



No. 12-185243- -00006-0000

Fecha: 2013-07-30 16:13:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 19

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC

E. S. D.

REF: Expediente 12-185-243

TÍTULO SOLICITADO: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL QUE COMPRENDE UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN.

PUBLICACIÓN: Gaceta 662 de 15/02/2013, N° de publicación 43

PRIORIDAD: FR 105034 de 21/04/2010

SOLICITANTE: SANOFI.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 16 de mayo de 2013, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

- En primer lugar, la reivindicación 21 que pretende proteger un uso, contraviene lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000.
- De otro lado, se estima que la solicitud en trámite carece de novedad, habida cuenta de que existen varios documentos del estado del arte en los cuales se revelan con anterioridad las mismas composiciones medicamentosas con centro granulado, constituidas por un principio activo en presencia de aglomerante y una capa de recubrimiento con una matriz grasa, elaborados bajo los mismos procedimientos, tal como puede anticiparse en los siguientes documentos:
 - La publicación francesa **FR 2753904, equivalente a WO 98/14176 “Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix”**, que revela un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica de liberación modificada de principio activo (con liberación acelerada, prolongada o retardada) que comprende una matriz lipídica y un adyuvante, tal procedimiento proporciona el enmascaramiento del sabor del principio activo, la disminución de las proporciones de los constituyentes, el número de operaciones, costos, y además una mejorada liberación del principio activo; en consecuencia, revela todas las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite, por lo cual **ni la composición** farmacéutica que comprende una matriz en presencia de aglomerante, diluyente y lubricante, **ni su procedimiento** tal como son reivindicados serían nuevos.

La misma publicación francesa revela los mismos principios activos (ibuprofeno, paracetamol) susceptibles de ser fabricados por medio del procedimiento reivindicado en la solicitud el trámite; de igual manera la anterioridad sugiere adyuvantes, agentes diluyentes hidrófobos, hidrófilos, aglomerantes, lubricantes, ésteres de ácidos grasos y alcoholes útiles para la matriz grasa, las proporciones adecuadas, los

empaques y formas finales, así como elementos y etapas que caracterizan el procedimiento reivindicado.

- De otra parte, la publicación internacional **WO 2005/065639 “Novel pharmaceutical compositions”** demuestra que la solicitud colombiana en trámite reivindica materia conocida con respecto a procedimientos de elaboración de composiciones farmacéuticas de liberación modificada con una capa interna y otra externa, en donde la capa interna contiene un ingrediente activo y puede estar compuesta de excipientes comúnmente utilizados tales como lubricantes, surfactantes o tensoactivos, aglomerantes o ligantes, plastificantes, diluyentes, etc. Además sugiere al igual que la solicitud en trámite el uso de ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas y sus alcoholes grasos correspondientes y el uso de estearatos, así como un método de preparación; por lo cual mediante este segundo documento se comprueba que dichos procedimientos de preparación que contienen un centro granulado y una capa de recubrimiento no son nuevos.
- En conclusión, teniendo en cuenta lo enseñado en el estado de la técnica, podemos evidenciar que la reivindicación independiente (1) y sus dependientes no cumplen con los requisitos de patentabilidad, ya que no son nuevas y por lo tanto tampoco son inventivas.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

En adición a los argumentos planteados inicialmente en la oposición, es necesario llamar la atención del Despacho hacia los siguientes argumentos:

- La mención de la **distribución de tamaño** hecha en las reivindicaciones 4 y 5 no puede emplearse como fundamento de nivel inventivo, en tanto la misma es la simple aplicación de estrategias tecnológicas convencionales, implícitas en los conocimientos propios de una persona capacitada y experimentada en el proceso de formulación farmacéutica, tal como ocurre en los procesos de caracterización y/o manipulación del tamaño de partícula del principio activo o su granulometría. Dicha persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer que en el trabajo de preformulación

es importante establecer tempranamente el significado del tamaño de partículas y su distribución en relación con la formulación. Así mismo, debe reconocer que una serie de propiedades dependen, en mayor o menor grado, del tamaño y distribución de las partículas, por ejemplo la Solubilidad, la Velocidad de disolución, el Crecimiento de los cristales, la Uniformidad de contenido, Estabilidad, Velocidad de floculación y sedimentación en suspensiones y Flujo. Por lo tanto, es una actividad cotidiana de todo formulador evaluar todas las ventajas y desventajas de modificar el tamaño de partícula y definir las condiciones óptimas antes de que se llegue a la etapa productiva.

- De manera similar, en la reivindicación 3 se hace referencia a porcentajes de principio activo con respecto a su matriz grasa, lo cual es inaceptable ya que son los resultados a esperar y pertenecen a la práctica rutinaria dentro de las labores de formulación y preformulación del experto en la materia para obtener características deseables de eficacia terapéutica, biodisponibilidad, eficiencia, etc.
- Como si fuera poco, encontramos un tercer documento: la publicación mexicana **MXPA 06000332** publicada el **30 de MARZO de 2006**, titulada **“NOVEL SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMILSUPRIDE”** equivalente a la publicación francesa **FR 2857263** que enseña cómo realizar composiciones vía oral de un principio activo recubierto:

(57) Resumen

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica sólida para administración por vía oral del principio activo amisulprida, caracterizada porque comprende al menos una partícula de amisulprida recubierta y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición. Esta nueva composición puede en particular presentarse en forma de un comprimido orodispersable de amisulprida.

Dicho documento también afecta la novedad de la reivindicación 1 de la solicitud en trámite, que como habíamos resaltado anteriormente, se refiere a:

- 1) **Procedimiento** de preparación de una composición de **principio activo** medicamentoso que comprende:
 - (a) un **centro granulado** constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de **aglomerante** y
 - (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por **matriz grasa**, composición en la que:

- el principio activo representa como mínimo 10%, de preferencia 20% o incluso 30% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto; el principio activo representa como máximo 48%, de preferencia como máximo 40%, de preferencia el principio activo representa de 20%, a menos de 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, más preferentemente el principio activo representa de 30 a 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
 - la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia de 51% a 65% en la matriz grasa que comprende opcionalmente un **adyuvante**, de preferencia se elige entre los agentes **hidrófilos**, los agentes **tensoactivos** o sus mezclas, y representando estos últimos menos de 10%, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
 - el aglomerante, de preferencia un agente hidrófilo elegido entre los polímeros hidrófilos o los agentes termofusibles, representa de 0.2 a 18% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia el aglomerante representa menos de 18% en peso para un agente termofusible o incluso de preferencia el aglomerante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo;
 - el **diluyente** si es necesario, como agente de carga representa un contenido de 0 a 39% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
 - el **lubricante** si es necesario, como agente de flujo representa un contenido de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
- el procedimiento comprende las etapas de:
- 1) preparación del **centro granulado** por pulverización de una disolución acuosa que comprende el aglomerante o por pulverización del aglomerante en fusión sobre el principio activo solo o mezclado con un diluyente y/o lubricante;
 - 2) recubrimiento por pulverización sobre los gránulos de dicha matriz grasa previamente fundida en un fusor a una temperatura de alrededor de 10 a 20°C superior a su punto de fusión;
 - 3) enfriamiento de la composición obtenida.

Esta anterioridad es un ejemplo más de que la solución al problema técnico propuesto por **la solicitud colombiana en trámite estaba resuelto previamente** en el estado de la técnica, ya que el tipo de formulación que contiene un centro granulado con un recubrimiento lipídico y sus componentes eran conocidos y estaba ampliamente establecida su finalidad en el arte, veamos:

(pág 8):

El recubrimiento lipídico, igualmente conocido con la denominación «recubrimiento por fusión en caliente» es un procedimiento de recubrimiento en caliente de una partícula por pulverización sobre esta última de una materia de recubrimiento termofusible, por ejemplo un aceite o una cera. Puede realizarse de forma ventajosa en un aparato de lecho de aire fluidizado, especialmente del tipo GPCG1 tal como el comercializado por la

15 compañía Glatt. (...)

En el siguiente párrafo puede observarse que ya había sido sugerido que la matriz grasa estuviera constituida por **ácidos grasos saturados** de cadenas largas tales como el **ácido esteárico** y sus alcoholes grasos correspondientes tales como el **alcohol estearílico**, además, se tiene en cuenta **la soja como adyuvante** tal y como pretende protegerse en las reivindicaciones 8, 9 y 12 de la solicitud colombiana en trámite:

(pág 9):

Cuando la partícula de amisulprida comprende un recubrimiento lipídico, este recubrimiento lipídico comprende preferentemente una materia lipídica elegida entre el grupo constituido por:

5

- mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, preferentemente saturados, tales como el monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, el aceite de algodón

10

- hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y más generalmente aceites vegetales hidrogenados. Se prefiere (...)

(pág 10):

- ácidos grasos y alcoholes grasos, formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, tales como el ácido esteárico, alcohol cetílico o alcohol estearílico;

A continuación se observa que tal y como se pretende proteger en la reivindicación 6 de la solicitud en trámite, la anterioridad en mención, también utiliza como **aglomerante un polímero hidrófilo** de preferencia la **hidroxipropilcelulosa** elegida entre el grupo de los derivados **celulósicos**:

Cuando la partícula de amisulprida comprende un
20 recubrimiento polimérico, este último comprende preferentemente un
polímero elegido entre en grupo constituido por polímeros celulósicos,
polímeros acrílicos, polímeros vinílicos, polímeros carboxivinílicos y
las mezclas de éstos. (...)

(pág 11):

el grupo constituido por etilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y
las mezclas de éstos. Se puede utilizar en particular etilcelulosa en
dispersión acuosa, tal como la comercializada con la denominación
5 Aquacoat® por la compañía FMC BioPolymer. (...)

De otro lado, los posibles tamaños de partículas eficaces para este tipo de formulación se enseñaron en la anterioridad, por lo cual, además de ser un parámetro que no tiene crédito a la hora de evaluar nivel inventivo, ya era conocido para el experto medianamente versado en la materia que es preferible que el tamaño sea menor a 500 μm para este tipo de formulación, tal y como pretende protegerse en las reivindicaciones 4 y 5 de la solicitud en trámite:

tamaño comprendido entre aproximadamente 21 μm y
aproximadamente 1000 μm , en particular un tamaño comprendido
entre aproximadamente 31 μm y aproximadamente 800 μm y más
particularmente un tamaño comprendido entre aproximadamente 91
5 μm y aproximadamente 550 μm . (...)

No obstante, tal como se mencionó previamente, no existe mérito inventivo en el hecho de conocer las proporciones o porcentajes de principio activo con respecto a la matriz lipídica, y aún si lo tuviera, es del caso resaltar que la anterioridad tantas veces mencionada, enseña que los porcentajes de principio activo no

superan el 50%, idealmente 35%, exactamente igual al porcentaje que la solicitud colombiana en trámite pretende proteger en su reivindicación 3:

(pág 12):

La proporción de recubrimiento en una partícula de amisulprida recubierta está preferentemente comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 % en peso, más particularmente entre aproximadamente 7 y aproximadamente 35 % en peso, en relación al peso total de la partícula de amisulprida recubierta. (...)

Estas proporciones respectivas de recubrimiento y de amisulprida pueden ser cada una en particular determinadas por el experto en la materia, teniendo en cuenta las condiciones del procedimiento de preparación de la partícula de amisulprida recubierta, como se ilustra en los ejemplos a continuación. (...)

Ahora bien, como puede observarse en los siguientes párrafos, todos los excipientes reivindicados a lo largo del capítulo reivindicatorio, especialmente en la reivindicación 17, ya eran conocidos a partir del documento en mención MX PA06000332:

(pág 13):

El esferoide de amisulprida comprende así preferentemente entre otros al menos un excipiente de esferización elegido entre el grupo constituido por agentes ligantes, agentes diluyentes, tensioactivos y mezclas de éstos. (...)

(pág 18):

- 18 -

se puede utilizar un edulcorante de síntesis en forma de polvo o granulado, especialmente aspartamo. (...)

15 Este excipiente para forma sólida se elige en particular en el grupo constituido por agentes diluyentes, agentes lubricantes, agentes de flujo, agentes humectantes, agentes colorantes, agentes modificadores de pH, agentes ligantes y mezclas de éstos. (...)

De ésta forma, demostramos que la existencia y el conocimiento práctico de todos los componentes reivindicados ya habían sido revelados en el estado del arte para el tipo de formulación con centro granulado y matriz grasa que pretende protegerse, de tal forma que se evidencia una vez más que, la materia presentada por la solicitud colombiana en trámite **no es nueva** máxime cuando en dicha solicitud ni siquiera se especifica un principio activo para su formulación sino que se generaliza entre los grupos antibióticos, cefalosporinas y macrólidos, AINES, y muchísimos otros analgésicos y grupos farmacológicos.

- Por si fuera poco, la publicación europea **EP 1479383** del 24 de noviembre de 2004 y titulada **“ORAL SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION”** revela:

(54) **Oral sustained release pharmaceutical composition**

(57) An oral sustained release pharmaceutical composition comprising a plurality of granules having diameters of not more than 1000 µm, each of which comprises a nucleus granule containing beraprost sodium, and a coating agent constituting at least two skin layers in-

cluding (1) a skin layer containing a relatively water-insoluble macromolecular substance and (2) a skin layer containing a hot-melt low-melting substance, said nucleus granule being coated with said coating agent.

Como se puede observar, nos encontramos ante un documento adicional que enseña composiciones de liberación sostenida con un núcleo granulado y su respectiva capa de recubrimiento, de tal forma que sin perjuicio de la evidente carencia de novedad de la reivindicación independiente, comprobada mediante el primer documento mostrado en la oposición, FR 2753904, nos encontramos ante la evidencia de tres (3) documentos más que enseñan cómo llevar a cabo la misma materia reivindicada.

A continuación, se observa que tal y como se pretende proteger en la solicitud colombiana en trámite, la presente anterioridad EP 1 479 383 enseña un **recubrimiento por pulverizado, de un aglomerante en fusión**, en donde el

polímero preferido es una **celulosa y polietilenglicol, con esferas de un tamaño de partícula del rango preferido** por la solicitud:

[0031] Spherical granular microcrystalline cellulose (ETHISPHERES™, 500-710 µm) was coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium, PEG-6000 and HPMC2910 by spray-coating, thereby making the granules carry the drug. (...)

[0032] A hot-melt low-melting substance and talc were heated to melt, and coating was carried out. (...)

[0037] Neutral spheres (SUGLETS™, 500-600 µm) were coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium, PEG4000 and Poloxamer 188 (Lutrol™ F68) by spray-coating, thereby making the granules carry the drug. (...)

[0039] Glyceryl palmitostearate (Preciol™ ATO5) which is a hot-melt low-melting substance and talc were heated to melt, and coating was carried out. (...)

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. ANEXOS

- La publicación mexicana **MXPA 06000332** publicada el 30 de marzo de 2006 (equivalente a la publicación francesa **FR 2 857 263**), titulada "NOVEL SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMILSUPRIDE" Abstract, pág 8, 9, 10, 11, 12,13, 18.
- La publicación europea **EP 1 479 383** publicada el 24 de noviembre de 2004 y titulada "Oral sustained reléase pharmaceutical composition" abstract, pág 4 y 5.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C., 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.



(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43)

Date of publication:
24.11.2004 Bulletin 2004/48

(51)

Int Cl.7: A61K 9/50, A61K 31/5585

(21)

Application number: 03291180.2

(22)

Date of filing: 20.05.2003

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: AL LT LV MK (71) Applicants: - ETHYPHARM 78550 Houdan (FR) - Toray Tokyo (JP)	(72) Inventors: - Salle, Sandrine 78980 Saint Illiers La Ville (FR) - Guerin, Emmanuel 92700 Colombes (FR) (74) Representative: Ahner, Francis et al Cabinet Régimbeau 20, rue de Chazelles 75847 Paris cedex 17 (FR)
--	--

(54)

Oral sustained release pharmaceutical composition

(57)

An oral sustained release pharmaceutical composition comprising a plurality of granules having diameters of not more than 1000 µm, each of which comprises a nucleus granule containing beraprost sodium, and a coating agent constituting at least two skin layers including (1) a skin layer containing a relatively water-insoluble macromolecular substance and (2) a skin layer containing a hot-melt low-melting substance, said nucleus granule being coated with said coating agent.

Description

[0001] The present invention relates to a pharmaceutical composition containing beraprost sodium as an effective ingredient, which regulates the release of beraprost sodium from the composition so as to give stable sustained release of beraprost sodium.

[Prior Art]

[0002] Beraprost sodium is a chemically stable prostaglandin I (hereinafter referred to as "PGI" for short) derivative, and has a strong inhibition action of agglutination of platelets and strong vasodilator action. It is used for various diseases such as peripheral circulatory disturbance, and its pharmacological effects thereof are wide.

[0003] On the other hand, studies on sustained release preparations are now actively being made for other drugs too. Especially, studies aiming at sustained release of drugs having short biological half lives when administered, or reducing side effects of drugs which likely exhibit side effects in Cmax-dependent manner, or at improving compliance by decreasing the number of times of administration are being made.

[0004] Known sustained release preparations include sustained release hydro gel preparations using water-soluble macromolecules as matrices for sustained release, sustained release matrix preparations using hydrophobic macromolecules, sustained release granules using hydrophobic skins, and the like, and a method for attaining sustained release suitable for the respective drug is employed (Int. J. Pharm., 15 (1983) 25-35; J. Controlled Release, 14 (1990) 1-10; Drug Devel. Ind. Pharm., 16 (1990) 1375-1389; Int. J. Pharm., 68 (1991) 167-177; Japanese Laid-open Patent Application (Kokai) No. 7-145056; Japanese-Laid Open International Patent Application (Kohyo) No. 2001-515030; and Japanese Laid-open Patent Application (Kokai) No. 2000-103732).

[0005] The biological half life of beraprost sodium is very short. Therefore, in order to maintain the pharmacological effect by administering an ordinary preparation (injection solution, oral drug or topical drug), the drug must be frequently administered in one day. Thus, recently, to keep the pharmacological effect, decreasing the side effect and improving the compliance, research and development of oral sustained release preparation are now being made (WO98/41210 and Japanese Laid-open Patent Application (Kokai) No. 2-225416).

[Problems Which the Invention Tries to Solve]

[0006] However, due to the problems on the release stability of the drug in the digestive tract, on the fact that the content of beraprost sodium in a preparation is as small as 1 mg or less, and so on, a preparation obtained by applying a known technique for attaining sustained

release does not have satisfactory sustained release characteristics.

[0007] Moreover, since beraprost sodium has an extremely strong pharmacological activity, it exhibits pharmacological effects and side effects with a very small amount. Therefore, to continuously express the pharmacological effects and to avoid side effects, more precise control of the amount of the released drug is necessary than required for other drugs. However, by the ordinary techniques for attaining sustained release, the rate of release of the drug is likely to fluctuate due to the fluctuation in the amount of the digestive juice and in pH depending on the location of the drug in the digestive tract, so that distribution of the blood level of the drug is likely to be large between individuals and between locations in one individual. Especially, sustained release tablets vary in the mobility in the digestive tract and the release of the drug is likely to be influenced by the movement of the digestive tract and by the meal. Therefore, there are concerns about fluctuation of blood level, decrease in availability ratio, and shortening of the duration in which the pharmacological effects are kept. Thus, an oral sustained release preparation which gives stable release and absorption of the drug throughout the entire digestive tract is demanded. To overcome these problems, it is now tried to design a sustained release preparation as proposed in WO 98/41210, in which a hydro gel polymer that swells upon absorbing water is used as the base, so as to keep sufficient release and absorption even at the lower site of the digestive tract. However, the advantageous effect is expected only for tablets, influence by meal is concerned, and the degree of control of the release for attaining stable release is limited.

[0008] Japanese Laid-open Patent Application (Kokai) No. 2-225416 discloses to attain sustained release by combining a PGI derivative with an enteric material or with a water-insoluble material. However, it is difficult to attain sufficient sustained release property by mere kneading or coating of the PGI derivative with the enteric material or the water-insoluble material. For example, very small difference in the amount of the coated material largely influences on the release rate of the drug, so that it was difficult to keep a stable rate of release continuously.

[Means for Solving the Problems]

[0009] The present inventors intensively studied for solving the problems to discover that a sustained release preparation having stable drug-releasing and absorbing properties of which fluctuation depending on the location in the entire digestive tract is small, i.e. said release being independent of the pH of the digestive tract, which preparation is excellent in duration and bioavailability (complete release of the drug), may be obtained by designing an oral sustained release preparation comprising a plurality of granules having diameters of not more than 1000 μm , each of which comprises a nucleus

13

granule containing beraprost sodium, and a coating agent constituting at least two skin layers including (1) a skin layer containing a relatively water-insoluble macromolecular substance and (2) a skin layer containing a hot-melt low-melting substance, the nucleus granule being coated with the coating agent.

[0010] That is, the present invention provides an oral sustained release pharmaceutical composition comprising a plurality of granules having diameters of not more than 1000 μm , each of which comprises a nucleus granule containing beraprost sodium, and a coating agent constituting at least two skin layers including (1) a skin layer containing a relatively water-insoluble macromolecular substance and (2) a skin layer containing a hot-melt low-melting substance, the nucleus granule being coated with the coating agent.

[0011] The content of beraprost sodium in the pharmaceutical composition according to the present invention may be any amount as long as a therapeutic effect is obtained, and may be, for example, 0.1 to 50,000 μg /preparation, more preferably 1 to 1000 μg /preparation, still more preferably 10 to 500 μg /preparation.

[0012] In the present invention, the relatively water-insoluble macromolecular substance constituting the skin layer is a water-insoluble macromolecular substance having skin layer-forming property and ability to control the release of the drug. The coating method and the additives are not restricted. Examples of the relatively water-insoluble macromolecular substance include water-insoluble alkyl cellulose ether derivatives (e.g., ethyl celluloses, butyl celluloses, polyvinyl acetates), water-insoluble vinyl derivatives (e.g., polyvinyl butyrates) and water-insoluble acrylic polymer derivatives (e.g., acrylic acid-methacrylic acid copolymers), and mixtures of two or more of these. Preferred relatively water-insoluble macromolecular substances are acrylic acid-methacrylic acid copolymers.

[0013] The hot-melt low-melting substance constituting the skin layer is a hot-melt substance having a relatively low melting point, preferably a melting point of not higher than 70°C, and ability to control the release of the drug. The coating method and the additives are not restricted. Examples of the hot-melt low-melting substance include higher fatty acids (e.g., stearic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid and palmitic acid), higher alcohols (e.g., stearyl alcohol, myristyl alcohol, lauryl alcohol and cetyl alcohol), higher fatty acid glycerin esters (e.g., glyceryl palmitooleate, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl monomyristate, glyceryl monobehenate, glyceryl trimyristate and glyceryl tribehenate), waxes (e.g., carnauba wax), saturated hydrocarbons (e.g., paraffins), and mixtures of two or more of these. Preferred examples of the hot-melt low-melting substance include cetyl alcohol, stearic acid, glyceryl palmitooleate, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl monomyristate, glyceryl monobehenate, glyceryl tristearate, glyceryl trimyristate and glyceryl tribehenate.

[0014] The weight ratio of (1) the skin layer containing a relatively water-insoluble macromolecular substance and (2) the skin layer containing a hot-melt low-melting substance in the skin layers, as well as the coverage ratio of the skin layers in the granule, is not restricted, and may be appropriately selected depending on the drug used, effective dose and the like. Usually, the ratio may be within the range of 1:9 to 9:1, preferably 3:7 to 7:3.

[0015] The skin layers in the pharmaceutical composition according to the present invention may contain pharmaceutically acceptable additives. Examples of the additives include plasticizers such as propylene glycol, polyethylene glycol (hereinafter referred to as "PEG" for short) 1500, PEG4000, PEG6000, PEG20,000, polyoxyethylenepolyoxypropylene glycols (PEP101™, PLURONIC™), glycerin, triethyl citrate, tributyl citrate, triacetin, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylenepolyoxypropylene glycol (PEP101™, PLURONIC™), glycerin, sorbitol, polyvinylpyrrolidone and Polysorbate 80. The required amount of the plasticizer varies depending on the type of the compound used. The effective amounts of the commercially available pharmaceutical plasticizers vary within the range of 1 to 30% based on the total dry weight of the coating materials.

[0016] Examples of brittleness-inducing agent which is an additive for decreasing elasticity of the film constituting the coating include talc, magnesium stearate, calcium stearate and aerosil titanium oxide. The effective amount of the brittleness-inducing agent varies depending on the type of the brittleness-inducing agent used. For example, the effective amount of talc is 10% to 70%, that of aerosil is 1 to 40%, and that of magnesium stearate is 1 to 70%, all % herein being based on the total dry weight of the coating materials.

[0017] Additives which may be blended in the nucleus granule containing the beraprost sodium are not restricted as long as they are pharmaceutically acceptable. Additives which are preferred include binders, vehicles, stabilizers, solubilizers or buffering agents.

[0018] Examples of binder include hydroxypropyl celluloses, hydroxypropylmethyl celluloses, methyl celluloses, stearic acid and propylene glycol. Examples of vehicles include lactose, saccharose, sucrose, D-mannitol, sorbitol, xylitol, crystalline cellulose, corn starch, gelatin, polyvinylpyrrolidone, dextran, PEG-1500, PEG-4000, PEG-6000, PEG-20000 and polyoxyethylenepolyoxypropylene glycols (PEP101™, PLURONIC™). The nucleus granule containing beraprost sodium may be prepared by coating a conventional neutral sphere such as NONPAREIL™ (saccharose), SUGLETS™ (saccharose) or ETISPHERE™ (crystalline cellulose) with the pharmaceutical active substance together with a binder. Alternatively, the nucleus granule containing beraprost sodium may be prepared by mixing beraprost sodium with a vehicle and granulating the mixture. Examples of stabilizer include butylhydroxytoluene, butylhydroxy anisole, ascorbic acid, propyl gallate, dibutyl-

methylphenol, sodium thiosulfate and titanium oxide. The effective amount varies depending on the pharmaceutical active substance. Examples of solubilizer include cyclodextrin, polyethylene-hardened castor oil, polyethylene glycol monostearate, poloxamer and Polysorbate 80. The effective amount varies depending on the pharmaceutical active substance. Examples of buffering agents include alkaline reacting agents, such as MgO, or acidic reacting agents, for example organic acids, such as citric acid, or tartaric acid.

[0019] In the present invention, the diameter of the granule is not more than 1000 μm , preferably 100 to 850 μm , more preferably 300 to 750 μm .

[0020] The sustained release preparation according to the present invention is constituted by a plurality of granules having diameters of not more than 1000 μm , each of which has sustained release property. By controlling the particle size of the granule to the above-mentioned range, stable release at the lower part of the digestive tract may be maintained. The final form of the preparation is not restricted, and may be, for example, tablets, granules, grains, capsules, suspensions or the like, which may be orally administered.

[0021] The preparation according to the present invention may be administered to both human and animals.

[0022] Typical uses of the oral sustained release pharmaceutical composition according to the present invention are those for which sustained effectiveness of the active substance is desired, such as vasodilators, anti-platelet agents, antiasthmatics (bronchodilators), antiemetic drugs, cardiac stimulants, analgesics, anti-inflammatory agents, antiulcer agents, antirheumatic drugs, abirritants, antidepressants, drugs for angina pectoris and hypotensive drugs.

[0023] The preparation according to the present invention is stable and has good sustained releasing property. Therefore, by orally administering the preparation once or twice a day, stable pharmacological effects is obtained for a long period of time, excellent bioavailability is obtained, and administration is easy.

EXAMPLES

[0024] The present invention will now be described in more detail by way of Examples, Comparative Examples, tables 1 to 4 and figures 1 to 4. It should be noted that the present invention is not limited by these examples.

Fig. 1 is a drawing showing an embodiment of the constitution of the oral sustained release pharmaceutical composition. Sustained Release Skin Layer (1): Hot-melt Low Melting Substance. Sustained Release Skin Layer (2): Relatively Water-insoluble Macromolecular Substance.

Fig. 2 is a graph showing the release profiles of compositions according to Comparative Example 1

(comp. ex.) and Formulation Examples 16-18 (form. ex.). In the drawings, closed circles show the states of elution in the first solution (pH 1.2), and open circles show the states of elution in the second solution (pH 6.8).

Fig. 3 is a graph showing the release profiles of compositions according to Comparative Example 2 (comp. ex.) and Formulation Examples 16 (form. ex.). In the drawings, closed circles show the states of elution in the first solution (pH 1.2), and open circles show the states of elution in the second solution (pH 6.8).

Fig. 4 shows plasma drug level-time profiles when the preparations according to Comparative Examples 1 and 2 (comp. ex.), and Formulation Example 16 (form. ex.) were orally administered to human.

[0025] Table 1 shows compositions and constitutions of Formulation Examples 1 to 15.

[0026] Table 2 shows compositions and constitutions of Formulation Examples 16 to 18.

[0027] Table 3 shows compositions and constitutions of Comparative Examples 1 and 2.

[0028] Table 4 shows drug kinetic parameters when the preparations according to Comparative Examples 1 and 2, and Formulation Example 16 were orally administered.

Example 1

[0029] Preparations were prepared by the Preparation Methods 1 to 4 described below, using the components shown in Tables 1, 2 and 3 below.

Preparation Method 1

[0030] Using a centrifugal fluidization type coating apparatus, the following coating operations were carried out.

1. Drug-carrying Step:

[0031] Spherical granular microcrystalline cellulose (ETHISPHERES™, 500-710 μm) was coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium, PEG-6000 and HPMC2910 by spray-coating, thereby making the granules carry the drug.

First Layer Step (film of hot-melt low-melting substance)

[0032] A hot-melt low-melting substance and talc were heated to melt, and coating was carried out.

Second Layer Step (film of relatively water-insoluble macromolecular substance)

[0033] The outermost layer was coated with an aqueous solution containing a relatively water-insoluble mac-

romolecular substance, talc and Polysorbate 80, having the actual weight to be coated.

2. Aging Step:

[0034] Curing at 40°C for 1 day was carried out to form films, and then talc was dispersed to obtain sustained release granules.

3. Encapsulation Step:

[0035] To each No. 2 capsule, the sustained release granules carrying 120 µg of beraprost sodium were encapsulated, thereby obtaining preparations according to Formulation Examples 1 to 15 as shown in Table 1.

Preparation Method 2

[0036] Using a centrifugal fluidization type coating apparatus, the following coating operations were carried out.

1. Drug-carrying Step:

[0037] Neutral spheres (SUGLETS™, 500-600 µm) were coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium, PEG4000 and Poloxamer 188 (Lutrol™ F68) by spray-coating, thereby making the granules carry the drug.

First Layer Step (barrier)

[0038] The granules were subjected to protective coating with an aqueous solution of HPMC603 (Pharmacoat™ 603) and talc.

Second Layer Step (film of hot-melt low-melting substance)

[0039] Glyceryl palmitostearate (Preciol™ ATO5) which is a hot-melt low-melting substance and talc were heated to melt, and coating was carried out.

Third Layer Step (film of relatively water-insoluble macromolecular substance)

[0040] The outermost layer was coated with an aqueous solution containing Eudragit™ RS30D which is a relatively water-insoluble macromolecular substance, talc, acetylated monoglyceride (Myvacet™ 9.45) and Polysorbate 80, having the actual weight to be coated.

2. Aging Step:

[0041] Curing at 40°C for 1 day was carried out to form films, and then talc was dispersed to obtain sustained release granules.

3. Encapsulation Step:

[0042] To each No. 2 capsule, the sustained release granules carrying 120 µg of beraprost sodium were encapsulated, thereby obtaining preparations according to Formulation Examples 16 to 18 as shown in Table 2.

Comparative Examples

Preparation Method 3

[0043] Using a centrifugal fluidization type coating apparatus, the following coating operations were carried out.

1. Drug-carrying Step:

[0044] Neutral spheres (Nonpareil™) were coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium and HPMC by spray-coating, thereby making the granules carry the drug.

2. Encapsulation Step:

[0045] To each No. 2 capsule, the immediate release granules carrying 120 µg of beraprost sodium were encapsulated, thereby obtaining a preparation according to Comparative Example 1 (see Table 3).

Preparation Method 4

[0046] Using a centrifugal fluidization type coating apparatus, the following coating operations were carried out.

1. Drug-carrying Step:

[0047] Neutral spheres (Nonpareil™, 1000-1180 µm) were coated with an aqueous solution dissolving beraprost sodium, PEG-6000 and HPMC2910 by spray-coating, thereby making the granules carry the drug.

First Layer Step (film of relatively water-insoluble macromolecular substance)

[0048] The granules were coated with an aqueous solution containing Eudragit™ RS-100, Eudragit™ RS-100L, triethyl citrate and talc, having the actual weights to be coated, thereby forming a layer containing a water-insoluble macromolecular substance.

2. Aging Step:

[0049] Curing at 40°C for 1 day was carried out to form a film, and then talc was dispersed to obtain sustained release granules.



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **30/03/2006** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/40**
(22) Fecha de presentación: **09/01/2006** (86) Número de solicitud PCT: **FR 04/01792**
(21) Número de solicitud: **PA06000332** (87) Número de publicación PCT: **WO 2005/004860 (20/01/2005)**

(30) Prioridad(es): **09/07/2003 FR 03/08409**

(71) Solicitante:
SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France F-75013 Paris FR

(72) Inventor(es):
Agnes Ribardiere
6, allée Madeleine Verrieres-Le-Buisson FR-91370 FR

(74) Representante:
JAVIER SAUCEDO CALDERON*
Pedro Luis Ogazon 17 ALVARO OBREGON Distrito
Federal 01000 MX

(54) Título: **NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE AMISULPRIDA.**

(54) Title: **NOVEL SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMISULPRIDE.**

(57) **Resumen**

La presente invencion se refiere a una nueva composicion farmaceutica solida para administracion por via oral del principio activo amisulprida, caracterizada porque comprende al menos una particula de amisulprida recubierta y al menos un excipiente farmaceuticamente aceptable adaptado a una administracion orodispersable de la composicion. Esta nueva composicion puede en particular presentarse en forma de un comprimido orodispersable de amisulprida.

(57) **Abstract**

The invention relates to a novel solid pharmaceutical composition for oral administration of the active ingredient amisulpride, characterized in that it comprises at least one encased amisulpride particle and at least one pharmaceutically acceptable excipient which is adapted for orodispersible administration of the composition. The novel composition can, more particularly, be provided in the form an orodispersible amisulpride tablet.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 janvier 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/004860 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/40

(74) Mandataire : WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/001792

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2004 (08.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

03/08409 9 juillet 2003 (09.07.2003) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ANDRE,
Frédéric [FR/FR]; 6, allée Madeleine, FR-91370 Ver-
rières-Le-Buisson (FR). DA CRUZ, Henri [FR/FR];
321, rue Denis Papin, F-77350 Le Mee-Sur-Seine (FR).
DENNI, Michel [FR/FR]; Résidence Les Domaniales,
24, rue Christophe Colomb, F-91420 Morangis (FR).
LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410
Dourdan (FR). MIGNONNEAU, Jérôme [FR/FR]; 1, rue
Jeanne de Laval, F-49350 Saint-Clément-des-Levés (FR).
RIBARDIERE, Agnès [FR/FR]; 8, rue André Neyts,
F-92260 Fontenay-Aux-Roses (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 2005/004860 A2

(54) Title: NOVEL SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMISULPRIDE

(54) Titre : NOUVELLE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMISULPRIDE

(57) Abstract: The invention relates to a novel solid pharmaceutical composition for oral administration of the active ingredient amisulpride, characterized in that it comprises at least one encased amisulpride particle and at least one pharmaceutically acceptable excipient which is adapted for orodispersible administration of the composition. The novel composition can, more particularly, be provided in the form an orodispersible amisulpride tablet.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à une nouvelle composition pharmaceutique solide pour administration par voie orale du principe actif amisulpride, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une particule d'amisulpride enrobée et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition. Cette nouvelle composition peut en particulier se présenter sous la forme d'un comprimé orodispersible d'amisulpride.

preferentemente por una partícula de amisulprida, tal como se define anteriormente, que presenta en su superficie un recubrimiento elegido entre el grupo constituido por los recubrimientos lipídicos y los recubrimientos poliméricos.

5 Los procedimientos de recubrimientos lipídicos y poliméricos que pueden utilizarse para el recubrimiento de partículas de amisulprida son bien conocidos por el experto en la materia.

El recubrimiento lipídico, igualmente conocido con la denominación «recubrimiento por fusión en caliente» es un
10 procedimiento de recubrimiento en caliente de una partícula por pulverización sobre esta última de una materia de recubrimiento termofusible, por ejemplo un aceite o una cera. Puede realizarse de forma ventajosa en un aparato de lecho de aire fluidizado, especialmente del tipo GPCG1 tal como el comercializado por la
15 compañía Glatt.

El recubrimiento polimérico, realizado de forma conocida con vehículos acuosos u orgánicos, es un procedimiento de recubrimiento de una partícula por pulverización sobre esta última de una disolución o una dispersión acuosa u orgánica de un polímero y
20 de aditivos conocidos tales como un plastificante, especialmente ácido esteárico, citrato de trietilo y/o sebacato de dibutilo, y/o un agente anti-adherente tal como el talco, un derivado de sílice, tal como el Syloid® (gel de sílice), o el estearato de magnesio. La etapa de recubrimiento puede continuarse por una etapa de curado que permite
25 la evaporación de los disolventes residuales y conseguir la formación

de una película de recubrimiento. Este procedimiento de recubrimiento polimérico puede realizarse en un aparato de lecho de aire fluidizado.

Cuando la partícula de amisulprida comprende un recubrimiento lipídico, este recubrimiento lipídico comprende
5 preferentemente una materia lipídica elegida entre el grupo constituido por:

- mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, preferentemente saturados, tales como el monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, el aceite de algodón
10 hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y más generalmente aceites vegetales hidrogenados. Se prefiere particularmente el aceite de ricino hidrogenado conocido
15 con la denominación tri-(12-hidroxiestearato) de glicerilo (RN CAS 8001-78-3), tal como el comercializado con la denominación CUTINA HR®;
- monoésteres y diésteres de poligliceroles, tal como el monoestearato de diglicerol, el monoestearato de
20 triglicerol, el dipalmitato de hexaglicerol, y el diestearato de decaglicerol;
- monoésteres y diésteres de polietilenglicol, en particular las mezclas de estos últimos con mono-, di- y triglicéridos, tales como los comercializados con las
25 denominaciones respectivas «Gelucire 50/13®» y

«Gelucire 50/02®» por la compañía Gattefossé. Se puede utilizar más particularmente una mezcla de «Gelucire 50/13®» y de «Gelucire 50/02®»;

- 5 - ésteres de propilenglicol, tales como el monoestearato de propilenglicol;
- ésteres de ácidos grasos de sacarosa, formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, tales como el monoestearato de sacarosa, el monopalmitato de sacarosa;
- 10 - ácidos grasos y alcoholes grasos, formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, tales como el ácido esteárico, alcohol cetílico o alcohol estearílico;
- ceras vegetales, ceras animales, ceras de petróleo,
- 15 les ceras sintéticas tales como la cera de jojoba, la cera de carnauba, la manteca de cacao, la cera de abeja, la lanolina, la cera de parafina,

y las mezclas de éstos.

 Cuando la partícula de amisulprida comprende un
20 recubrimiento polimérico, este último comprende preferentemente un polímero elegido entre en grupo constituido por polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, polímeros vinílicos, polímeros carboxivinílicos y las mezclas de éstos.

 Cuando el recubrimiento polimérico comprende un
25 polímero celulósico, este último puede elegirse ventajosamente entre

el grupo constituido por etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y las mezclas de éstos. Se puede utilizar en particular etilcelulosa en dispersión acuosa, tal como la comercializada con la denominación
5 Aquacoat® por la compañía FMC BioPolymer.

Preferentemente, el recubrimiento polimérico comprende un polímero acrílico elegido entre el grupo constituido por polímeros acrílicos, polímeros metacrílicos, copolímeros amonio-metacrilatos (especialmente Eudragit® RL y RS), poliacrilatos (especialmente
10 Eudragit® NE), polimetacrilatos (especialmente Eudragit® E), y mezclas de éstos.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la composición según la invención puede obtenerse igualmente ventajosamente por un procedimiento que comprende al menos una
15 etapa de microencapsulación de la partícula de amisulprida. La microencapsulación puede obtenerse por procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, especialmente por coacervación (separación de fases).

Bien entendida, la composición según la invención puede
20 comprender una mezcla de diferentes partículas de amisulprida recubiertas elegidas entre las que pueden obtenerse por microencapsulación, recubrimiento lipídico y/o por recubrimiento polimérico, como se describe anteriormente.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la
25 composición sólida según la invención presenta preferentemente un

tamaño comprendido entre aproximadamente 21 μm y aproximadamente 1000 μm , en particular un tamaño comprendido entre aproximadamente 31 μm y aproximadamente 800 μm y más particularmente un tamaño comprendido entre aproximadamente 91 μm y aproximadamente 550 μm .

La proporción de recubrimiento en una partícula de amisulprida recubierta está preferentemente comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 % en peso, más particularmente entre aproximadamente 7 y aproximadamente 35 % en peso, en relación al peso total de la partícula de amisulprida recubierta.

La proporción de amisulprida en una partícula de amisulprida recubierta está preferentemente comprendida entre aproximadamente 40 y aproximadamente 99 % en peso, en relación al peso total de partícula de amisulprida recubierta.

Estas proporciones respectivas de recubrimiento y de amisulprida pueden ser cada una en particular determinadas por el experto en la materia, teniendo en cuenta las condiciones del procedimiento de preparación de la partícula de amisulprida recubierta, como se ilustra en los ejemplos a continuación.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la composición sólida según la invención está constituida por partícula de amisulprida que presenta preferentemente un tamaño comprendido entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 700 μm , en particular un tamaño comprendido entre aproximadamente 30 μm y

aproximadamente 600 μm y más particularmente un tamaño comprendido entre aproximadamente 90 μm y aproximadamente 500 μm , medido por tamizado al final del procedimiento de preparación de la partícula de amisulprida .

- 5 La partícula de amisulprida utilizada para la composición según la invención, tal como ya se ha definido anteriormente, puede prepararse según los métodos conocidos del experto en la materia, en particular por granulación o por cristalización.

10 La granulación puede así ser en particular una granulación húmeda, una granulación con un ligante fusible, una granulación por montaje con polvos y/o líquidos, una rotogranulación o una granulación por extrusión-esferización. Estas principales vías de granulación reposan sobre los principios siguientes: aglomeración o montaje por pulverización de polvo o de líquido.

- 15 Para la preparación de partículas de amisulprida de la composición sólida según la invención, se prefiere utilizar un procedimiento de granulación húmeda o un procedimiento de granulación por extrusión-esferización.

20 Según una modalidad preferida de la presente invención, la partícula de amisulprida es un esferoide que comprende amisulprida, obtenido por granulación.

25 El esferoide de amisulprida comprende así preferentemente entre otros al menos un excipiente de esferización elegido entre el grupo constituido por agentes ligantes, agentes diluyentes, tensioactivos y mezclas de éstos.

se puede utilizar un edulcorante de síntesis en forma de polvo o granulado, especialmente aspartamo.

La proporción de excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al ocultamiento del gusto está preferentemente comprendida
5 entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6 % en peso, más particularmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso, en relación al peso total de la composición.

Finalmente, la composición sólida según la invención puede comprender entre otros de forma ventajosa al menos un
10 excipiente farmacéuticamente aceptable tal como los conocidos por el experto en la materia para la preparación por compresión, la conservación y/o la administración de formas sólidas farmacéuticas (a continuación «excipiente para forma sólida»), tal como comprimidos o pastillas.

15 Este excipiente para forma sólida se elige en particular en el grupo constituido por agentes diluyentes, agentes lubricantes, agentes de flujo, agentes humectantes, agentes colorantes, agentes modificadores de pH, agentes ligantes y mezclas de éstos.

Más particularmente, entre los agentes diluyentes
20 preferidos, se puede citar la celulosa microcristalina, tal como la comercializada con la denominación Avicel PH105®, la lactosa tal como la comercializada con la denominación Ludipress® y/o la glicina tal como la Glicina BN 500®. El Ludipress® es un excipiente para compresión directa, mezcla de lactosa (93%), de PVP (3,5%) y de PVP
25 reticulado (3,5%). Entre los agentes lubricantes preferidos, se puede