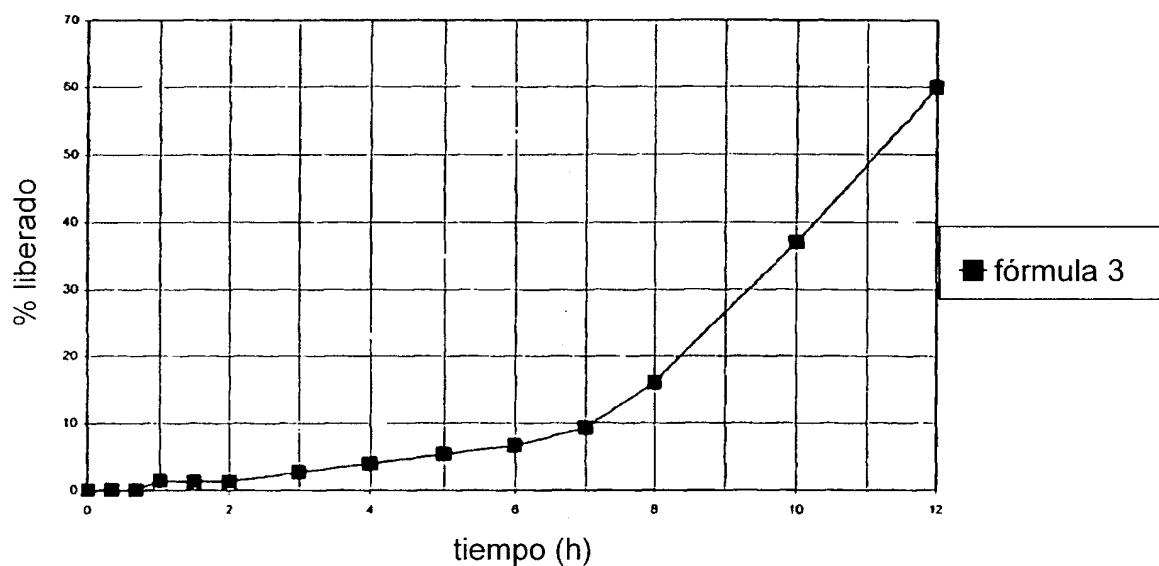


FIGURA 4: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de Fórmula 4 con o sin cambio de pH

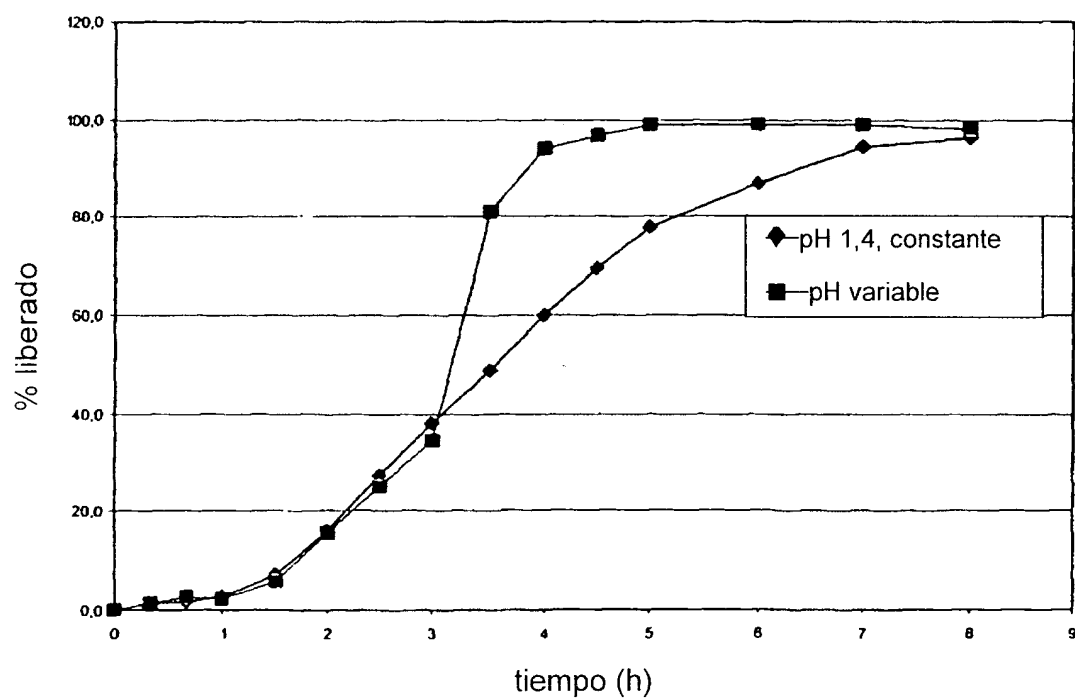


FIGURA 5: Perfil de liberación de las microcápsulas de perindopril de Fórmula 5 sin cambio de pH

