

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 197**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2002** **E 02716883 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 1365751**

54 Título: **Gránulos y granulados recubiertos con sabor enmascarado**

30 Prioridad:

09.03.2001 FR 0103235

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

04.12.2014

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
21, RUE SAINT-MATHIEU
78550 HOUDAN, FR**

72 Inventor/es:

**LEBON, CHRISTOPHE;
SALLE, SANDRINE y
SUPLIE, PASCAL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 524 197 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

Gránulos y granulados recubiertos con sabor enmascarado.

- 5 La presente invención se refiere a los gránulos y granulados recubiertos. Se refiere también a las formas galénicas que incorporan dichos gránulos o granulados recubiertos.

10 La administración de formas orales sólidas como los comprimidos puede resultar peligrosa, en particular para los niños y las personas mayores, que prefieren entonces unos comprimidos para masticar, unos comprimidos que se disuelven en la boca o en una cucharilla de agua, unos gránulos, unos polvos, unas soluciones o suspensiones.

15 Un cierto número de principios activos tiene un sabor desagradable, de manera que es indispensable enmascarar su sabor. Se define por enmascaramiento de sabor, cualquier procedimiento que permita retrasar o impedir la aparición de un sabor desagradable específico en un producto cuando tiene lugar su administración por vía oral o bucal o también nasal.

20 En el caso de composiciones farmacéuticas administradas en formas secas, tal como los comprimidos, este enmascaramiento se debe mantener por lo menos durante el tiempo de estancia en la cavidad bucal, con el fin de mejorar la comodidad y optimizar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

25 En el caso de formulaciones administradas en forma líquida, de composiciones envasadas en forma de frascos multidosis, y en particular en el caso de suspensiones secas destinadas a una reconstitución extemporánea, denominadas también suspensiones secas reconstituibles, la ausencia de amargor debe ser mantenida durante un tiempo equivalente, o bien a la duración del tratamiento, o bien a la duración de la utilización del frasco. El gránulo o granulado activo recubierto utilizado en unas formulaciones de este tipo deberá por lo tanto ser estable al contacto de una fase líquida acuosa durante un tiempo por lo menos igual a 24 horas. En la práctica, esto equivale a impedir la solubilización del principio activo en la fase líquida.

30 En general, el enmascaramiento del sabor se realiza por encapsulación del principio activo en el interior de una cápsula o mediante unas técnicas de microencapsulación, en las que se aplica un recubrimiento polimérico sobre el principio activo (WO 92/11871).

35 El documento FR 2 630 912 describe una composición con sabor enmascarado y de liberación controlada, a utilizar sobre un gránulo de medicamento. La composición comprende un núcleo, constituido por un polvo recubierto de eritromicina, y tres capas, a saber una capa interna a base de grasa sustancialmente pura, una capa media a base de grasa y de polímero y una capa externa a base de grasa sustancialmente pura.

40 El documento WO 02/072111 describe una suspensión seca reconstituible de telitromicina con sabor enmascarado, caracterizada por que contiene unos gránulos o unos granulados que comprenden: un núcleo que contiene la telitromicina eventualmente asociada a por lo menos un compuesto ceroso y eventualmente a por lo menos un polímero y/o a un agente ligante, y por lo menos tres capas de recubrimiento sucesivas partiendo del núcleo, siendo dichos gránulos o granulados asociados a unos excipientes entre los cuales por lo menos un agente espesante, por lo menos un agente conservante y por lo menos un agente modulador de pH.

45 Una de las soluciones propuestas consiste en recubrir las partículas de principio activo por un polímero celulósico. Entre estos polímeros, se pueden citar en particular la etilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa.

50 Otra solución consiste en recubrir la partícula de principio activo con un polímero de tipo acrílico. Entre estos polímeros, se distinguen los polímeros pH dependientes, es decir los polímeros cuya solubilidad depende del pH y los polímeros insolubles cuyas propiedades intrínsecas no están influenciadas por el pH del medio.

55 Sin embargo, incluso si el sabor del principio activo presente en los gránulos está enmascarado de manera satisfactoria, estos polímeros interfieren con la liberación del principio activo y necesitan la utilización de agentes que favorecen o retrasan la solubilización del principio activo (GB 1 511 852; WO 91/16043).

60 El documento US nº 5.510.119 describe unas formulaciones de liberación prolongada que comprenden unos microgránulos constituidos por un núcleo que comprende teofilina, asociado a unos excipientes y por lo menos tres capas depositadas sobre este núcleo, comprendiendo dichas capas una primera capa insensible al pH que desempeña el papel de membrana de difusión, una segunda capa seleccionada de entre el grupo constituido por los recubrimientos hidrófilos o los recubrimientos hidrófobos, y una tercera capa seleccionada de entre el grupo polimérico hidrófilo o hidrófobo, con la condición de que cuando la segunda capa sea hidrófila, la tercera es obligatoriamente hidrófoba y a la inversa.

65 El documento US nº 5.674.533 describe unas composiciones que comprenden una multiplicidad de microgránulos de moguisteína recubiertos de muy buena palatabilidad y estabilidad. Dicho recubrimiento consiste en por lo menos tres capas sucesivas de recubrimiento polimérico, de las cuales una por lo menos confiere unas propiedades de

liberación controlada.

El documento FR 2 793 688 describe unos microgránulos gastroprotegidos que contienen un inhibidor de la bomba de protones. Estos gránulos pueden comprender un núcleo neutro cubierto por una capa sobre la cual el principio activo está aplicado en capa, una primera y segunda capa hidrófoba y una tercera capa de gastroprotección constituida por un agente filmógeno gastroprotector y ventajosamente por un copolímero de ácido metacrílico.

Además, las técnicas y fórmulas convencionales, aunque procuran un buen enmascaramiento del sabor, no permiten obtener unas membranas estables en suspensión más de un día.

También se estabilizaron unas microesferas matriciales, pero éstas necesitan un recubrimiento suplementario para alcanzar la estabilidad deseada; una estabilidad correcta se puede obtener en pH ácido con unos acetatos de celulosa, pero se observa un retraso en la liberación (EP 0 293 885).

Por eso, existe todavía una gran necesidad de tener una formulación que permita una liberación rápida o controlada del principio activo en un medio fisiológico, sin que haya liberación de dicho principio activo en el medio de la formulación, y que presente una estabilidad suficiente, es decir una capacidad para conservar el enmascaramiento del sabor durante un periodo por lo menos igual a 24 horas.

Ahora bien, los inventores han descubierto, de manera sorprendente, que un gránulo o un granulado que comprende por un lado un núcleo que contiene un principio activo eventualmente asociado a por lo menos un compuesto ceroso y a por lo menos un polímero y, por otro lado, por lo menos tres capas de recubrimiento, entre las cuales la segunda contiene por lo menos un compuesto ceroso, permite aislar el principio activo durante un periodo suficiente para asegurar la estabilidad del enmascaramiento del sabor cuando la suspensión seca que incorpora dicho gránulo o granulado recubierto está reconstituida por adición de un volumen de agua definido en el momento de la primera toma. Después de la administración, se puede tener o bien una liberación inmediata, o bien una liberación modificada, es decir diferida o prolongada, del principio activo.

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención resolver los problemas, o por lo menos mejorar las soluciones utilizadas en la técnica anterior para paliar las dificultades de desarrollo de este tipo de formulación.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto unos gránulos y unos granulados recubiertos, caracterizados por que comprenden:

- un núcleo que contiene por lo menos un principio activo eventualmente asociado a por lo menos un compuesto ceroso y eventualmente a por lo menos un polímero y/o a por lo menos un agente ligante, y
- por lo menos tres capas de recubrimiento sucesivas partiendo del núcleo:
 - un recubrimiento funcional polimérico (1) que contiene eventualmente un compuesto ceroso, que permite una liberación inmediata, diferida o prolongada,
 - un recubrimiento hidrófobo (2) que contiene por lo menos un compuesto ceroso, y
 - un recubrimiento funcional polimérico (3) que contiene eventualmente un compuesto ceroso, que puede tener una estructura diferente de la del recubrimiento (1), pero que tiene una función de liberación complementaria y condiciona el medio de suspensión.

En el sentido de la presente invención, se entiende por liberación inmediata, una liberación cuya cinética no está sustancialmente modificada por la formulación y/o por los parámetros del procedimiento de fabricación, lo cual significa que el perfil de disolución del principio activo depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. En cambio, se entiende por liberación modificada, una liberación cuya cinética está sustancialmente modificada por la formulación y/o por los parámetros del procedimiento de fabricación.

En el sentido de la presente invención, se entiende por función de liberación complementaria una liberación de la misma naturaleza que la obtenida con el recubrimiento (1).

En el sentido de la presente invención, acondicionar el medio de suspensión significa que las características de la suspensión reconstituida, obtenida a partir de los granos excipientes, se seleccionan en función del perfil de liberación del gránulo o granulado activo recubierto, *in vitro* o después de la administración de dicha suspensión reconstituida.

En un modo particular de realización de la invención, se pueden aplicar unas capas suplementarias, cuya composición es idéntica a la de las capas (1) y (3).

Se puede aplicar un sobrerrecubrimiento destinado a enmascarar un eventual amargor relacionado con los

componentes de la tercera capa de recubrimiento (3), que no modifique sustancialmente las propiedades de liberación de los gránulos y de los granulados.

En un modo particularmente ventajoso de la invención, el núcleo es un sustrato neutro preferentemente esférico de granulometría determinada, a base de almidón, de sacarosa, de etilcelulosa, de lactosa o de cera, en el que se aplica en capa el principio activo por pulverización de una suspensión o de una solución de dicho principio activo, en un disolvente acuoso, orgánico o en una mezcla en presencia de por lo menos un agente ligante, o de por lo menos un polímero, o de por lo menos un compuesto ceroso, o de una mezcla de por lo menos dos de estos agentes y eventualmente de lubricantes.

En otro modo de realización ventajoso de la invención, el núcleo es el principio activo en sí, en forma de cristal esférico o no, si su granulometría permite realizar directamente un recubrimiento eficaz. Por otra parte se realizará una aplicación en capa (montaje) del principio activo por pulverización de una solución o de una suspensión de dicho principio activo en presencia de por lo menos un agente ligante, o de por lo menos un polímero, o de por lo menos un compuesto ceroso, o de una mezcla de por lo menos dos de estos agentes, y eventualmente de lubricantes y de disolventes orgánicos o de agua.

En otro modo de realización particularmente ventajoso de la invención, el núcleo es un granulado a base de principio activo obtenido por granulación. El granulado se puede obtener por granulación húmeda o en lecho de aire fluidizado, o por cristalización esférica o por emulsión-difusión de disolvente utilizando preferentemente (a) unas soluciones de granulaciones a base de soluciones orgánicas de compuesto(s) ceroso(s) en presencia de agentes lubricantes y de plastificantes o (b) un polímero tal como la hidroxipropilmetilcelulosa. Además, se podrá realizar un montaje del principio activo utilizando dicho granulado como soporte, por pulverización de una solución o suspensión de principio activo en disolventes orgánicos o en agua, en presencia de por lo menos un agente ligante, o de por lo menos un polímero, o de por lo menos un compuesto ceroso, o de una mezcla de por lo menos dos de estos agentes, y eventualmente de lubricantes.

Además del principio activo, el núcleo puede contener diversos agentes; entre estos agentes, se encuentran unos agentes insolubles, en particular el talco, el dióxido de silicona, el dióxido de titanio, la sílice, la alúmina, el almidón y sus mezclas; se encuentran también unos agentes solubles, en particular el manitol, la sacarosa, la lactosa, la dextrosa, el cloruro de sodio, el sorbitol y sus mezclas, el polietilenglicol o unos compuestos anfífilos (estearato de magnesio, polisorbato).

El núcleo puede contener hasta el 100% de principio activo, preferentemente entre el 30 y el 85% en función de la dosificación de la formulación final y de la proporción de masa seca en suspensión para obtener una suspensión homogénea.

El núcleo que contiene el principio activo puede tener cualquier tamaño adecuado, pero preferentemente la distribución del tamaño del núcleo que contiene el principio activo presenta una media comprendida entre 100 y 500 μm , estando la media comprendida preferentemente entre 100 y 250 μm cuando el núcleo es un gránulo o el principio activo en sí, y comprendida preferentemente entre 400 y 500 μm cuando el núcleo es un soporte neutro sobre el cual el principio activo está aplicado en capa.

A título de principios activos, se puede utilizar en particular, y sin limitarse a esta lista: unos anti-ácidos, unos anti-inflamatorios, unos vaso-dilatadores coronarios o periféricos, unos anti-infecciosos, unos antibióticos, unos antiparásitos, unos ansiolíticos, unos psicotrópicos, unos neurolépticos, unos estimulantes del sistema nervioso central, unos antihistamínicos, unos antidiarreicos, unos complementos nutricionales, unos antivíricos, unos antiespasmódicos, unos vaso-constrictores, unos anti-trombóticos, unos anti-migrañas, unos analgésicos, unos anti-piréticos, unos antiasmáticos, unos antitusivos, unos mucorreguladores, unos descongestionantes, unos extractos vegetales y unos antinauseas.

Preferentemente, el principio activo es una sustancia anti-infecciosa, seleccionada de entre los macrólidos.

Entre estos últimos, se pueden citar en particular la eritromicina y sus derivados, y la claritromicina.

Según la invención, los recubrimientos (1) y (3) son unos recubrimientos funcionales, que tienen como objetivo conferir una propiedad de liberación del principio activo, o bien inmediata, o bien prolongada, o bien diferida; están constituidos por unos polímeros conocidos habitualmente por el experto en la materia para conferir dichas propiedades, eventualmente asociados a un compuesto ceroso. Se pueden citar en particular como polímeros de liberación diferida: los polimetacrilatos, en particular los comercializados bajo el nombre de Eudragit[®]L, Eudragit[®]S y Eudragit[®]FS30D, el acetofalato de celulosa y el acetato de celulosa; como polímeros de liberación prolongada: los polimetacrilatos, en particular los comercializados bajo el nombre de Eudragit[®]NE, Eudragit[®]RS y Eudragit[®]RL, la etilcelulosa, el polivinilacetato, el polivinilalcohol y sus copolímeros; y como polímeros de liberación inmediata: los polimetacrilatos, en particular los comercializados bajo el nombre de Eudragit[®]E.

Los compuestos cerosos utilizados se pueden seleccionar, en particular, de entre el grupo constituido por: las ceras,

las ceras Novata[®], los gelucires y supocires, los macrogol glicéricos, los ácidos grasos (ácido esteárico), los ésteres de ácidos grasos, el monoestearato de glicerol Précirol[®], Compritol[®].

Entre estos compuestos cerosos, se utilizarán ventajosamente los compuestos cerosos hidrófobos y aún más ventajosamente unos compuestos cerosos hidrófobos que presentan un bajo HLB (balance hidrófilo-lipófilo) y que poseen un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferentemente entre 37 y 43°C. Se pueden citar, a título no limitativo, los compuestos cerosos comercializados bajo los nombres de Gélucire[®] 43/01 y de Novata[®] AB.

Estos compuestos cerosos pueden estar asociados a un monoestearato de glicerol (GMS).

Así, en el caso en el que se desee una liberación inmediata, se puede utilizar como recubrimientos funcionales (1) y (3), un recubrimiento constituido ventajosamente por una mezcla de Eudragit[®] E100 y eventualmente por unos compuestos cerosos hidrófobos que presentan un bajo HLB (balance hidrófilo-lipófilo) y que poseen un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferentemente entre 37 y 43°C en presencia de lubricantes. Se pueden citar, a título no limitativo, Gélucire[®] 43/01 y Novata[®] AB, eventualmente asociados a un monoestearato de glicerol (GMS).

En el caso en el que se desee una liberación diferida, se puede utilizar como recubrimientos funcionales (1) y (3), un recubrimiento a base de una dispersión acuosa o de una solución orgánica de Eudragit[®] L en presencia de plastificantes hidrófobos y de lubricantes.

En el caso en el que se desee una liberación modificada, los recubrimientos funcionales (1) y (3) pueden ser a base de una dispersión acuosa o de una solución orgánica de etilcelulosa o de Eudragit[®] RL o RS o un recubrimiento a base de una solución orgánica de estos polímeros o de Eudragit[®] S en presencia o no de compuestos cerosos y/o de agentes de lubricación, de plastificantes y de lubricantes.

El porcentaje de recubrimiento para el recubrimiento (1) (calculado en porcentaje (p/p) de materia seca aplicada sobre el sustrato de partida) está ventajosamente comprendido entre el 5 y el 100% y preferentemente entre el 30 y el 60%.

El recubrimiento hidrófobo (2) tiene como objetivo aumentar la estabilidad del grano en suspensión. Esta constituido a base de una solución de compuestos cerosos en un disolvente, y comprende eventualmente un agente de lubricación como por ejemplo talco, sílice coloidal hidrófoba o monoestearato de glicerol (GMS). El porcentaje de recubrimiento para este segundo recubrimiento (calculado en porcentaje (p/p) de materia seca aplicada sobre el sustrato inicial) está comprendido ventajosamente entre el 5 y el 100% y preferentemente entre el 20 y el 80%.

Así, este recubrimiento hidrófobo (2) comprende de manera ventajosa un compuesto ceroso o una asociación de compuestos cerosos hidrófobos de bajo HLB y que posee un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferentemente 37 y 43°C en un disolvente. Se pueden citar en particular Gélucire[®] 43/01, Gélucire[®] 53/01, Novata[®] AB, el monoestearato de glicerol y sus mezclas.

El recubrimiento funcional polimérico (3) que tiene unas funciones de liberación complementarias a las del recubrimiento (1) es o bien idéntico, o bien análogo a dicho recubrimiento (1), pero presenta las mismas propiedades frente a la liberación del principio activo y condiciona el medio de suspensión. El porcentaje de recubrimiento a nivel de este recubrimiento (3) (calculado en porcentaje (p/p) de materia seca aplicada sobre el sustrato inicial) está comprendido ventajosamente entre el 5 y el 200% y preferentemente entre el 80 y el 160%.

En la hipótesis en la que el recubrimiento (3) posea un sabor pronunciado debido a los excipientes que comprende, entonces se aplica un sobrerrecubrimiento a base de Eudragit[®] RL30D y RS30D o de sus mezclas, en presencia de plastificantes y de lubricantes. El porcentaje de recubrimiento a este nivel estará comprendido ventajosamente entre el 0 y el 15% y preferentemente entre 0 y 15%.

Los agentes de lubricación (agentes lubricantes) se seleccionan ventajosamente de entre el grupo que comprende el talco, la sílice hidrófoba coloidal y el monoestearato de glicerol.

Los plastificantes se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el dibutylsebacato, el trietilcitrate, el dietilftalato, el acetiltriethylcitrate, el acetiltributylcitrate, el monoestearato de glicerol (GMS) y el Myvacet[®].

Los gránulos y los granulados recubiertos de la invención se preparan según un procedimiento que comprende la realización del núcleo o soporte e incluye eventualmente una etapa complementaria de montaje.

El procedimiento puede comprender ventajosamente las etapas siguientes:

- aplicación del principio activo solubilizado sobre el soporte, en presencia de compuestos cerosos preferentemente hidrófobos y/o de polímeros, y de por lo menos un agente de lubricación en un disolvente o una mezcla de disolventes,

- aplicación de un primer recubrimiento, recubrimiento funcional polimérico (1) y eventualmente de compuestos cerosos, permitiendo dicho recubrimiento una liberación inmediata, diferida o prolongada,
- aplicación de un segundo recubrimiento, recubrimiento hidrófobo (2) que contiene por lo menos un compuesto ceroso o una asociación de compuestos cerosos,
- aplicación de un tercer recubrimiento, recubrimiento funcional polimérico (3) y eventualmente de compuestos cerosos, pudiendo dicho recubrimiento tener una estructura diferente de la del recubrimiento (1), pero que presenta una función de liberación complementaria, y eventualmente
- secado de los gránulos o de los granulados así obtenidos.

Los disolventes de recubrimiento son los utilizados habitualmente por el experto en la materia. Se pueden citar, a título de ejemplo, el agua, el cloruro de metileno, el etanol, el isopropanol y sus mezclas.

Este procedimiento se realiza en lecho de aire fluidizado o mediante cualquier otro procedimiento industrial similar conocido por el experto en la materia.

La operación de secado puede ser realizada así en lecho de aire fluidizado, en secador rotativo al vacío o mediante cualquier técnica equivalente que permita eliminar los disolventes residuales.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, el procedimiento comprende además la aplicación de capas suplementarias idénticas a las capas (1) y (3), y esencialmente la aplicación de un sobrerrecubrimiento que prevé enmascarar el sabor de los componentes del recubrimiento anterior.

Los gránulos y los granulados recubiertos según la invención pueden ser utilizados dentro de cualquier formulación galénica adecuada que permita una reconstitución inmediata en medio líquido. Se puede utilizar en particular para preparar unos jarabes secos, unos comprimidos, unas bolsitas y unas suspensiones. Entre estas últimas, se seleccionarán ventajosamente las suspensiones secas reconstituibles, es decir unos polvos envasados en frascos multidosis que pueden ser reconstituídos antes del uso como suspensión en un líquido, tal como el agua.

Los polvos reconstituibles preparados a partir de los gránulos y de los granulados según la invención son estables al almacenamiento y las suspensiones, una vez reconstituídas en el frasco multidosis, presentan un sabor enmascarado durante toda la duración del tratamiento o bien, en el caso en el que el tratamiento necesita varios frascos, durante toda la duración de utilización del frasco. En todos los casos, la suspensión reconstituída es estable durante por lo menos 24 horas. Estas suspensiones presentan además una biodisponibilidad suficiente y son particularmente útiles en pediatría y en geriatría.

La invención tiene asimismo por objeto una suspensión seca reconstituible que contiene unos gránulos o unos granulados según la invención.

En esta formulación, es el grano activo el que confiere a la suspensión las propiedades de enmascaramiento del sabor y de liberación.

Esta suspensión seca reconstituible contiene además unos excipientes que confieren a la formulación reconstituída, unas características organolépticas particulares y, por otro lado, una estabilidad microbiológica.

Estos excipientes se seleccionan de entre los utilizados habitualmente por el experto en la materia para realizar estas formulaciones. Se pueden citar entre estos excipientes los edulcorantes, los colorantes, los agentes que confieren viscosidad o los espesantes, los agentes moduladores del pH, los agentes conservantes (antimicrobianos o fúngicos), unos agentes tensioactivos, unos antioxidantes.

Esta suspensión se puede obtener de varias maneras:

- por adición simple en el grano activo de los excipientes en forma de mezcla de polvo,
- por adición en el grano activo de un granulado seco de excipientes. En este caso, los excipientes son unos granulados obtenidos preferentemente por granulación húmeda;
- por adición en el grano activo de los excipientes montados sobre el grano activo mediante un procedimiento de recubrimiento realizado ventajosamente en lecho de aire fluidizado.

Asimismo, la invención tiene también por objeto una mezcla seca que comprende unos gránulos o unos granulados según la presente invención, asociados a cualquier excipiente apropiado para tener una suspensión seca reconstituible en medio líquido, entre los cuales por lo menos uno es un agente espesante, uno es un agente conservante y uno es un agente modulador del pH.

A título de espesante, se pueden citar todos los espesantes conocidos por el experto en la materia, en particular los seleccionados de entre el grupo que comprende la gomas como el xantano, el guar y la goma adragante, el silicato de magnesio y sus asociaciones, el alginato de sodio, el alginato de propilenglicol, los compuestos celulósicos tales como la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, los carbómeros, la gelatina, los poloxámeros, o las asociaciones de estos compuestos y los carragenanos.

A título de agente ajustador del pH, se pueden citar ventajosamente los seleccionados de entre el grupo que comprende el ácido cítrico, la sosa, el citrato de sodio, el citrato trisódico o cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que tiene la capacidad de tamponar una solución acuosa.

A título de agente conservante, se pueden citar los seleccionados de entre el grupo que comprende el sorbato de potasio o de sodio, el benzoato de sodio, la azorrubina, el bronopol, el ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA), los p-hidroxibenzoato (parabenos) de metilo, de etilo, de propilo y de butilo, así como sus sales, utilizadas solas o en mezcla, el ácido propiónico, los sulfitos y el cresol.

La suspensión puede contener además uno o varios edulcorante(s), tales como las sales de sacarina y/o el acesulfamo de potasio, o cualquier otro edulcorante conocido por el experto en la materia, tal como el aspartamo, la sacarosa y sus derivados, la trehalosa, el glicirricinato de sodio o sus mezclas, un agente opacificante como Opadry® OYB, o los óxidos de titanio y unos agentes de captura de los productos tales como las ciclodextrinas, cuyas cantidades se adaptarán en función del tamaño de la molécula y de la función a aislar.

La suspensión puede contener también una o varias composición(es) aromática(s) y un agente de carga, en particular unos polioles, por ejemplo el sorbitol (Neosorb®), el xilitol y el lactitol.

El grano de excipiente se puede obtener mediante un procedimiento de granulación húmeda o cualquier otro procedimiento industrial similar conocido por el experto en la materia. Se puede obtener en particular mediante la realización de una solución hidro-alcanólica de los edulcorantes y/o de los conservantes, que servirá de líquido de humidificación a una mezcla de agente de carga tal como el sorbitol, de agente espesante, de agente opacificante, de agente ajustador del pH, eventualmente unas composiciones aromáticas, teniendo el agente de carga la función de crear una masa suficiente para la granulación. También podrá ser utilizado cualquier otro excipiente que cumpla la misma función.

Otra alternativa consiste en montar los excipientes sobre el grano activo mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia, en particular en lecho de aire fluidizado.

En el momento de la primera toma del medicamento, la suspensión se prepara mediante la adición de una cantidad de agua definida (por ejemplo en volumen, o por una marca de calibración en el frasco), directamente en el frasco que contiene la mezcla seca final.

Los granos excipientes así preparados permiten una reconstitución rápida de la suspensión, que sólo necesita una agitación manual dándole la vuelta para homogeneizar la preparación; además, la suspensión obtenida presenta una buena estabilidad bacteriológica y una estabilidad del enmascaramiento superior a 7 días, e independiente del pH de la suspensión. Es particularmente útil en pediatría y en geriatría.

El pH de la suspensión se ajusta según las propiedades del gránulo o del granulado recubierto a asociar. En el caso en el que se desee una liberación inmediata, el pH de la suspensión estará comprendido entre 5,5 y 10, preferentemente entre 8,5 y 10. En el caso de una liberación diferida, el pH de la suspensión estará comprendido entre 3 y 7, preferentemente entre 4 y 5.

Gracias a la presencia de los agentes cerosos, se mejora la estabilidad del enmascaramiento de las suspensiones. Los agentes cerosos permiten además disminuir la cantidad de polímeros utilizados para el recubrimiento, y por lo tanto la toxicidad inducida por dichos polímeros.

La invención y las ventajas que se derivan de ella, destacarán mejor en los ejemplos de realización siguientes.

Ejemplo 1: Suspensión de claritromicina (CHL 13.05) de liberación inmediata

1.1. Preparación del granulado activo: al tener la CHL 13.05 utilizada una granulometría fina, se realizará una granulación seguida de un montaje.

• Etapa 0: se realizó una mezcla de polvos y se colocó en la cuba de lecho de aire fluidizado:

CHL 13.05	71,4%
Aérosil®R972:	7,1%
Talco M 10:	21,5%

• Etapa 1a: granulación

Se pulveriza una solución a base de Gélucire® 43/01 - Aérosil® R 972 (81%-19%) en el cloruro de metileno sobre la mezcla de polvos.

La concentración en seco en el cloruro de metileno es igual al 10% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual a 37,5% en peso.

• Etapa 1b: montaje

Se pulveriza sobre el granulado obtenido en la etapa 1a una solución a base de CHL 13.05 - Gélucire® 43/01 - Talco M 10 (51,7%-34,5%-13,8%) en una mezcla de cloruro de metileno - etanol (77,9%-22,1% en peso).

La concentración en seco en el cloruro de metileno - etanol es igual al 11,9% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 100% en peso.

• Etapa 2: recubrimiento (1) = recubrimiento funcional polimérico

Se pulveriza una solución a base de Eudragit® E 100 - Gélucire® 43/01 - Talco M (10/1) (51,4%-5,7%-42,9%) en una mezcla cloruro de metileno/agua (10/1) sobre el granulado obtenido en la etapa 1b.

La concentración en seco en el cloruro de metileno es igual al 12,9% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 52,5% en peso.

• Etapa 3: recubrimiento (2) = recubrimiento hidrófobo

Se pulveriza sobre el granulado obtenido en la etapa 2 una solución a base de Gélucire® 43/01 - Talco M 10 (57,1%-42,9%) en el cloruro de metileno.

La concentración en seco en el cloruro de metileno es igual al 18,2% y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 35% en peso.

• Etapa 4: recubrimiento (3) = recubrimiento funcional polimérico

Se pulveriza una solución a base de Eudragit® E 100 - Gélucire® 43/01 - Talco M (10/1) (45,7%-11,4%-42,9%) en una mezcla de cloruro de metileno/agua (10/1) sobre el granulado obtenido en la etapa 3.

La concentración en seco en la mezcla cloruro de metileno/agua es igual al 12,9% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 105% en peso.

1.2. Preparación del grano para suspensión

Excipiente	Cantidad (g)
Sorbitol (Néosorb® P100T)	400
Carragenano (Viscarin® GP 209)	48,7
Composición aromática	24,9
Ácido cítrico	0,7
Opadry® OYB	48,7
Solución humectante	
Sacarinato de sodio	4,2
Parabenos totales (Nipasept® de sodio)	14
Acesulfamo de potasio	1,0
Agua purificada	35,1
Etanol 96 BG	35,1

1.3. Distribución y reconstitución de la suspensión.

Se introduce el 30% de granos de excipientes y el 70% de granos activos en el envase final (mediante mezcla y después simple alimentación o doble alimentación sin mezcla previa). El frasco se rellena en función de la dosis de CHL 13.05 escogida para el tratamiento. En el momento de la utilización, se completa hasta el nivel con agua mineral. La suspensión reconstituída es estable durante por lo menos 7 días.

Ejemplo 2: Suspensión de claritromicina (CHL 13.05) de liberación diferida (suspensión entérica)**2.1. Preparación del grano activo:**

• Etapa 1: las etapas de constitución del grano son análogas a las del ejemplo anterior.

• Etapa 2: recubrimiento (1) = recubrimiento funcional polimérico

Se pulveriza una solución a base de Eudragit® L30D (extracto seco) - Myvacet 9,45 - Talco M 10 (77%-11,5%-11,5%) diluida en agua purificada sobre el granulado obtenido en la etapa 1.

La concentración en seco en el agua total es igual al 32,6% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 39% en seco.

• Etapa 3: recubrimiento (2) = recubrimiento hidrófobo

Se pulveriza una solución a base de Gélucire® 43/01 - Talco M 10 (57,1%-42,9%) en el cloruro de metileno sobre el granulado obtenido en la etapa 2.

La concentración en seco en el cloruro de metileno es igual al 19,4% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 35% en peso.

• Etapa 4: recubrimiento (3) = recubrimiento funcional polimérico

Se pulveriza una solución a base de Eudragit® L30D (extracto seco) - Myvacet 9,45 - Talco M 10 (71,4%-10,7%-17,9%) diluido en agua purificada sobre el granulado obtenido en la etapa 3.

La concentración en seco en el agua total es igual al 34,5% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 154% en peso.

• Etapa 5: sobrerrecubrimiento

Se pulveriza una solución a base de Eudragit® S100 - Myvacet 9,45 - Talco M 10 (83,3%-8,3%-8,3%) en el etanol sobre el granulado obtenido en la etapa 4.

La concentración en seco en etanol es igual al 9,8% en peso y la relación pulverizado seco/sustrato es igual al 0,6% en peso.

2.2. Preparación del grano para suspensión:

La fórmula es la siguiente:

Excipiente	Cantidad (g)
Sorbitol Néosorb® P100T	400
Carragenano Viscarin® GP 209	49,1
Composición aromática	25,1
Ácido cítrico	14,5
Opadry® OYB	49,1
Solución humectante	
Sacarinato de sodio	4,3
Parabenos totales (Nipasept® sodium)	10,5
Acesulfamo de potasio	1,1
Agua purificada	35,1
Etanol 96 BG	35,1

2.3. Distribución y reconstitución de la suspensión:

La mezcla está constituida por el 75% de granos de excipientes y por el 25% de granos activos, y se trata como en el ejemplo anterior.

Ejemplo 3: Ensayos de solubilidad y de estabilidad

La estabilidad de los granulados preparados según las modalidades de los ejemplos 1 y 2, se evalúa en términos de productos de degradación, cinética de disolución, sabor y disolventes residuales.

La estabilidad de las suspensiones obtenidas a partir de los granulados preparados según las modalidades de los ejemplos 1 y 2, se evalúa en términos de pH, de enmascaramiento del sabor y de ensayo del principio activo liberado.

5 Los resultados se reúnen en la tabla siguiente:

	Ejemplo 2	Ejemplo 1
Granulación		
D ₁₀ (μm)	25	
D ₅₀ (μm)	80	
D ₉₀ (μm)	185	
Montaje		
D ₁₀ (μm)	70	
D ₅₀ (μm)	160	
D ₉₀ (μm)	290	
Recubrimiento funcional polimérico (1)		
D ₁₀ (μm)	100	110
D ₅₀ (μm)	195	240
D ₉₀ (μm)	330	400
Recubrimiento hidrófobo (2)		
D ₁₀ (μm)	140	160
D ₅₀ (μm)	240	320
D ₉₀ (μm)	380	600
Recubrimiento funcional polimérico (3)		
D ₁₀ (μm)	220	260
D ₅₀ (μm)	330	470
D ₉₀ (μm)	550	710
Disolución:		
- HCl (2 h)	0%	NP
- pH 6,8 (1 h)	43,9%	93,9%
- pH 6,8 (2 h)	63,2%	NP
Disolventes residuales antes del secado:		
- Etanol	347 ppm	355 ppm
- CH ₂ Cl ₂	9 ppm	1065 ppm
- Agua	1,5%	NP
Estudios de estabilidad		
Suspensión seca reconstituible		
Estabilidad: 25°C/60% RH	Por lo menos 2 meses	Por lo menos 2 meses
Estabilidad: 30°C/60% RH	Por lo menos 2 meses	Por lo menos 2 meses
Suspensión reconstituída		
Reconstitución a temperatura ambiente	Estable durante 14 días	Estable durante 14 días

Se desprende de la tabla anterior que:

- 10
- las dos formulaciones son estables en el tiempo,
 - el enmascaramiento del sabor es duradero, y
 - los perfiles de disolución son satisfactorios.

REIVINDICACIONES

1. Gránulos y granulados recubiertos caracterizados por que comprenden:

- 5 - un núcleo que contiene por lo menos un principio activo seleccionado de entre los anti-infecciosos, eventualmente asociado a por lo menos un compuesto ceroso y eventualmente a por lo menos un polímero y/o a por lo menos un agente ligante, y
- 10 - por lo menos tres capas de recubrimiento sucesivas partiendo del núcleo:
 - un recubrimiento funcional polimérico (1) que contiene eventualmente un compuesto ceroso, que permite una liberación inmediata, diferida o prolongada,
 - un recubrimiento hidrófobo (2) que contiene por lo menos un compuesto ceroso, y
 - 15 • un recubrimiento funcional polimérico (3) que contiene eventualmente un compuesto ceroso, que puede tener una estructura diferente de la del recubrimiento (1), pero que tiene una función de liberación complementaria y condiciona el medio de suspensión.
- 20 2. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 1, caracterizados por que los porcentajes de recubrimiento están comprendidos respectivamente, entre el 5 y el 100%, y preferentemente entre el 30 y el 50% para el recubrimiento (1), entre el 5 y el 100%, preferentemente entre el 10 y el 30%, para el recubrimiento (2) y entre el 5 y el 200%, preferentemente entre el 80 y el 160% para el recubrimiento (3).
- 25 3. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el núcleo es un sustrato neutro en el que el principio activo está aplicado en capa.
- 30 4. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el núcleo es el principio activo en sí mismo, en forma de cristal esférico o no.
- 35 5. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el núcleo es un granulado a base de principio activo, obtenido por granulación.
6. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que además del principio activo, el núcleo contiene diversos agentes.
7. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que el núcleo contiene hasta el 100% de principio activo, preferentemente entre el 30 y el 85%.
- 40 8. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 1, caracterizados por que la distribución de tamaño del núcleo presenta una media comprendida entre 100 y 500 µm.
9. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 3, caracterizados por que la distribución de tamaño del núcleo presenta una media comprendida entre 400 y 500 µm.
- 45 10. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizados por que la distribución de tamaño del núcleo presenta una media entre 100 y 250 µm.
- 50 11. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados por que la sustancia anti-infecciosa se selecciona de entre los macrólidos.
12. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 11, caracterizados por que el macrólido se selecciona de entre la eritromicina y sus derivados, y la claritromicina.
- 55 13. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por que los polímeros que confieren unas propiedades de liberación diferida se seleccionan de entre el grupo que comprende los polimetacrilatos, el acetofalato de celulosa y el acetato de celulosa.
- 60 14. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 13, caracterizados por que el polimetacrilato se selecciona de entre Eudragit®L, Eudragit®S, Eudragit® FS30D y sus mezclas.
15. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por que los polímeros que confieren unas propiedades de liberación prolongada se seleccionan de entre el grupo que comprende los polimetacrilatos, la etilcelulosa, el polivinilacetato, el polivinilalcohol y sus copolímeros.
- 65 16. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 15, caracterizados por que el polimetacrilato se

selecciona de entre Eudragit® NE, Eudragit® RS, Eudragit® RL y sus mezclas.

17. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por que el polímero que confiere unas propiedades de liberación inmediata es un polimetacrilato, ventajosamente Eudragit® E.

18. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizados por que los compuestos cerosos se seleccionan de entre el grupo que comprende: las ceras, las ceras Novata®, los gelucires y suppcires, los macrogol glicéricos, los ácidos de alcohol graso, los ésteres de alcohol graso, el monoestearato de glicerol, Précirol® y Compritol®.

19. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 18, caracterizados por que los compuestos cerosos son unos agentes cerosos hidrófobos que presentan un bajo HLB (balance hidrófilo-lipófilo) y que poseen un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferentemente 37 y 43°C.

20. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 19, caracterizados por que los compuestos cerosos están asociados a un monoestearato de glicerol.

21. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 20, caracterizados por que los compuestos cerosos son Gélucire® 43/01 y/o Novata® AB, eventualmente asociados a un monoestearato de glicerol.

22. Gránulos y granulados recubiertos y de liberación inmediata según la reivindicación 1, caracterizados por que los recubrimientos funcionales poliméricos (1) y (3) están constituidos por una mezcla de Eudragit® E100 y por compuestos cerosos hidrófobos que presentan un bajo HLB (balance hidrófilo-lipófilo) y que poseen un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferentemente 37 y 43°C, en presencia de lubricantes.

23. Gránulos y granulados recubiertos según la reivindicación 22, caracterizados por que los agentes cerosos son Gélucire® 43/01 y/o Novata® AB, eventualmente asociados a un monoestearato de glicerol.

24. Gránulos y granulados recubiertos y de liberación diferida según la reivindicación 1, caracterizados por que los recubrimientos funcionales (1) y (3) son a base de una dispersión acuosa o de una solución orgánica de Eudragit® L en presencia de plastificantes hidrófobos y de lubricantes.

25. Gránulos y granulados recubiertos y de liberación modificada según la reivindicación 1, caracterizados por que los recubrimientos funcionales (1) y (3) son a base de una dispersión acuosa o de una solución orgánica de etilcelulosa o de Eudragit® RL o RS o a base de una solución orgánica de estos polímeros o de Eudragit® S, en presencia o no de compuestos cerosos y/o de agentes de lubricación, de plastificantes y de lubricantes.

26. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizados por que los disolventes de recubrimiento se seleccionan de entre el grupo que comprende el agua, el cloruro de metileno, el etanol, el isopropanol y sus mezclas.

27. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizados por que los agentes de lubricación se seleccionan de entre el grupo que comprende el talco, la sílice hidrófoba coloidal y el monoestearato de glicerol.

28. Gránulos y granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizados por que los plastificantes se seleccionan de entre el grupo que comprende el dibutylsebacato, el trietilcitrato, el dietilftalato, el acetiltriethylcitrato, el acetiltributylcitrato, el monoestearato de glicerol y el Myvacet®.

29. Utilización de los gránulos y de los granulados recubiertos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el seno de cualquier formulación galénica adecuada que permita una reconstitución inmediata en medio líquido.

30. Utilización según la reivindicación 29, caracterizada por que la formulación galénica es una suspensión seca reconstituible.

31. Mezcla seca caracterizada por que contiene unos gránulos y unos granulados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, asociados a cualquier excipiente apropiado para tener una suspensión seca reconstituible en medio líquido de entre los cuales por lo menos uno es un agente espesante, uno es un agente conservante y uno es un agente modulador de pH.

32. Suspensión seca reconstituible caracterizada por que contiene unos gránulos y unos granulados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

33. Suspensión caracterizada por que se obtiene mediante la adición de una cantidad de agua definida a partir de una suspensión seca reconstituible según la reivindicación 32.

34. Suspensión de liberación inmediata según la reivindicación 33, caracterizada por que el pH está comprendido entre 5,5 y 10, preferentemente entre 8,5 y 10.

5 35. Suspensión de liberación diferida según la reivindicación 33, caracterizada por que el pH está comprendido entre 3 y 7, preferentemente entre 4 y 5.

36. Procedimiento de preparación de gránulos y de granulados recubiertos según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende la realización del núcleo o soporte e incluye eventualmente una etapa suplementaria de montaje.

10 37. Procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- aplicación del principio activo solubilizado sobre el soporte, en presencia de compuestos cerosos preferentemente hidrófobos y/o de polímeros, y de por lo menos un agente de lubricación en un disolvente o una mezcla de disolventes,
- 15 - aplicación de un primer recubrimiento, recubrimiento funcional polimérico (1) y eventualmente de compuestos cerosos, permitiendo dicho recubrimiento una liberación inmediata, diferida o prolongada,
- 20 - aplicación de un segundo recubrimiento, recubrimiento hidrófobo (2) que contiene por lo menos un compuesto ceroso o una asociación de compuestos cerosos,
- aplicación de un tercer recubrimiento, recubrimiento funcional polimérico (3) y eventualmente de compuestos cerosos, pudiendo dicho recubrimiento tener una estructura diferente de la del recubrimiento (1), pero que presenta una función de liberación complementaria, y eventualmente
- 25 - secado de los granulados.