



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 205**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01996365 .1**
96 Fecha de presentación : **19.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1333816**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Medicamento a base de microcápsulas de anti-hiperglucemiante de liberación prolongada y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **17.11.2000 FR 00 14876**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2009

73 Titular/es: **FLAMEL TECHNOLOGIES**
Parc Club du Moulin à Vent
33, avenue du Docteur Georges Lévy
69693 Venissieux Cédex, FR

72 Inventor/es: **Castan, Catherine;**
Meyrueix, Rémi y
Soula, Gérard

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 324 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Medicamento a base de microcápsulas de anti-hiperglucemiante de liberación prolongada y su procedimiento de preparación.

El campo de la presente invención es el de las formas galénicas orales que permiten la liberación prolongada de principios activos anti-hiperglucemiantes. Más específicamente, la presente invención se refiere a un nuevo medicamento administrable por vía oral y que permite la liberación prolongada *in vivo* de una biguanida tal como la metformina o la buformina, o de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, como por ejemplo el clorhidrato de metformina.

Mediante la expresión “formas galénicas orales de liberación prolongada” se entienden las formas galénicas orales que permiten una liberación ralentizada de los principios activos, con relación a las formas galénicas convencionales administradas según la misma vía. Esta definición es la proporcionada por la *Agencia Europea para la Evaluación de los Productos Médicos*, en su *Nota sobre la Calidad de los Productos de Liberación Modificada* del 29 de julio de 1999.

Esta definición excluye las formas galénicas orales de liberación retardada, que consisten en unas formas galénicas que permiten retrasar la liberación de los principios activos, durante un tiempo predefinido tras la administración, resultando entonces esta liberación, equivalente a la de las formas galénicas convencionales, de un desajuste de tiempo sin ninguna modificación de los demás parámetros farmacocinéticos (*Nota sobre la Calidad de los Productos de Liberación Modificada* del 29 de julio de 1999, *Agencia Europea para la Evaluación de los Productos Médicos*).

La técnica anterior comprende numerosas propuestas técnicas para obtener unas formas de liberación prolongada de productos farmacéuticos con el objetivo de extender la duración de la cobertura terapéutica y mejorar el bienestar de los pacientes y el respeto de la posología. Pero se han dedicado pocos estudios para la realización de formas de liberación controlada de anti-hiperglucemiantes.

Estos anti-hiperglucemiantes, y en particular el clorhidrato de metformina, presentan una permeabilidad intrínseca baja en las partes distales del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, su absorción se realiza esencialmente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es del orden de 40 a 60%. Disminuye cuando la dosis aumenta, lo cual sugiere una absorción saturable o limitada por la permeabilidad y el tiempo de tránsito. Los productos que presentan una absorción limitada en la parte superior del tracto gastrointestinal, denominados “con ventana de absorción”, se consideran como malos candidatos para las formas orales de liberación prolongada. La administración de estos productos por un sistema convencional de liberación prolongada puede traducirse efectivamente en unas concentraciones plasmáticas inferiores al umbral terapéutico y por lo tanto en un tratamiento ineficaz.

Otra característica de estos anti-hiperglucemiantes tales como el clorhidrato de metformina es su muy alta solubilidad en agua: más de 300 g/l a 25°C. Esto plantea unos problemas cuando se trata de obtener una formulación que presenta una velocidad de liberación baja y perfectamente controlada, sin ninguna descarga brutal “burst effect”. Para paliarlos, generalmente es necesario usar grandes cantidades de polímeros para formar una matriz o una barrera capaz de ralentizar suficientemente la liberación de la metformina para obtener el perfil de concentración plasmática deseado y, en este caso, conviene al formulador privilegiar las formas monolíticas que ofrecen menos superficie para la difusión del principio activo.

Además, la dosis de principio(s) activo(s) diaria puede ser del orden del gramo. Es el caso en particular para la metformina. Resulta de ello que las formas de liberación prolongada de metformina entre otras, pueden presentar un gran tamaño. Dicha forma monolítica unitaria de gran tamaño puede sufrir un vaciado gástrico aleatorio y por lo tanto permanecer durante un tiempo mal controlado corriente arriba de su ventana de absorción. Resulta de ello una absorción del principio activo aleatoria y mal controlada, en cantidad y en duración. Este tipo de contrariedades (“derivación”) frecuentes tiene como consecuencia en el caso de los anti-hiperglucemiantes que la glucemia no se pueda controlar correctamente, lo cual puede tener unas consecuencias extremadamente perjudiciales para el paciente diabético.

La forma galénica monolítica de gran tamaño se puede encontrar asimismo bloqueada en los meandros del tracto gastrointestinal. Se produce entonces una liberación masiva y muy localizada del principio activo (“dose dumping”) que, no sólo no será absorbido según el perfil buscado, sino que además es susceptible de provocar unas lesiones locales de los tejidos en el sitio de la liberación masiva.

Así, la técnica anterior describe sólo unas formas monolíticas capaces de permanecer un cierto tiempo en el estómago (gastroretención), de manera que la metformina se libera corriente arriba de su ventana de absorción.

La solicitud de patente WO 98/55107 describe unos comprimidos que comprenden una matriz de polímero hidrófilo de alto peso molecular (polioxietileno) que contiene la metformina. Una vez ingerida, esta matriz se hincha hasta alcanzar grandes dimensiones (por ejemplo 7,2 mm de diámetro x 8,8 mm de longitud) favoreciendo su retención por el estómago, limitando al mismo tiempo la velocidad de disolución de la metformina.

ES 2 324 205 T3

La patente WO 99/47125 describe un comprimido monolítico de liberación controlada constituido:

- por un núcleo que contiene:
 - el agente activo anti-hiperglucemiante (metformina),
 - un agente aglutinante hidrosoluble (polivinilpirrolidona),
 - un promotor de absorción (sal biliar), y
- por una membrana semi-permeable (derivado insoluble de celulosa) que cubre el núcleo y que está perforada por lo menos por un orificio.

De manera tradicional en las técnicas de fabricación de comprimidos, los comprimidos según el documento WO 99/47125 se obtienen a partir de granulados no recubiertos, preparados mediante granulación húmeda, es decir, aglomeración de partículas de metformina con la ayuda del agente aglutinante mencionado anteriormente. Los granulados tienen un tamaño significativamente superior al de las partículas de metformina de partida.

Se supone que esta forma galénica tiene una cobertura terapéutica de 24 horas tras la administración oral en estado alimentado.

Uno de los inconvenientes de esta forma galénica reside en la presencia de este promotor de absorción que puede fragilizar la pared intestinal y puede, en administración prolongada, tener unos efectos secundarios indeseables.

Otro inconveniente es que esta forma “comprimida” presenta un tiempo de residencia gástrica variable, a diferencia de una forma galénica microparticulada, cuyo tiempo de residencia está ponderado por el gran número de partículas.

La patente WO 99/47128 describe un sistema galénico oral de liberación prolongada, que permite una residencia prolongada en el estómago.

Se trata de una forma adaptada a unos principios activos de fuerte solubilidad en agua y que presenta una ventana de adsorción limitada en la parte superior del tracto gastrointestinal (metformina). Este sistema es bifásico y comprende:

- una fase interna particular constituida por gránulos individualizados cargados con PA (principio(s) activo(s)). La particularidad de estos gránulos es que no están recubiertos y que comprenden uno o más excipientes que pueden ser:
 - un polímero hidrófobo: copolímero del ácido (met)acrílico (EUDRAGIT®), etilcelulosa, y/o
 - un polímero hidrófilo: carboximetilcelulosa de sodio o alginato de sodio, y/o
 - otros compuestos hidrófobos: ceras, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, y
- una fase continua sólida externa en la que se sumergen las partículas de la fase interna, comprendiendo esta fase sólida externa continua:
 - uno o más polímeros hidrófilos: [hidroxipropilmetilcelulosa -HPMC- (de viscosidad 5 cps y 1.10⁵ cps), celulosa microcristalina], y/o
 - uno o más polímeros hidrófobos, y/o
 - uno o más compuestos hidrófobos diferentes (ceras, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso).

Este sistema galénico está, preferentemente, en forma de comprimidos oblongos. Se presenta como teniendo un tiempo de permanencia aumentado en la parte superior del tracto gastrointestinal (estómago/intestino delgado) mediante el efecto de aumento de tamaño, sin alcanzar no obstante un límite superior que conduce a la oclusión.

Un inconveniente de esta forma galénica es que presenta un tiempo de permanencia gástrica variable, a diferencia de una forma galénica microparticulada, cuyo tiempo de permanencia está ponderado por el gran número de partículas. Por otra parte, es probable que este sistema galénico según el documento WO 99/47128 (preferentemente un comprimido) tenga una baja duración en medio gástrico. En dicha hipótesis, la liberación del PA ya no estaría controlada.

Estas tres invenciones se refieren a unas formas monolíticas de dimensiones importantes, que se deben ingerir tal cual. Así:

- para una dosis de 1 g de metformina: la patente WO 98/55107 propone 8 comprimidos de 10,4 x 6,6 mm contenidos en 4 cápsulas blandas;

ES 2 324 205 T3

- para una dosis de 1 g de metformina: la patente WO 99/47128 propone 2 comprimidos oblongos de grandes dimensiones;
- para una dosis de 850 mg de metformina: la patente WO 99/47125 propone un comprimido de un diámetro de 12 mm.

Estas formas pueden plantear unos problemas de cumplimiento para los pacientes que tienen dificultades para tragar.

Además, el perfil de concentración plasmática obtenido a partir de estos sistemas está fuertemente condicionado por el tiempo de permanencia en el estómago, el cual puede ser objeto de grandes variaciones interindividuales. Los sistemas monolíticos sufren y a veces amplifican el efecto de estas variaciones interindividuales, lo que puede conducir a la ineficacia del tratamiento en una porción no despreciable de la población tratada.

Por último, estos sistemas galénicos son susceptibles de provocar o bien unos problemas de derivación de la ventana de absorción, o bien unos problemas de acumulación localizada del principio activo, y lesiones subsecuentes.

La solicitud PCT WO-96/11675 describe unas microcápsulas medicamentosas y/o nutricionales para la administración *per os* de principio(s) activo(s), con la exclusión de la aspirina y sin ninguna precisión de una clase particular de principios activos, a saber, los anti-hiperglucemiantes y en particular la metformina. Estas microcápsulas medicamentosas están constituidas por unas partículas de principio(s) activo(s) (sin que se especifiquen los anti-hiperglucemiantes), recubiertas cada una por una película de recubrimiento que comprende por lo menos un polímero filmógeno P1, por lo menos un polímero nitrogenado P2, por lo menos un plastificante y por lo menos un tensioactivo y/o lubricante. Las microcápsulas medicamentosas según el documento WO-96/11675 no aportan ninguna solución al problema particular de la cobertura terapéutica durante 24 horas por unos anti-hiperglucemiantes con ventana de absorción en las partes superiores del tracto gastrointestinal, muy solubles en agua y que deben ser ingeridas a altas dosis para cada toma (1 g al día).

El documento WO-00/28989 describe unas composiciones de liberación retardada que se presentan en forma de cápsulas blandas que contienen múltiples núcleos de granulados que comprenden un agente de sensibilización a la insulina y otro agente antidiabético, que puede ser una biguanida tal como la metformina. Los núcleos de gránulos pueden estar recubiertos por una composición entérica y constituida en particular por un polímero filmógeno tal como Eudragit® L100-55. Sin embargo, este documento no describe un medicamento anti-hiperglucemiante administrable *per os*, que se presenta en forma de micropartículas que permiten la liberación prolongada del o de los principio(s) activo(s) anti-hiperglucemiante(s).

En este estado de la técnica, uno de los objetivos esenciales de la presente invención es proporcionar un nuevo sistema galénico para la administración oral de principio(s) activo(s) anti-hiperglucemiante(s), debiendo este sistema permitir obtener una cobertura terapéutica competente durante 24 horas superando los problemas de derivación de la ventana de absorción y de liberación masiva localizada de principio(s) activo(s).

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica constituida por un gran número, del orden de varios millares, de microcápsulas de anti-hiperglucemiante(s), y particularmente de metformina, asegurando esta multiplicidad de microcápsulas estadísticamente una buena reproducibilidad de la cinética de tránsito del anti-hiperglucemiante (metformina) en todo el tracto gastrointestinal. Resulta de ello un mejor control de la biodisponibilidad, y por lo tanto para el paciente un menor riesgo de hiperglucemia o de hipoglucemia.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma galénica multi-microcapsular de liberación prolongada de anti-hiperglucemiante(s), y particularmente de metformina, estando esta forma galénica constituida por un comprimido dispersable en un líquido o en la boca, por un comprimido efervescente, o por polvo en bolsitas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma multi-microcapsular de liberación prolongada de anti-hiperglucemiante(s), y particularmente de metformina, que conduzca, después de la administración oral, a un pico plasmático después de más de 6 horas aproximadamente.

Otro objetivo de la presente invención es proponer una forma multi-microcapsular de liberación prolongada de anti-hiperglucemiante(s), y particularmente de metformina, cuya biodisponibilidad no se reduce por una administración en el estado alimentado.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma multi-microcapsular de liberación prolongada de anti-hiperglucemiante(s), y particularmente de metformina, que asegure una cobertura terapéutica suficiente para una administración una o dos veces al día del principio activo.

Otro objetivo de la presente invención es obtener un sistema multi-microcapsular que asegure la liberación *in vitro* de los productos anti-hiperglucemiantes durante más de 8 horas evitando al mismo tiempo el uso de fuertes cantidades de polímeros, siendo el título en principio(s) activo(s) comparable, incluso superior, al de formas monolíticas.

ES 2 324 205 T3

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento simple y económico de preparación de la forma galénica multi-microcapsular mencionado anteriormente.

5 Los objetivos expuestos anteriormente, entre otros, se alcanzan mediante la invención que propone en primer lugar un medicamento a base de por lo menos un anti-hiperglucemiante seleccionado de entre las biguanidas, administrable por vía oral, caracterizado:

10 ■ porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un núcleo que comprende por lo menos un anti-hiperglucemiante y por una película de recubrimiento aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada *in vivo* del(de los) anti-hiperglucemiante(s),

con la exclusión de las películas de recubrimiento constituidas por unas composiciones entéricas y unas películas de recubrimiento de composición siguiente:

15 1 - por lo menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90%, preferentemente de 50 a 80% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por un derivado no hidrosoluble de la celulosa, a saber, la etilcelulosa y/o el acetato de celulosa;

20 2 - por lo menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferentemente de 5 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama, a saber, la poliacrilamida y/o la polivinilpirrolidona;

25 3 - por lo menos un plastificante presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por unos de los siguientes compuestos, los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico, el aceite de ricino, el ácido salicílico y la cutina; y

30 4 - eventualmente por lo menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y seleccionado de entre los tensioactivos aniónicos, a saber, las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos, siendo preferidos el ácido esteárico y/o oleico, y/o de entre los tensioactivos no iónicos, a saber, los ésteres de sorbitán polioxietilenados y/o los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, y/o de entre los agentes lubricantes tales como los estearatos de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, o como el estearilfumarato de sodio y/o el behenato de glicerol; pudiendo dicho agente comprender uno solo o una mezcla de dichos productos;

40 ■ porque estas micro-cápsulas poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 micrones, preferentemente entre 100 y 750 micrones, y más preferentemente todavía entre 200 y 500 micrones.

Mediante la expresión “composiciones entéricas” se entienden las composiciones que confieren al recubrimiento una resistencia a pH ácido (pH gástrico) y que permiten una liberación del o de los principio(s) activo(s) durante una subida de pH.

45 Así, el medicamento según la invención está particularmente adaptado a los principios activos anti-hiperglucemiantes seleccionados de entre las biguanidas, que tienen como característica tener una ventana de absorción situada en las partes superiores del tracto gastrointestinal (estómago y principio del intestino delgado), que son muy solubles en agua y cuya posología es del orden de 1 g al día, lo que impone la ingestión de grandes masas de producto por toma.

Este medicamento en forma galénica “multimicrocapsular” compuesta por una pluralidad de microcápsulas, limita necesariamente, por razones estadísticas, el riesgo de derivación de la ventana de absorción, y suprime el riesgo de acumulación localizada de principio(s) activo(s). Resulta de ello una absorción óptima de anti-hiperglucemiantes en la ventana de absorción, en cantidad y durante una duración tales que la cobertura terapéutica se puede garantizar durante por lo menos 12 h con total seguridad terapéutica deseable (control de la glucemia). En efecto, el gran número de partículas (por ejemplo del orden de 10.000) permite una distribución reproducible, disminuyendo así los riesgos de hiperglucemia y de hipoglucemia.

60 Los anti-hiperglucemiantes seleccionados de entre las biguanidas a las que se refiere más particularmente la invención, son los seleccionados de entre el grupo constituido por la metformina y sus sales, tales como el clorhidrato de metformina.

65 Las figuras 1 y 2 adjuntas son unas fotografías (respectivamente antes y después de un ensayo de disolución, véanse los ejemplos siguientes) de varias microcápsulas constitutivas del medicamento según la invención. Estas fotos muestran bien que cada microcápsula individualizada comprende un núcleo recubierto con una película de recubrimiento que dirige la liberación prolongada del o de los principio(s) activo(s) anti-hiperglucemiantes.

ES 2 324 205 T3

El tamaño de cada microcápsula es inferior a 1 mm y en la práctica está comprendido entre 200 y 500 μm , tal como aparece en la foto de la figura 1. Se debe subrayar que no se trata de un aglomerado de partículas de anti-hiperglucemiantes en gránulos de tamaños superior a 1 mm y cuya matriz está constituida por un aglutinante polímero.

5 El medicamento según la invención se refiere a unas formas pulverulentas secas o en suspensión en un líquido o también unas formas disgregadas en la boca o en un líquido.

De hecho, el medicamento según la invención se puede asimilar a un sistema galénico original “multi-microcapsular” destinado a ser fácilmente administrable *per os* y que permite una liberación prolongada *in vivo*, garantizando una cobertura terapéutica durante por lo menos 12 horas y, preferentemente, durante por lo menos 24 horas.

Preferentemente, el tamaño y el recubrimiento de las microcápsulas se seleccionan de tal manera que, en igualdad de circunstancias, su biodisponibilidad durante una administración oral en estado alimentado es por lo menos igual a su biodisponibilidad durante una administración oral en ayunas.

15 Según una característica preferida de la invención, la película de recubrimiento de las microcápsulas está concebida de tal manera que tras la ingestión de una dosis determinada de anti-hiperglucemiante, el tiempo (T_{max}) que corresponde a la concentración plasmática máxima en la curva de la concentración plasmática en función del tiempo, sea superior o igual a 6 horas, y la biodisponibilidad determinada por el área bajo la curva (AUC) es superior o igual a 60%, preferentemente a 80% con relación a la obtenida con la misma dosis de anti-hiperglucemiante de liberación inmediata. Este tipo de curvas que proporcionan la concentración plasmática en función del tiempo transcurrido tras la ingestión, indica la cobertura y la eficacia terapéutica del medicamento. Se debe constatar que son totalmente satisfactorias para el medicamento multi-microcapsular y anti-hiperglucemiante según la invención.

25 Así, el medicamento según la invención abre unas perspectivas muy interesantes para el tratamiento de la diabetes de tipo II, solo o en combinación con otros medicamentos anti-diabéticos tales como la insulina.

30 De manera completamente sorprendente e inesperada, el sistema galénico oral multi-microcapsular según la invención no necesita el uso de importantes cantidades de polímeros excipientes con relación a la masa de anti-hiperglucemiante, al contrario de lo que existe para los sistemas galénicos conocidos de tipo monolítico de grandes dimensiones.

35 Así, según una disposición ventajosa de la invención, la fracción másica media en anti-hiperglucemiante de las microcápsulas es superior a 50%, preferentemente superior o igual a 60%.

40 Los problemas técnicos que remedia la invención son más específicamente los encontrados para los anti-hiperglucemiantes y en particular los seleccionados de entre las biguanidas, preferentemente de entre el grupo de biguanidas que comprende la metformina y la buformina, y sus sales, siendo preferidos la metformina y sus sales particularmente.

45 El medicamento según la invención se puede definir asimismo por unas características de liberación *in vitro* del o de los anti-hiperglucemiante(s), mediante disolución en medio acuoso de la película de recubrimiento. De lo cual resulta que en un ensayo de disolución *in vitro* denominado “dissolutes” de tipo II según la Farmacopea, la disolución del anti-hiperglucemiante se extiende durante por lo menos 8 horas, preferentemente por lo menos 20 horas.

El medicamento multi-microcapsular según la invención puede presentarse en diversas formas galénicas, incluyendo en particular:

- 50 - comprimidos que se disgregan en la boca,
- comprimidos que se disgregan mediante efervescencia en un líquido (agua),
- 55 - comprimidos que se disgregan en un líquido (agua),
- polvos acondicionados en bolsita de dosis determinadas,
- suspensiones de microcápsulas en un líquido (agua),
- 60 - cápsulas blandas que contienen un polvo de microcápsulas.

Según un modo de realización particular pero no limitativo de la invención, el medicamento multi-microcapsular está constituido por una forma galénica cuya dosis de anti-hiperglucemiante está comprendida entre 800 y 1.200 mg, preferentemente entre 900 y 1.100 mg, y más preferentemente todavía es del orden de 1.000 mg. Dicha dosis conviene particularmente para el tratamiento de las diabetes de tipo II, según una posología competente que permite contribuir a mantener la glucemia en unos porcentajes aceptables 24 horas después de la toma.

ES 2 324 205 T3

Ventajosamente, este medicamento multi-microcapsular, cuya dosis de anti-hiperglucemiante está comprendida entre 800 y 1.200 mg, preferentemente entre 900 y 1.100 mg, y más preferentemente todavía del orden de 1.000 mg, se compone de varios millares de microcápsulas tal como se han definido anteriormente, asegurando esta multiplicidad una buena reproducibilidad del tránsito gastrointestinal del anti-hiperglucemiante, reduciendo así el riesgo de hipoglucemia o de hiperglucemia para el paciente.

Para detallar un poco la estructura de las microcápsulas, se precisa que el núcleo de dichas microcápsulas puede ser por ejemplo un granulado que comprende anti-hiperglucemiante y unos excipientes de granulación y/o una partícula de anti-hiperglucemiante, preferentemente un monocristal.

En el núcleo de las microcápsulas, el anti-hiperglucemiante se puede asociar a uno o varios excipientes. Es en particular el caso cuando el núcleo está constituido por un granulado. Los excipientes usados entonces son los habituales en la granulación.

En la práctica, la película depositada sobre cada gránulo puede estar constituida por una o más macromolécula(s) filmógena(s) bien conocida(s) por el experto en la materia para realizar las formas de liberación prolongada. Por ejemplo, y sin que la lista sea exhaustiva, se puede seleccionar de entre las siguientes familias: éteres de celulosa, éteres/ésteres de celulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, diacetato y triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ceras, copolímeros de acetato de vinilo.

Preferentemente, la macromolécula filmógena es la etilcelulosa, el Eudragit® RS, el Eudragit® RL y el acetato de celulosa.

Todavía más preferentemente, se usarán las asociaciones de derivados celulósicos y de por lo menos un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

La fracción másica en derivados celulósicos está ventajosamente comprendida entre 30 y 90%, y más ventajosamente todavía entre 50 y 80%.

La película puede contener asimismo los excipientes comúnmente usados como plastificantes. Se pueden seleccionar de entre la lista no exhaustiva siguiente: acetyl tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, glicéridos acetilados, aceite de ricino, dibutilftalato, dietilftalato, dietilsebacato, dibutilsebacato, dimetilftalato, glicerol, glicerol monoestearato, gliceril triacetato, polietilenglicol, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributyl citrate, triethyl citrate, adipato, azelato, benzoato, citrato, ésteres de ácido cítrico, aceites vegetales, sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutylsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, gliceroltributirato.

Otros excipientes de uso habitual se pueden introducir en el recubrimiento tales como las cargas solubles o insolubles (talco, sales minerales, azúcares, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), los lubricantes, los colorantes o los pigmentos.

Según otro de sus aspectos, la invención se refiere al procedimiento de preparación del medicamento tal como se ha definido anteriormente.

Este procedimiento consiste:

- ❖ en realizar unos gránulos que comprenden anti-hiperglucemiante(s) seleccionado(s) de entre las biguanidas y unos excipientes de granulación, o bien de partículas de anti-hiperglucemiante(s) sensiblemente puro(s), preferentemente unos monocristales de anti-hiperglucemiante(s); y
- ❖ en pulverizar a continuación sobre estos granulados y/o estas partículas, una disolución de recubrimiento que comprende uno o más productos seleccionados de entre el grupo constituido por:
 - las macromoléculas filmógenas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo constituido por: éteres de celulosa, éteres/ésteres de celulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, diacetato y triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ceras, copolímeros de acetato de vinilo;
 - siendo particularmente preferidos la etilcelulosa, el Eudragit® RS, el Eudragit® RL y el acetato de celulosa;
 - los plastificantes, seleccionados preferentemente de entre la lista no exhaustiva siguiente: acetyl tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, glicéridos acetilados, aceite de ricino, dibutilftalato, dietilftalato, dietilsebacato, dibutilsebacato, dimetilftalato, glicerol, glicerol monoestearato, gliceril triacetato, polietilenglicol, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributyl citrate, triethyl citrate, adipato, azelato, benzoato, citrato, ésteres de ácido cítrico, aceites vegetales, sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutylsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, gliceroltributirato; y

ES 2 324 205 T3

- eventualmente otros excipientes seleccionados entre las cargas solubles o insolubles (talco, sales minerales, azúcares, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), los lubricantes, los colorantes o los pigmentos;

5 usando una técnica prevista a este fin y conocida por el experto en la materia, tal como la que hace intervenir un sistema WURSTER® de la compañía GLATT o un sistema PRECISIOCOATER® de la compañía AEROMATIC.

Como ya se ha señalado anteriormente, los granulados susceptibles de formar el núcleo de las microcápsulas se obtienen mediante unas técnicas habituales de granulación.

10 Los excipientes de granulación usados son bien conocidos por el experto en la materia y son en particular los ejemplificados anteriormente.

15 Las características innovadoras del procedimiento resultan de los materiales usados y de la combinación de los parámetros físicos juiciosamente seleccionados.

De acuerdo con la invención, se propone asimismo a título de solución a los problemas evocados al principio de la presente memoria, a saber: derivación de la ventana de absorción, liberación masiva y localizada del anti-hiperglucemiante seleccionado de entre las biguanidas, forma galénica fácilmente tragable, todo en una perspectiva de cobertura terapéutica eficaz y segura durante por lo menos 12 h (control de la glucemia), usar una pluralidad de microcápsulas:

- ♦ constituidas cada una por un núcleo que comprende por lo menos un anti-hiperglucemiante seleccionado de entre las biguanidas y por una película de recubrimiento aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada *in vivo* del(de los) anti-hiperglucemiante(s), y
- ♦ que poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 micrones, preferentemente entre 100 y 750 micrones, y más preferentemente aún entre 200 y 500 micrones;

25 para preparar un medicamento a base de por lo menos un anti-hiperglucemiante seleccionado de entre las biguanidas, y administrable por vía oral, fácilmente tragable y que contribuye al control de la glucemia (reducción del riesgo de hipoglucemia o de hiperglucemia) durante por lo menos 12 h, de manera segura, limitando los problemas de derivación, de acumulación y de liberación localizada y masiva de anti-hiperglucemiante(s).

30 Según todavía otro de sus objetos, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de las diabetes de tipo II, para las cuales se recurre a un medicamento tal como se ha definido anteriormente como producto *per se* o como producto obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Los ejemplos siguientes permitirán entender mejor la invención y comprender todas sus ventajas y todas sus variantes de realización.

40 Ejemplos

Descripción de las figuras

45 - Las figuras 1 y 2 son unas fotografías de microcápsulas respectivamente antes y después del ensayo de disolución dissolutest realizado y definido en los ejemplos.

- La figura 3 es una curva que indica el porcentaje de disolución (dissolutest) en función del tiempo, de microcápsulas de metformina según el ejemplo 1.

50 - La figura 4 es una curva que indica el porcentaje de disolución (dissolutest) en función del tiempo, de microcápsulas de metformina según el ejemplo 2.

55 Ejemplo 1

Se disuelven 159,5 g de ácido esteárico y 159,5 g de etilcelulosa en 2.870 g de isopropanol mantenido a 50°C. Esta disolución se pulveriza sobre 700 g de cristales de metformina, HCl de diámetro medio comprendido entre 100 y 200 μm y cargados en un Spray coater Glatt GPCG1. Las condiciones de recubrimiento son: temperatura del producto: 38-42°C, velocidad de pulverización: 10 g/min., presión de atomización: 2 bares.

Las microcápsulas obtenidas han sido ensayadas en un dissolutest de tipo II de acuerdo con la Farmacopea en un medio tampón $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$ a pH 6,8, mantenido a 37°C y agitado a 10 rpm.

65 Las microcápsulas no han sido modificadas exteriormente por el ensayo de disolución. Esto demuestra que comprenden realmente un recubrimiento a través del cual la metformina se ha difundido durante el ensayo de disolución y que no ha sido afectado por la disolución.

ES 2 324 205 T3

El perfil de disolución obtenido es el siguiente:

TABLA 1

Tiempo (horas)	Metformina disuelta (%)
2	14,7
4	34,4
8	69,4
12	87,5
16	94,3
20	97,1

El perfil de disolución del producto preparado en este ejemplo se representa en la figura 3.

Ejemplo 2

Se disuelven 51,13 g de etilcelulosa y 5,73 g de aceite de ricino en una mezcla de 393 g de acetona y 262 g de isopropanol. Esta disolución se pulveriza sobre 200 g de cristales de metformina, HCl de diámetro medio comprendido entre 200 y 500 μm y cargados en un Spray coater Niro CC1. Las condiciones de recubrimiento son: temperatura del producto: 38-42°C, velocidad de pulverización: 4 g/min., presión de atomización: 1 bar.

Las microcápsulas obtenidas han sido ensayadas en un disolutor de tipo II de acuerdo con la Farmacopea en un medio tampón $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$ a pH 6,8, mantenido a 37°C y agitado a 10 rpm. El perfil de disolución obtenido es el siguiente:

TABLA 2

Tiempo (horas)	Metformina disuelta (%)
2	29,4
4	56,0
8	85,2
12	93,6
16	96,9
20	98,7

El perfil de disolución del producto preparado en este ejemplo se representa en la figura 4.

Ejemplo 3

Se administran dos cápsulas blandas de tamaño 00 que contienen cada una 500 mg de metformina recubierta en las microcápsulas descritas en el ejemplo 2, o bien 4 comprimidos Glucophage que contienen cada uno 250 mg de metformina a 12 sujetos sanos después de la comida con 250 ml.

Se extraen unas muestras de sangre a 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 horas después de la administración para el análisis de la concentración en metformina.

El perfil de concentración plasmático medio demuestra un aumento del tiempo que corresponde al máximo de concentración plasmática, sin ninguna disminución notable de la biodisponibilidad evaluada por el área bajo el perfil de concentración plasmática entre unos instantes y 36 horas.

ES 2 324 205 T3

Los principales parámetros farmacocinéticos se muestran en la tabla 3 siguiente.

TABLA 3

5

10

	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC 0-36 h (ng.h/ml)	Biodisponibilidad relativa (%)
Glucophage	3,5	1.280	10.500	100
Microcápsulas del ejemplo 2	7,1	1.015	9.660	92

15

Las microcápsulas de la invención representan por lo tanto un adelanto consecuente en el campo de la administración de la metformina por vía oral para el tratamiento de la diabetes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 324 205 T3

REIVINDICACIONES

1. Medicamento a base de por lo menos un anti-hiperglucemiante administrable por vía oral, seleccionado de entre las biguanidas, preferentemente de entre el grupo de biguanidas que comprende la metformina y la buformina y sus sales, siendo la metformina y sus sales particularmente preferidos, **caracterizado**:

- porque comprende una pluralidad de microcápsulas constituidas cada una por un núcleo que comprende por lo menos un anti-hiperglucemiante y por una película de recubrimiento aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada *in vivo* del(de los) anti-hiperglucemiante(s),

con la exclusión de las películas de recubrimiento constituidas por unas composiciones entéricas y unas películas de recubrimiento de composición siguiente:

1 - por lo menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90%, preferentemente de 50 a 80% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por un derivado no hidrosoluble de la celulosa, a saber, la etilcelulosa y/o el acetato de celulosa;

2 - por lo menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferentemente de 5 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama, a saber, la poliacrilamida y/o la polivinilpirrolidona;

3 - por lo menos un plastificante presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por unos de los siguientes compuestos: los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico, el aceite de ricino, el ácido salicílico y la cutina; y

4 - eventualmente por lo menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y seleccionado de entre los tensioactivos aniónicos, a saber, las sales alcalinas o alcalinotérricas de los ácidos grasos, siendo preferidos el ácido esteárico y/o oleico, y/o de entre los tensioactivos no iónicos, a saber, los ésteres de sorbitán polioxietilenados y/o los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, y/o de entre los agentes lubricantes tales como los estearatos de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, o como el estearilfumarato de sodio y/o el behenato de glicerol; pudiendo dicho agente comprender uno solo o una mezcla de dichos productos; y

- porque estas micro-cápsulas poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 micrones, preferentemente entre 100 y 750 micrones, y más preferentemente todavía entre 200 y 500 micrones.

2. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la fracción másica media en anti-hiperglucemiante de las microcápsulas es superior a 50%, preferentemente superior o igual a 60%.

3. Medicamento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque en un ensayo de disolución *in vitro* denominado dissolutest de tipo II de acuerdo con la Farmacopea, la disolución del(de los) anti-hiperglucemiante(s) se extiende durante por lo menos 8 horas, preferentemente por lo menos 20 horas.

4. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se presenta en forma de un comprimido disgregable en la boca o mediante efervescencia o no en un líquido, de un polvo, de una suspensión o de una cápsula blanda.

5. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque está constituido por una forma farmacéutica cuya dosis de anti-hiperglucemiante(s) está comprendida entre 800 y 1.200 mg, preferentemente entre 900 y 1.100 mg, y más preferentemente aún del orden de 1.000 mg.

6. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque este medicamento multi-microcapsular se compone de varios millares de microcápsulas tal como se han definido en las reivindicaciones anteriores, asegurando esta multiplicidad una buena reproducibilidad del tránsito gastrointestinal del(de los) anti-hiperglucemiante(s), reduciendo así el riesgo de hipoglucemia o de hiperglucemia para el paciente.

7. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el núcleo de las microcápsulas es un granulado que comprende los anti-hiperglucemiante(s) y unos excipientes de granulación y/o una partícula de anti-hiperglucemiante(s) sensiblemente puro(s), preferentemente un monocristal de anti-hiperglucemiante(s).

8. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la película de recubrimiento comprende uno o varios productos seleccionados de entre el grupo constituido por:

ES 2 324 205 T3

- las macromoléculas filmógenas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo constituido por: éteres de celulosa, éteres/ésteres de celulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, diacetato y triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ceras, copolímeros de acetato de vinilo; siendo particularmente preferidos la etilcelulosa, el Eudragit® RS, el Eudragit® RL y el acetato de celulosa;
- los plastificantes, seleccionados preferentemente de entre la lista no exhaustiva siguiente: acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, glicéridos acetilados, aceite de ricino, dibutilftalato, dietilftalato, dietilsebacato, dibutilsebacato, dimetilftalato, glicerol, glicerol monoestearato, gliceril triacetato, polietilenglicol, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributil citrato, trietil citrato, ésteres de ácido cítrico, adipato, azelato, benzoato, aceites vegetales, sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, gliceroltributirato; y
- eventualmente otros excipientes seleccionados de entre las cargas solubles o insolubles (talco, sales minerales, azúcares, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), los lubricantes, los colorantes o los pigmentos.

9. Medicamento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque las macromoléculas filmógenas que constituyen el recubrimiento son unas asociaciones de derivados celulósicos y de por lo menos un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, estando la fracción másica en derivados celulósicos preferentemente comprendida entre 30 y 90%, y más preferentemente todavía entre 50 y 80%.

10. Procedimiento de preparación del medicamento tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque consiste:

- en usar unos granulados que comprenden un(os) anti-hiperglucemiante(s) y unos excipientes de granulación o bien unas partículas de anti-hiperglucemiante(s) sensiblemente puro(s), preferentemente unos monocristales de anti-hiperglucemiante(s); y
- en pulverizar a continuación sobre estos granulados y/o estas partículas, una disolución de recubrimiento, que comprende uno o varios productos seleccionados de entre el grupo constituido por:
 - las macromoléculas filmógenas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo constituido por: éteres de celulosa, éteres/ésteres de celulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, diacetato y triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ceras, copolímeros de acetato de vinilo; siendo particularmente preferidos la etilcelulosa, el Eudragit® RS, el Eudragit® RL y el acetato de celulosa;
 - los plastificantes, seleccionados preferentemente de entre la lista no exhaustiva siguiente: acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, glicéridos acetilados, aceite de ricino, dibutilftalato, dietilftalato, dietilsebacato, dibutilsebacato, dimetilftalato, glicerol, glicerol monoestearato, gliceril triacetato, polietilenglicol, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributil citrato, trietil citrato, ésteres de ácido cítrico, adipato, azelato, benzoato, aceites vegetales, sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, gliceroltributirato; y
 - eventualmente otros excipientes seleccionados entre las cargas solubles o insolubles (talco, sales minerales, azúcares, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), los lubricantes, los colorantes o los pigmentos.

11. Uso de una pluralidad de microcápsulas

- constituidas cada una por un núcleo que comprende por lo menos un anti-hiperglucemiante seleccionado de entre las biguanidas, preferentemente de entre el grupo de biguanidas que comprende la metformina y la buformina y sus sales, siendo la metformina y sus sales particularmente preferidos, y por una película de recubrimiento aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada *in vivo* del(de los) anti-hiperglucemiante(s), con la exclusión de las películas de recubrimiento constituidas por unas composiciones entéricas y unas películas de recubrimiento de composición siguiente:
 - 1 - por lo menos un polímero filmógeno (P1) insoluble en los líquidos del tracto, presente a razón de 50 a 90%, preferentemente de 50 a 80% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por un derivado no hidrosoluble de la celulosa, a saber, la etilcelulosa y/o el acetato de celulosa;
 - 2 - por lo menos un polímero nitrogenado (P2) presente a razón de 2 a 25%, preferentemente de 5 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por una poliacrilamida y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama, a saber, la poliacrilamida y/o la polivinilpirrolidona;

ES 2 324 205 T3

3 - por lo menos un plastificante presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y constituido por lo menos por uno de los siguientes compuestos: los ésteres del glicerol, los ftalatos, los citratos, los sebacatos, los ésteres del alcohol cetílico, el aceite de ricino, el ácido salicílico y la cutina; y

5

4 - eventualmente por lo menos un agente tensioactivo y/o lubricante, presente a razón de 2 a 20%, preferentemente de 4 a 15% en peso en seco con relación a la masa total de la composición de recubrimiento y seleccionado de entre los tensioactivos aniónicos, a saber, las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos, siendo preferidos el ácido esteárico y/o oleico, y/o de entre los tensioactivos no iónicos, a saber, los ésteres de sorbitán polioxietilenados y/o los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, y/o de entre los agentes lubricantes tales como los estearatos de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, o como el estearilfumarato de sodio y/o el behenato de glicerol; pudiendo dicho agente comprender uno solo o una mezcla de dichos productos; y

10

15

- que poseen una granulometría comprendida entre 50 y 1.000 micrones, preferentemente entre 100 y 750 micrones, y más preferentemente todavía entre 200 y 500 micrones;

20

para preparar un medicamento a base de por lo menos un anti-hiperglucemiante, administrable por vía oral, fácilmente tragable, y que contribuye al control de la glucemia durante por lo menos 12 h, de manera segura, y limitando los problemas de desviación, de acumulación y de liberación localizada y masiva de anti-hiperglucemiante.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

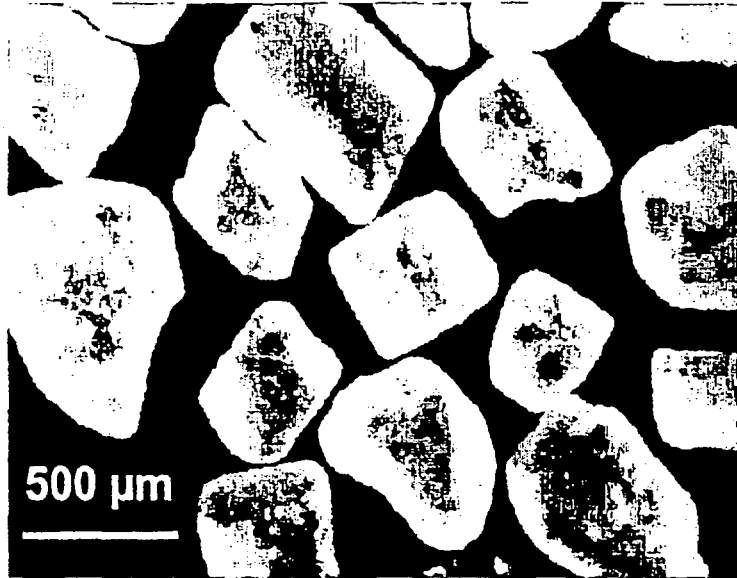


Fig 1



Fig 2

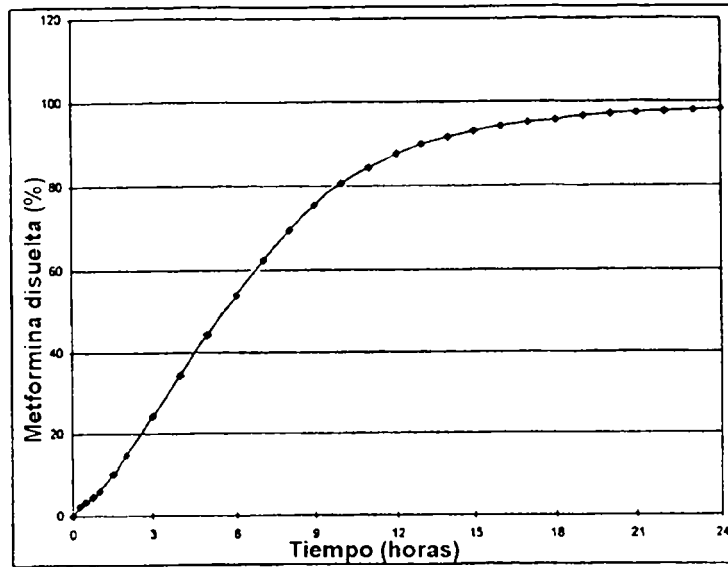


Fig 3

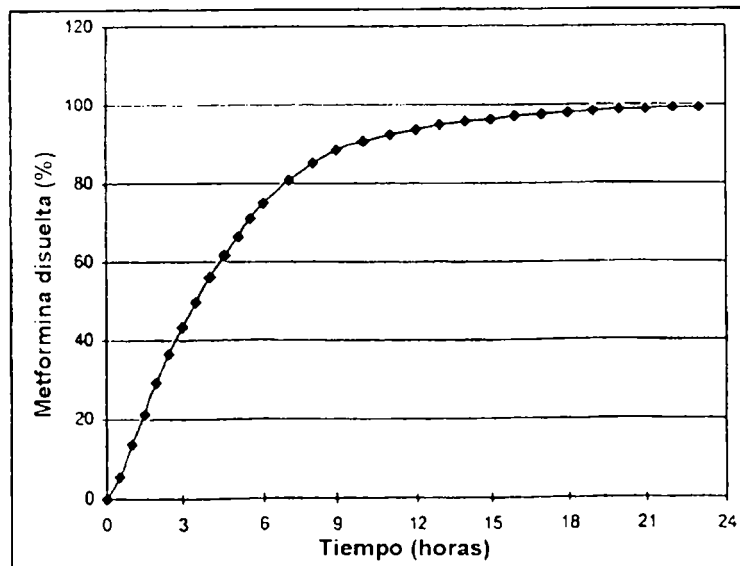


Fig 4