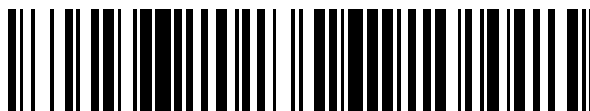


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 478**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009** **E 09762044 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 2303241**

54 Título: **Proceso de fabricación de formas de dosificación de retención gástrica**

30 Prioridad:

09.06.2008 EP 08290529

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

26.02.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE (100.0%)
58 Boulevard Charles Livon
13284 Marseille Cedex 07, FR

72 Inventor/es:

PRINDERRE, PASCAL y
SAUZET, CRISTOPHE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 478 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).

Proceso de fabricación de formas de dosificación de retención gástrica**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que se retienen en el estómago o en el tracto gastrointestinal superior para una administración controlada de un fármaco. La presente invención también proporciona métodos de preparación, así como métodos de uso de estas formas de dosificación en tratamientos terapéuticos.

Antecedentes de la invención

Los agentes terapéuticos ven su eficacia íntimamente relacionada con su método de administración. Cuando se toma oralmente, un fármaco interactúa con los sitios de absorción específicos ubicados en diferentes partes de todo el tracto gastrointestinal (GI), lo que se traduce en que ciertos agentes solo son absorbidos en el estómago, el intestino superior o inferior. Por lo tanto, dado que los fármacos no se absorben de manera uniforme a lo largo de todo el tracto GI, la velocidad de absorción puede no ser constante, y no permite un tratamiento más eficaz. Esto se puede mejorar significativamente cuando el método de administración proporciona una administración controlada del principio activo solo hacia los sitios implicados.

Por ejemplo, puede ser importante prolongar el tiempo de residencia específicamente en el estómago en el caso de los fármacos que solo son localmente activos, tales como los antiácidos; que tienen una franja de absorción en el estómago o en el intestino superior, tales como L-Dopa o riboflavina; que son inestables en el medio intestinal o del colon, tales como captopril; o que presentan una baja solubilidad a valores altos de pH, tales como diazepam o verapamil. Esto también puede ser importante en los tratamientos de microorganismos que colonizan el estómago, ya que los tres factores principales que reducen la administración luminal de fármacos a los mismos son el vaciado gástrico, la acidez gástrica y la capa de mucosidad epitelial. Dichas formas también se pueden usar para liberar un biomarcador con el fin de controlar e identificar las condiciones gástricas.

Aunque las formas de liberación inmediata existentes tienen la desventaja de la administración repetida de un medicamento, así como fluctuaciones en los niveles de fármaco en plasma, los sistemas de administración controlada de fármacos se han desarrollado de manera significativa.

Permiten la administración de un agente terapéutico de manera que el nivel del fármaco se mantenga en una determinada franja, siempre y cuando la forma continúe administrando el fármaco a una velocidad constante. Además, aparte de reducir la frecuencia de administración requerida o de mantener niveles en sangre seguros, hay otros beneficios asociados con la ingesta de formas de liberación controlada tales como la reducción de la gravedad de los efectos secundarios.

Ya se ha desvelado una gran variedad de formas de liberación controlada, como se resume en "Gastroretentive drug delivery systems", de Alexander Streubel, Juergen Siepmann & Roland Bodmeier, *Expert Opin. Drug Deliv.* (2006) 3(2):217-233, o en "Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter Pylori", *J. Control. Rel.*, 111 (2006) 1-18 de Bardonnet *et al.* Se basan en diferentes modos de funcionamiento y, por consiguiente, se han nombrados de diversas maneras, por ejemplo, como sistemas de disolución controlada, sistemas de difusión controlada, resinas de intercambio iónico, sistemas osmóticamente controlados, sistemas de matriz erosionable, formulaciones independientes del pH, formas bioadhesivas, sistemas de baja densidad, formas de hinchamiento y similares.

En particular, los sistemas de baja densidad flotan cuando entran en contacto con los jugos gástricos, y permiten un tiempo de residencia prolongado en el estómago mediante la prevención de la evacuación prematura a través del píloro. Por lo general, son de materiales biodegradables que se desintegran después de un determinado período de tiempo, y la forma residual se evacua finalmente del estómago. Las propiedades de flotación de los sistemas de administración de fármacos se pueden basar en varios principios, incluyendo la baja densidad inherente, la baja densidad debida al hinchamiento o a la generación de gas.

Los sistemas de hinchamiento, por ejemplo, no solo ven su tamaño aumentado por encima del diámetro del píloro como consecuencia del despliegue de formas geométricas complejas o la expansión de excipientes hinchables, sino que también ven su densidad reducida para proporcionar propiedades de flotación. Para los sistemas de generación de gases, la baja densidad se obtiene de la formación de dióxido de carbono dentro del dispositivo tras el contacto con los fluidos corporales. Algunas de estas formas de dosificación ya existen y, por lo general, asocian ambos fenómenos de hinchamiento y de generación de gases. En la actualidad, algunos de ellos se están ensayando clínicamente tales como Cipro XR[®], Xatral[®] OD, o ya han recibido la aprobación de una Administración Reguladora de Fármacos, tales como Glumetza[®] o Proquin XR[®]. No obstante, tienen la desventaja de no flotar directamente después de la administración, ya que los sistemas requieren un tiempo para alcanzar el tamaño deseado, e incluso más cuando se trata de una forma efervescente debido al proceso de generación de gases.

Más ventajosamente, en los sistemas de baja densidad inherente, las propiedades de flotación se proporcionan desde el principio y la deglución, lo que permite una ausencia sustancial de demora. En general, se proporcionan mediante el atrapamiento de aire, la incorporación de materiales de baja densidad, con polvos de espuma, o combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, Desai y Bolton en el documento US 4.814.179 desarrollaron un comprimido de gel de agar moldeado con aceite y aire, que sustituyó el agua evaporada tras el secado. El proceso de fabricación implica las etapas de formar una emulsión a partir de una composición oleosa del principio activo y una solución acuosa de gel de agar. La emulsión se vierte en un molde y, posteriormente, se seca.

Krögel y Bodmeier propusieron, en "Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder", *J. Control. Release* (1999) 61:43-50, un dispositivo de flotación que consistía en un cilindro hueco de polipropileno impermeable que contenía dos comprimidos de matriz de fármaco, cerrando cada uno de ellos un extremo del cilindro, creándose así un espacio lleno de aire entre medias, que dio lugar a un sistema de baja densidad.

Más recientemente, los desarrollos condujeron a sistemas de una sola unidad y multiparticulados que contienen polvo de espuma de polipropileno altamente porosa y polímeros formadores de matriz, que se dice que proporcionan un excelente comportamiento de flotación *in vitro*, de baja densidad, y un amplio espectro de patrones de liberación. Véase, por ejemplo, el documento WO 89/06956, que desvela un fármaco de flotación en el que un elemento estructural poroso, tal como una espuma o un cuerpo hueco, se coloca dentro de una matriz, y, opcionalmente, se comprime en una forma de dosificación de comprimido. Véase también Streubel, Siepmann y Bodmeier, "Floating matrix tablets based on low density foam powder", *Eur. J. Pharm. Sci.* (2003) 18:37-45, o *Int. J. Pharm.* (2002) 241:279-292, que proporciona ejemplos de dichos polímeros formadores de matriz: hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilatos, alginatos de sodio, almidón de maíz, carragenano, goma guar, goma árabe, Eudragit®RS, etilcelulosa o polimetilmetacrilato.

Lannucelli *et al.* desvelaron otro sistema de administración de fármacos de retención gástrica de múltiples unidades que contiene compartimientos de aire, en el que cada unidad individual consiste en un núcleo de alginato de calcio, separado por un compartimiento de aire formado durante una etapa de secado, a partir de una membrana de alginato de calcio o de alginato de calcio/alcohol polivinílico. Se dice que muestra un buen comportamiento de flotación tanto *in vitro* como *in vivo*, y que se observaron patrones de liberación de fármacos adecuados al cargar tanto el núcleo como las membranas con una dispersión sólida de fármaco/polivinilpirrolidona.

Por último, se desarrollaron algunas otras formulaciones de perlas que contienen compartimiento de aire mediante la incorporación de espacios huecos rellenos de burbujas de aire y de aire dentro del sistema. Estos son desvelados por Bulgarelli *et al.*, en "Effect of matrix composition and process conditions on casein-gelatin beads floating properties", *Int. J. Pharm.* (2000) 198:157-165, y por Talukder y Fassihi, "Gastroretentive delivery systems: hollow beads", *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2004) 30:405-412. No obstante, las propiedades de flotación dependen del estado de llenado del estómago.

La mayoría de las composiciones anteriores incorporan aire en la forma de dosificación a través de un vehículo específico, por ejemplo, un producto de espuma prefabricada (por ejemplo, espuma de polipropileno).

Aún así, las soluciones técnicas anteriores no son aplicables a cualquier tipo de principios activos, no dan cabida a cualquier tasa de carga y son difíciles de llevar a cabo.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de otra forma de liberación sostenida inherente que proporcione mejores propiedades y biodisponibilidad.

En particular, existe la necesidad de una forma que flote de inmediato en los jugos gástricos, con el fin de evitar cualquier vaciado prematuro a través del píloro, como ocurre en las formas hinchables existentes hasta que han alcanzado el tamaño apropiado. También debería permanecer más tiempo en el estómago para una liberación prolongada del fármaco, una mejor biodisponibilidad y una eficacia terapéutica optimizada del fármaco.

Además, dado que ya existen muchas tecnologías de liberación sostenida, pero solo están diseñadas para la administración de determinados principios activos, todavía existe la necesidad de proporcionar una forma de liberación sostenida que sea adecuada para la administración de diferentes fármacos y a diferentes concentraciones posibles.

Por último, teniendo en cuenta la complejidad de la tecnología de las formas existentes, todavía existe la necesidad de sistemas que se pueden fabricar fácilmente a una escala industrial.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso de fabricación de una forma de dosificación sólida oral de retención gástrica, que comprende las etapas de:

- (i) proporcionar una mezcla en polvo que comprende un polvo hidrófobo;
- (ii) sobregranular esta mezcla en polvo con una solución de granulación en una pasta sobregranulada;
- (iii) secar dicha pasta en un sólido.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un proceso en el que el principio activo se añade al polvo de partida de la etapa (i) y/o la solución de granulación de la etapa (ii), preferentemente, al polvo de partida de la etapa (i) y/o se deposita sobre el sólido obtenido en la etapa (iii).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la pasta se dispone sobre un núcleo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que se añade un aglutinante con el material de partida en la etapa (i) y/o la solución de granulación de la etapa (ii), preferentemente al polvo de partida de la etapa (i).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso que comprende además la etapa (iv) de amasado de la pasta sobregranulada de la etapa (ii) antes de la etapa (iii).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso que comprende además la etapa (V a) de moldeo de la composición resultante de la etapa (ii) o (iv), antes de la etapa de secado (iii), o la etapa (V b) de recubrimiento de la pasta resultante (ii) o (iii) sobre un núcleo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la proporción de solución con respecto al polvo en la etapa (ii) es al menos 0,2:1, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 3:1, más preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 2:1.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la solución de granulación es una solución acuosa, un disolvente orgánico, un líquido hidrófobo y preferentemente agua.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que el polvo hidrófobo comprende uno o más excipientes altamente lipófilos seleccionados del grupo que consiste en polvos espolvoreables hidrófobos y excipientes lipídicos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que el uno o más excipientes altamente lipófilos se seleccionan del grupo que consiste en talco, sílice hidrófoba, estearato de magnesio y ácido graso, preferentemente talco, ácido esteárico y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la forma de dosificación comprende:

- del 0,01 al 90 %, preferentemente del 40 al 90 % de principio activo;
- del 1 al 60 %, preferentemente del 5 al 50 % de excipiente lipófilo; y opcionalmente;
- del 1 a 20 %, preferentemente del 2 al 10 % de aglutinante.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la forma de dosificación tiene una densidad inferior a 1, preferentemente inferior a 0,9 y más preferentemente inferior a 0,8.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que la forma de dosificación tiene una porosidad del 10 al 80 % y preferentemente del 20 al 70 % del volumen de la forma.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un proceso en el que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en agentes adyuvantes para el SIDA, preparados de tratamiento del alcoholismo, agentes de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, agentes terapéuticos de la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antídotos, agentes terapéuticos de la fibrosis, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes antiinfecciosos, antimicrobianos, antineoplásicos, antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, productos biológicos, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardioprotectores, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, agentes de tratamiento de la fibrosis quística, desodorantes, agentes de diagnóstico, suplementos dietéticos, diuréticos, agonistas de los receptores de la dopamina, agentes de tratamiento de la endometriosis, enzimas, agentes terapéuticos para la disfunción eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales, agentes de tratamiento de la enfermedad de Gaucher, preparados para el tratamiento de la gota, remedio homeopático, hormonas, agentes de

tratamiento de la hipercalcemia, hipnóticos, agentes de tratamiento de la hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, resinas de intercambio iónico, agentes de tratamiento de la deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de los mastocitos, preparados para el tratamiento de la migraña, productos contra el mareo, agentes de tratamiento de la esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes de desintoxicación de narcóticos, narcóticos, análogos de nucleósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de tratamiento de la obesidad, preparados para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpaticomiméticos, aglutinantes de fosfatos, agentes para el tratamiento de la porfiria, agentes psicoterapéuticos, agentes radiopacos, psicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes de tratamiento de la anemia de células falciformes, adyuvantes para dejar de fumar, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, simpaticomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparados para el tratamiento de los temblores, agentes del tracto urinario, preparados vaginales, vasodilatadores, agentes para el tratamiento de los vértigos, agentes para la pérdida de peso, agentes de tratamiento de la enfermedad de Wilson, y mezclas de los mismos, y preferentemente se selecciona del grupo que consiste en sulfato de abacavir, abacavirsulfato/lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, artesunato, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurio, sulfato de bario, dipropionato de beclometasona, berlactona betametasona valerato, betaína, subsalicilato de bismuto, clorhidrato de bupropión, clorhidrato de bupropión SR, carbonato de calcio, carvedilol, acetato de caspofungina, carbamazepina, cefaclor, cefazolina, ceftazidima, cefuroxima, clorambucil, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio, propionato de clobetasol, cotrimoxazol, colfoscerilpalmitato, sulfato de dextroanfetamie, dioxina, dihidroxiartemisinina, doxiciclina, enalapril maleato, epoprostenol, esomeprazol de magnesio, propionato de fluticasona, furosemida, gabapentina, glitazonas, hidrotalcita hidrocloreotiazida/triamtereno, lamivudina, lamotrigina, levodopa, carbonato de litio, lomefloxacin, losartán potásico, aluminato de magnesio monohidratado melfalán, mercaptopurina, mefloquina, mesalazina, metformina, morfina, crema de mupirocina cálcica, nabumetona, naratriptán, norfloxacin, ofloxacin, omeprazol, clorhidrato de ondansetrón, ovina, nitrato de oxiconazol, clorhidrato de paroxetina, pefloxacin, piroxicam, prazodin, proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, pirimetamina, ranitidina-citrato de bismuto, clorhidrato de ranitidina, repaglinida, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de fluticasona, bicarbonato de sodio, ticarcilina disódica/clavulanato potásico estéril, simeticon, simvastatina, espironolactona, estatinas, cloruro de succinilcolina, sumatriptán, tioguanina, clorhidrato de tirofiban, clorhidrato de topotecan, tramadol, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudina o lamivudina, las sales correspondientes de los mismos, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación obtenible mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral monolítica que comprende un IFA y que tiene porosidad intrínseca y que tiene una densidad inferior a 1, preferentemente inferior a 0,9 y más preferentemente inferior a 0,8.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende un núcleo monolítico y/o al menos una capa externa que comprende un IFA, que tiene porosidad intrínseca y una densidad inferior a 1, preferentemente inferior a 0,9 y más preferentemente inferior a 0,8.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida oral monolítica en la que el núcleo monolítico y/o al menos una capa exterior tiene una porosidad del 10 al 80 %, preferentemente del 20 al 70 % del volumen de la forma.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende uno o más excipientes altamente lipófilos y, opcionalmente, otros adyuvantes.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en la que el uno o más excipientes altamente lipófilos se seleccionan del grupo que consiste en polvos espolvoreables hidrófobos y excipientes lipídicos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en la que el uno o más excipientes altamente lipófilos se seleccionan del grupo que consiste en talco, sílice hidrófoba, estearato de magnesio y ácido esteárico.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en la que el IFA está presente en una cantidad del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 90 %, preferentemente del aproximadamente 30 % al aproximadamente 80 % y más preferentemente del aproximadamente 50 % al aproximadamente 80 % de la composición total de peso.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende además uno o más excipientes hinchables, agentes generadores de gas, agentes bioadhesivos o combinaciones de los mismos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en la que los excipientes hinchables se seleccionan del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros de carboxivinilo, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, quitosanos, mananos, galactomananos, gomas de xantano, carragenanos, amilasa, ácido algínico y sales del mismo, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico/metacrílico, polianhídridos, poliaminoácidos, copolímeros de metilviniléteres/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y derivados de los mismos, etilcelulosa, metilcelulosa y derivados de celulosa en general, hidrogeles superporosos en general, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en la que los agentes generadores de gas se seleccionan del grupo que consiste en bicarbonatos sódicos, opcionalmente en combinación con ácidos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida en forma de un comprimido moldeado, un sistema de múltiples unidades o una microcápsula.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que tiene una disolución en 1.000 ml de una solución de HCl 0,1 N a pH 1,2 usando el método de tipo II de la USP de la cesta de malla 10 a 150 rpm y una plomada, de no más del 80 % después de dos horas, preferentemente de no más del 70 % después de dos horas y más preferentemente de no más del 60 % después de dos horas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa la evolución de partículas granuladas comparativamente con la adición del agente humectante y el estado sobregranulado (estado de gotita), durante un proceso de granulación.

La Figura 2 representa fotografías de un ensayo de determinación de la densidad de formas de dosificación sólidas de acuerdo con la invención.

La Figura 3 es una microfotografía ampliada de las formas de dosificación sólidas porosas n.º 1 y n.º 2, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1.

La Figura 4 muestra los perfiles de disolución de las formas n.º 1 del Ejemplo 1 en 1.000 ml de un medio de HCl 0,1 N a pH = 1,2, de acuerdo con USP II usando una plomada a 150 rpm, a una temperatura de 35 °C.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Las técnicas de granulación se usan ampliamente en la industria y, en particular, para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, dado que los componentes suelen estar disponibles en forma de polvo, existe la necesidad del procesamiento de los mismos, especialmente para su mezcla con otros excipientes sólidos. Se reconoce que la granulación mejora las propiedades de flujo de las mezclas en polvo, disminuye la formación del polvo fino resultante de su manipulación y proporciona la cohesión deseada para la compactación. La granulación en húmedo, la granulación por fusión, la granulación en lecho fluido, el mezclado en seco, la adición de aglutinante líquido o la adición de aglutinantes de alta viscosidad son algunas de estas técnicas de granulación conocidas por el experto en la materia.

Para realizar una granulación en húmedo, por ejemplo, se añaden disolventes líquidos que tienen baja viscosidad (normalmente agua) y que, posiblemente, contienen aglutinantes al polvo a granel en un lecho fluidizado o un mezclador de alta cizalla o mezclador de impulsor, de modo que las partículas sólidas puedan unirse entre sí, y formar aglomerados y gránulos.

En la Figura 1, se representa el fenómeno de granulación, que muestra la formación de puentes entre las partículas sólidas con el aumento de las cantidades de la solución de granulación, la saturación que se alcanza una vez que se han llenado los espacios vacíos entre las partículas (etapa IV) y, finalmente, el estado sobregranulado con el sistema sólido convirtiéndose en líquido. Cada etapa representa un aumento progresivo del contenido de humedad, y el mecanismo de aglomeración es un cambio gradual de una etapa trifásica (aire - líquido - sólido), en la que los gránulos están en estado pendular (I) y funicular (II), a una etapa bifásica (líquido - sólido) en la que los gránulos están en el estado capilar (III) y de gotita (IV). Por lo tanto, los parámetros de granulación están estrechamente controlados en cualquiera de las etapas de diseño y operación del proceso de fabricación, para evitar que el material se pierda irremediablemente tan pronto como alcance el punto crítico de granulación. La sobregranulación se evita cuidadosamente en la industria farmacéutica, ya que se asocia con una pérdida de material activo.

La invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los materiales sobregranulados resultantes, después de extraerse el líquido de granulación a sequedad, mostraron una ventajosa baja densidad intrínseca y una alta porosidad intrínseca.

Por lo tanto, lo que aún se considera un material de desecho puede servir de hecho en la fabricación de una forma de dosificación de liberación sostenida flotante, teniendo en cuenta su baja densidad inherente y alta porosidad abierta tras la evaporación a sequedad. Estas características ventajosas se deben a la incorporación de aire a la

masa del material a través de los fenómenos de sobregranulación (ya sea directamente en forma de aire o indirectamente a través de la evaporación del agua atrapada). Así pues, la forma de dosificación sólida final tiene mejores propiedades.

- 5 Un primer aspecto de la invención se dirige a una forma de dosificación sólida monolítica que comprende un principio activo (IFA) y que tiene tanto porosidad abierta intrínseca como baja densidad.

Los ejemplos de IFA adecuado, sin ser limitantes, pueden ser cualquiera relacionado con una o más de: agentes adyuvantes para el SIDA, preparados de tratamiento del alcoholismo, agentes de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, agentes terapéuticos de la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antidotos, agentes terapéuticos de la fibrosis, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes antiinfecciosos, antimicrobianos, antineoplásicos, antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, productos biológicos, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardioprotectores, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, agentes de tratamiento de la fibrosis quística, desodorantes, agentes de diagnóstico, suplementos dietéticos, diuréticos, agonistas de los receptores de la dopamina, agentes de tratamiento de la endometriosis, enzimas, agentes terapéuticos para la disfunción eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales, agentes de tratamiento de la enfermedad de Gaucher, preparados para el tratamiento de la gota, remedio homeopático, hormonas, agentes de tratamiento de la hipercalcemia, hipnóticos, agentes de tratamiento de la hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, resinas de intercambio iónico, agentes de tratamiento de la deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de los mastocitos, preparados para el tratamiento de la migraña, productos contra el mareo, agentes de tratamiento de la esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes de desintoxicación de narcóticos, narcóticos, análogos de nucleósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de tratamiento de la obesidad, preparados para la osteoporosis, oxióticos, parasimpáticos, parasimpaticomiméticos, aglutinantes de fosfatos, agentes para el tratamiento de la porfiria, agentes psicoterapéuticos, agentes radiopacos, psicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes de tratamiento de la anemia de células falciformes, adyuvantes para dejar de fumar, esteroides, estimulantes, simpáticos, simpaticomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparados para el tratamiento de los temblores, agentes del tracto urinario, preparados vaginales, vasodilatadores, agentes para el tratamiento de los vértigos, agentes para la pérdida de peso, agentes de tratamiento de la enfermedad de Wilson, y mezclas de los mismos.

Sin limitación, los principios activos adecuados pueden ser, por tanto, uno o más seleccionados entre sulfato de abacavir, abacavirsulfato/lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, artesunato, atovaquona, atovaquona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurio, dipropionato de beclometasona, berlactona betametasona valerato, betaína, clorhidrato de bupropión, clorhidrato de bupropión SR, carvedilol, acetato de caspofungina, carbamazepina, cefaclor, cefazolina, ceftazidima, cefuroxima, clorambucil, clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio, propionato de clobetasol, cotrimoxazol, colfoscerilpalmitato, sulfato de dextroanfetamie, dihidroxiartemisinina, dioxina, doxiciclina, enalapril maleato, epoprostenol, esomepraxol de magnesio, propionato de fluticasona, furosemida, gabapentina, glitazonas, hidrotalcita hidrocortisida/triamtereno, lamivudina, lamotrigina, levodopa, carbonato de litio, lomefloxacin, losartán potásico, melfalán, mercaptopurina, mesalazina, metformina, morfina, crema de mupirocina cálcica, nabumetona, natriptán, norfloxacin, ofloxacina, omeprazol, clorhidrato de ondansetrón, ovina, nitrato de oxiconazol, clorhidrato de paroxetina, pefloxacina, piroxicam, prazodin, proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, pirimetamina, ranitidina-citrato de bismuto, clorhidrato de ranitidina, repaglinida, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de fluticasona, ticarcilina disódica/clavulanato potásico estéril, simeticon, simvastatina, espironolactona, estatinas, cloruro de succinilcolina, sumatriptán, tioguanina, clorhidrato de tirofiban, clorhidrato de topotecan, tramadol, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudina o lamivudina, las sales correspondientes de los mismos, o mezclas de los mismos.

Preferentemente, el principio activo es uno o más de los IFA seleccionados del grupo que consiste en los agentes antibacterianos o los antibióticos tales como norfloxacin, ofloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, lomefloxacin, quinolonas, cefaclor o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los analgésicos tales como tramadol, morfina o sales farmacéuticamente de los mismos, los antiácidos tales como simeticonas, y los agente contra la diabetes tales como la metformina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Estos fármacos presentan mayores efectos terapéuticos cuando se absorben en el intestino superior y el estómago.

60 Un IFA más preferido sería aquellos que proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos para las infecciones o enfermedades urinarias, tales como ciprofloxacina, lomefloxacin, ofloxacina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, o para la diabetes, tales como metformina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65 A diferencia de los sistemas de liberación sostenida existente, que están diseñados para la administración de un determinado fármaco, la forma de dosificación sólida de la invención se puede asociar ventajosamente con cualquier principio activo (IFA) adecuado que proporcione un efecto terapéutico. La invención es ideal para la administración

oral de una amplia selección de moléculas caracterizadas por una estrecha franja de absorción y es particularmente eficaz con moléculas hidrosolubles y poco hidrosolubles con diferentes propiedades fisicoquímicas y tamaños moleculares.

5 La cantidad del principio activo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención será una cantidad terapéuticamente eficaz. La forma de dosificación de la invención permite altas cargas de fármaco en comparación con las formas de liberación sostenida existentes, y una cantidad terapéuticamente eficaz será, generalmente, una cantidad dentro del intervalo del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 90 %, preferentemente dentro del intervalo del aproximadamente 40 al aproximadamente 90 % y más preferentemente del aproximadamente 50 al aproximadamente 85 % en peso de la composición. Se entiende que puede haber porcentajes en peso del principio activo mayores o menores presentes en las composiciones farmacéuticas. Por "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se entiende una cantidad de componente activo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención que es eficaz para tratar beneficiosamente al paciente que lo necesita.

15 Las propiedades intrínsecas de la forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención se deben a la sobregranulación de uno o más excipientes lipófilos, seguida del secado.

Como se usa en el presente documento, "lipófilo", en referencia a los excipientes, pretende significar cualquier componente escasamente soluble que se use comúnmente en la formulación, y normalmente incluye componentes con poca hidrosolubilidad o sin hidrosolubilidad. Sin limitación, un ejemplo típico de poca hidrosolubilidad es inferior a 1 mg/l.

25 Los excipientes lipófilos adecuados no se limitan a uno en particular, ya que la invención es sorprendentemente capaz de proporcionar materiales que muestran una baja densidad intrínseca y una alta porosidad por la sobregranulación de una amplia selección de diferentes excipientes o de mezclas de los mismos. Preferentemente, estos excipientes lipófilos también tienen propiedades hidrófobas, ya que no son capaces de unirse en absoluto a las moléculas de agua. Dichos excipientes suelen ser apolares o mostrar una polaridad baja, lo que significa que tampoco permiten interacciones electrostáticas con el agua (tales como fuerzas de Keesom).

30 Los ejemplos particulares no limitantes de estos excipientes son polvos espolvoreables hidrófobos, tales como sílices, talco, estearato de magnesio, así como excipientes lipídicos generales tales como ésteres grasos, ácidos grasos, entre los que se incluye el ácido esteárico o cualquier ácido graso que sea sólido a temperatura ambiente, o mezcla de los mismos. En particular, se prefieren la sílice hidrófoba, el talco y el ácido graso.

35 La sílice hidrófoba posee propiedades físicas que son útiles en una serie de aplicaciones que requieren un alto grado de dispersabilidad, incluyendo su uso en composiciones de tóner, como agentes antibloqueo, como modificadores de la adhesión y como cargas poliméricas. Las partículas de sílice sin tratar son hidrófilas debido a la presencia de grupos silanol en la superficie de las partículas de sílice sin tratar. Por lo tanto, se pueden obtener diferentes grados de hidrofobicidad como resultado de tratamientos de la sílice, tales como con reactivos que introducen grupos apolares funcionales sobre la superficie de sílice, produciendo la reducción de la naturaleza hidrófila de las partículas.

45 El talco es un mineral compuesto de silicato de magnesio hidratado que tiene la fórmula $\text{H}_2\text{Mg}_3(\text{SiO}_3)_4$ o $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$. En forma suelta, se conoce como polvo de talco, y encuentra usos en productos cosméticos como un lubricante y como una carga en la fabricación de papel, pero también como un aditivo alimentario o farmacéutico.

50 El material lipófilo se proporciona generalmente como un polvo o "polvo fino no palpable". El tamaño d_{50} del polvo es generalmente de 10 nm a 500 μm , preferentemente de 10 a 50 nm y lo más preferentemente de 10 a 20 nm. Por ejemplo, se encontró que una mezcla de talco y sílice hidrófoba que tenía un tamaño de polvo de 15 nm era particularmente adecuada. La cantidad de excipientes lipófilos será generalmente una cantidad en el intervalo del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 90 %, preferentemente en el intervalo del aproximadamente 1 al aproximadamente 60 % y más preferentemente del aproximadamente 5 al aproximadamente 50 % en peso de la composición. De hecho, las proporciones del aproximadamente 5 al aproximadamente 40 %, e incluso hasta aproximadamente el 20 % permiten la carga de altas cantidades de principio activo en la forma y siguen aportando propiedades intrínsecas para la flotabilidad de la forma de dosificación final.

55 Con el tiempo, otros adyuvantes pueden entrar en la composición de la presente forma, y pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: aglutinante, diluyente, lubricante, agente antiestático y, opcionalmente, otros agentes auxiliares tales como agentes de liberación sostenida, agentes gelificantes, agentes disgregantes, tensioactivos. Los adyuvantes pueden ser de cualquier tipo, ya que es el uno o más excipientes lipófilos los que proporcionan, principalmente a través de los fenómenos de sobregranulación, el material flotante resultante. Los adyuvantes que son particularmente útiles son aquellos que crearán cavidades dentro de la estructura una vez que se seque tras la etapa de sobregranulación, y por lo tanto, proporcionarán una mayor porosidad a la forma final. Los ejemplos de dichos adyuvantes son, por ejemplo, excipientes hinchables, agentes gelificantes, agentes disgregantes o diluyentes.

En el marco de la presente invención, el término "aglutinante" significa cualquier excipiente que mejore la unión entre las partículas e incluye, sin limitación: derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa cristalina, almidones o almidón pregelatinizado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (PVP), pululano, dextrina, goma arábiga, gomas, excipientes y similares, y combinación de los mismos. La PVP es el aglutinante preferido. La cantidad de aglutinante usada en la composición puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo, del 1 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 10 %.

En el marco de la presente invención, el término "diluyente" significa cualquier excipiente que actúe para diluir la formulación sin sufrir una reacción química con los componentes de la formulación. Un diluyente de la invención incluye, en general, portadores o vehículos inertes, ya sea cristalinos o amorfos. Los ejemplos de dichos diluyentes son derivados de azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol, etc., y sus mezclas. Se puede usar almidón hidrolizado (maltodextrina), preferentemente en cantidades bajas.

Ciertos ejemplos de excipientes pueden ser al mismo tiempo aglutinantes y disgregantes.

Otros excipientes se desvelan en "Handbook of Pharmaceutical excipients", 2ª Ed., 1994, American Pharmaceutical Association, Washington, ISBN 0 91730 66 8, por Wade A., Weller PJ.).

Dado que son el uno o más excipientes lipófilos los que permiten proporcionar un material sobregranulado que tiene alta porosidad y baja densidad, el sistema de dosificación sólido preparado que contiene el IFA puede ser de diferentes formas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, se dispersa el IFA dentro de la forma que tiene baja densidad intrínseca y alta porosidad. Se mezcla directamente un polvo sólido del uno o más principios activos que se van a administrar con los excipientes lipófilos (preferentemente, con un aglutinante) antes de la etapa de granulación. Como alternativa, se puede usar un IFA líquido, bien añadido directamente o en el disolvente humectante.

Una ventaja de dicha realización es que el polvo de IFA proporciona material de partida suplementario, además de los excipientes lipófilos en la preparación de formas altamente porosas mediante granulación, especialmente si es un principio activo hidrófobo. En dicho caso, el IFA también tiene el papel de un excipiente lipófilo. Además, el IFA se dispersa homogéneamente dentro de la forma de dosificación final que presenta un perfil de liberación constante y controlada en el organismo. El IFA también puede ser hidrófilo. Esto no va a influir en las propiedades finales de la forma de dosificación, siempre que se usen excipientes lipófilos apropiados y cantidades apropiadas de los mismos.

De acuerdo con otra realización, el IFA está contenido en una capa exterior que rodea un núcleo que tiene las propiedades intrínsecas ventajosas de la forma de dosificación, o finalmente en una o más capas adicionales.

De este modo, la liberación del fármaco puede ser sostenida o controlada dependiendo de la estructura de la forma de dosificación, y del tipo de ingredientes y/o adyuvantes que se usan.

En otra realización, se puede dispersar un IFA dentro de la forma de dosificación, mientras que otro está presente en una capa exterior. Preferentemente, el IFA de la capa exterior está en una forma que es una forma de liberación inmediata. Un ejemplo sería una forma de dosificación con un antibiótico (por ejemplo, ciprofloxacina) en el núcleo y un bencimidazol (por ejemplo, Omeprazol) en la capa exterior de liberación inmediata.

Además, de acuerdo con la realización preferida en la que se dispersa el IFA y se procesa con los excipientes lipófilos, el material sobregranulado resultante proporcionado con alta porosidad y baja densidad se puede usar para fabricar bien la forma de dosificación sólida en su conjunto o el núcleo. De hecho, de acuerdo con estas realizaciones diferentes, cualquier forma de dosificación oral que comprenda dicho material tendrá las propiedades de flotación requeridas.

La capacidad de flotar en el estómago, en los jugos gástricos, se alcanza generalmente para los dispositivos que tienen una densidad inferior a 1,004. La densidad proporcionada por el proceso de la forma de dosificación es inferior a aproximadamente 1, preferentemente inferior a 0,9 y más preferentemente inferior a 0,8, dependiendo de la formulación y en qué medida se lleve a cabo el proceso de sobregranulación, y de la cantidad de aire introducida en el material sobregranulado antes del secado de la solución de granulación. Preferentemente, una dosis de acuerdo con la invención tiene una densidad de aproximadamente 0,6, y más preferentemente de aproximadamente 0,4. Las fotografías de la Figura 3 ilustran la baja densidad inherente de un material sobregranulado poroso y seco debido a las numerosas cavidades que se crearon dentro de la estructura del material.

La densidad se puede determinar por el hundimiento de una forma oral de dosificación sólida de acuerdo con la invención en un líquido que tenga un pH = 0,2, o agua o jugos gástricos, o cualquier otro líquido de densidad conocida. La forma de dosificación sólida se hunde en una posición inicial bajo un indicador flexible (por una flecha horizontal y una regla en la Figura 2), y la desviación permite el cálculo de su densidad de acuerdo con la siguiente

fórmula:

$$\rho_c = \frac{\rho_f}{1 - \frac{E w h^3}{4 g L^3} \frac{\delta_c}{m_c}}$$

en la que: ρ_c es la densidad del comprimido (unidad: kg/m^3); ρ_f es la densidad del líquido (unidad: kg/m^3); m_c es el peso del comprimido (unidad: kg); δ_c es la desviación del polvo inducida por la presencia del comprimido (unidad: m); L es la longitud del cuchillo (unidad: m); w es el ancho del cuchillo (unidad: m); h es el espesor del cuchillo (unidad: m); E es el coeficiente de elasticidad del sólido (unidad del módulo de Young: Pa)

La porosidad se puede calcular a partir de la comparación del volumen aparente con el volumen real de la forma de dosificación. Mientras que el cálculo de la densidad anterior proporciona el volumen aparente V_1 (volumen de la matriz con el volumen de los poros del microgránulo), otra medida con un picnómetro de helio proporciona el volumen real V_2 (sin el volumen de los poros). Por lo tanto, el volumen de los poros se da mediante: $V_p = V_1 - V_2$. La porosidad se obtiene mediante la proporción de $V_p - V_1$. La porosidad puede representar del 10 al 80 % del volumen total de la forma, y preferentemente del 20 al 70 % de su volumen.

El material con baja densidad inherente y alta porosidad también es monolítico, lo que se refiere a una estructura que es sólidamente uniforme. Esto se puede observar en las fotografías de la Figura 3, en las que la estructura no está edificada a partir de partículas o granulados, sino que más bien se alza como una sola pieza.

La forma de dosificación sólida de la invención puede comprender además excipientes hinchables, de generación de gas y/o agentes bioadhesivos. Dado que posee baja densidad inherente, flotará ventajosamente de inmediato en el estómago tras la deglución y, por lo tanto, no se basa en el uso de excipientes adicionales. Sin embargo, estos pueden mejorar el tiempo de residencia del sistema en el estómago y, por lo tanto, la biodisponibilidad del fármaco que se vaya a administrar.

Los excipientes hinchables, una vez en contacto con los jugos gástricos, aumentan de tamaño. La capacidad de flotación de la forma de dosificación directamente después de la deglución permite que los excipientes hinchables alcancen gradualmente el tamaño deseado sin poner en riesgo la evacuación prematura a través del píloro. Por lo tanto, no hay velocidad de hinchamiento limitante para los excipientes adecuados que se pueden usar en la presente invención. Estos se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros de carboxivinilo, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, quitosanos, mananos, galactomananos, gomas, gomas de xantano, carragenanos, amilasa, ácido algínico y sales del mismo, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico/metacrílico, polianhídridos, poliaminoácidos, copolímeros de metilviniléteres/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y derivados de los mismos, etilcelulosa, metilcelulosa y derivados de celulosa en general, hidrogeles superporosos en general, y mezclas de los mismos.

Preferentemente, serían útiles como una capa exterior que rodeara un núcleo que tuviera baja densidad intrínseca y alta porosidad, y opcionalmente pueden contener, dispersado en los mismos, el principio activo que se vaya a liberar.

Las capas pueden contener además agente formador de gas para mejorar la flotabilidad. Estos agentes, cuando están en contacto con un medio acuoso, forman un gas no tóxico, disminuyen aún más la densidad de la forma farmacéutica y proporcionan propiedades de flotación suplementarias para prolongar el tiempo de residencia gástrica en el estómago. Los ejemplos de agentes formadores de gas son los bicarbonatos de sodio empleados individualmente o en combinación con ácidos.

También se pueden incorporar agentes bioadhesivos a la capa exterior de la forma sólida, lo que permite el posicionamiento de la forma farmacéutica y la adhesión a la mucosa del estómago o al tracto gastrointestinal superior.

La invención proporciona una forma de dosificación sólida oral que tiene una mejor solubilidad en medio ácido tal como en los jugos gástricos. Preferentemente, la composición presenta un perfil de disolución en tampón de ácido clorhídrico 0,1 N a pH 1,2, usando el método de la Farmacopea de EE.UU. de tipo II a 150 rpm y usando una plomada en lugar de una malla, de no más del 80 % después de 2 horas, preferentemente de no más del 70 % después de 2 horas y más preferentemente de no más del 60 %. La plomada se usa para cumplir con las normas USP para el caso de las presentes formas flotantes y garantizar la inmersión de la forma en el líquido. Por lo tanto,

esta característica permite una mejor biodisponibilidad del fármaco que se va a liberar.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un proceso de preparación de la forma de dosificación sólida de la invención. Las propiedades intrínsecas se proporcionan mediante la etapa de sobregranulación de una mezcla en polvo de una parte o de todos los componentes, y al menos de los excipientes lipófilos, seguida por una etapa de secado.

Una primera etapa del proceso es proporcionar dicha mezcla en polvo que comprende los excipientes lipófilos en forma de polvo. El polvo puede contener además el aglutinante. Se mezclan en las proporciones deseadas y, finalmente, se mezclan en seco para proporcionar una mezcla en polvo homogénea. En este caso, puede ser preferible la adaptación de la velocidad de rotación para evitar la dispersión de los excipientes lipófilos en las paredes del recipiente. Preferentemente, si se pretende dispersar el principio activo en el material de baja densidad intrínseca y alta porosidad, también debería cargarse en la mezcla en polvo con opcionalmente el resto de adyuvantes.

Una segunda etapa del proceso es la granulación de la mezcla anterior con una solución humectante, preferentemente una solución acuosa, que se realizará hasta que se alcance el estado de sobregranulación y, con el tiempo, continuará tras este punto. La instalación adecuada puede ser cualquier configuración convencional para el experto en la materia, tal como un mezclador de alta cizalla con un impulsor. Opcionalmente, se puede adaptar ventajosamente una cuchilla a la instalación de un mezclador de cizalla para destruir los aglomerados de mayor tamaño antes de alcanzar el estado sobregranulado.

Una solución acuosa particularmente adecuada es el agua, aunque se puede usar cualquier solución acuosa. Puede ser adecuado cualquier otro líquido de granulación convencional, tal como disolventes orgánicos o materiales hidrófobos que sean líquidos a temperatura ambiente.

La solución humectante puede comprender (aunque no sea la situación preferida) parte o todo el aglutinante y/o parte o todo el IFA, si es hidrosoluble, y/o parte o todo un tensioactivo si hay alguno. La proporción en peso de la solución con respecto al polvo que se va a alcanzar depende en gran medida de la solubilidad global de la mezcla en polvo y, en general, es superior a 0,3, y normalmente está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 2:1. Vale la pena recordar que la granulación tradicional se realiza con una proporción del líquido con respecto al polvo más bien baja, normalmente de 0,1:1 a 0,3:1. Dicha baja proporción se usa para evitar la sobregranulación en un método de granulación típico, mientras que la sobregranulación es exactamente lo que se busca en el presente proceso.

De acuerdo con un método preferido de granulación, la solución acuosa se añade gota a gota. A continuación, se sigue con el mezclado hasta que la mezcla se convierte en el estado sobregranulado. La granulación debe realizarse preferentemente a una velocidad de rotación suficientemente alta (impulsor) para permitir la incorporación de aire en la masa del material sobregranulado, preferentemente de 150 a 1.500 rpm, aunque pueden ser adecuadas velocidades inferiores o superiores. Por lo tanto, cuanto mayor es la velocidad de rotación, menor densidad se estará aportando intrínsecamente a la forma de dosificación sólida resultante. La velocidad de rotación y la velocidad de adición de líquido humectante se pueden adaptar entre sí. Una velocidad de rotación más alta con una velocidad de adición inferior incorporará más aire.

Por lo general, la etapa de granulación se alcanza una vez que la pasta obtenida muestra una resistencia del aproximadamente 4 al aproximadamente 8 % del par de torsión, normalmente solo después de que aparezca un pico cuando se supervisa el par de torsión durante la granulación o justo después de una etapa adicional de amasado, una vez que se ha alcanzado la cantidad crítica de solución humectante.

Dicha cantidad crítica de líquido de granulación normalmente corresponde al aproximadamente 80 % en peso del peso del material de partida. A continuación, se llena por completo el sistema de partículas de líquido, lo que conduce a gránulos gruesos. La saturación de líquido es igual al 100 % en este momento (véase la Figura 1, S5). En esta última fase, tras la aparición del pico, el sistema pasa a ser una suspensión.

Dicha suspensión se vuelve más líquida a medida que se va añadiendo más líquido de granulación después del punto crítico, que se puede adaptar para proporcionar al material sobregranulado una viscosidad apropiada.

El material resultante, en una etapa adicional, se puede amasar para proporcionar una pasta sobregranulada de la consistencia deseada y para incorporar cantidades adicionales de aire a la masa. Esto se realiza ventajosamente para proporcionar una mayor porosidad y, por lo tanto, una densidad inferior al material flotante final. Por ejemplo, el material se puede amasar a una velocidad de 150 a 1.500 rpm, aunque pueden ser adecuadas velocidades inferiores o superiores.

Una última etapa del proceso sería finalmente la extracción de la solución de granulación hasta la sequedad, hasta un contenido máximo de agua del aproximadamente 3 % de la composición global. La pasta se convierte en un sólido. Esto se puede realizar mediante métodos de liofilización o cualquier otra técnica convencional para el experto

en la materia.

Para mejorar la porosidad del material resultante final, puede ser particularmente interesante añadir en cualquier etapa del proceso previa a la etapa de secado un agente formador de gas que incorpore más de aire a la pasta.

Se pueden realizar otras etapas de procesamiento para fabricar sistemas de una sola o múltiples unidades, o microcápsulas de acuerdo con técnicas convencionales. Por ejemplo, el producto resultante se puede esferonizar en esferas de forma y tamaño uniformes, provistas de características superficiales definidas y que sean adecuadas para el recubrimiento o el transporte.

En particular, después de la etapa de granulación y antes de la extracción de la solución acuosa, el material resultante se puede moldear ventajosamente para proporcionar un sistema final que se seque directamente en forma de un comprimido o de perlas.

Para facilitar el proceso de fabricación, se pueden añadir adyuvantes adicionales a la composición en la mezcla inicial de polvo, durante la fabricación o al final, tales como lubricantes, agentes antiestáticos o deslizantes.

En el marco de la presente invención, el término "lubricante" significa cualquier excipiente que facilite la expulsión del comprimido del molde de comprimidos en el que se forme por compresión y mejore las propiedades de flujo de la composición en polvo o gránulo. Los ejemplos de lubricantes son talco, estearato de magnesio y behenato de glicerilo, y sus mezclas.

Por lo tanto, las formas de dosificación sólidas de la invención se pueden preparar mediante técnicas que se manejen fácilmente a una escala industrial.

Ejemplos

Preparación de formas de dosificación sólidas de acuerdo con la invención.

Se prepararon dos formas de dosificación sólidas diferentes de las siguientes composiciones (lotes de 100 g) de acuerdo con la invención. La forma n.º 1 comprende un IFA hidrófilo, y la forma n.º 2, un IFA hidrófobo. En la Figura 3, se da una fotografía ampliada de la estructura de las formas de dosificación n.º 1 o n.º 2.

	IFA	Ácido esteárico	PVP	Polvo espolvoreable hidrófobo (talco)	Densidad kg/m ³
n.º 1	Teofilina 70,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	617,32
n.º 2	Doxiciclina 77,5%	5,00 %	12,5 %	5,00 %	824,72

Se cargaron polvos de IFA con el resto de excipientes conjuntamente en el granulador de un mezclador de cizalla 4M8, y se mezclaron a 150 rpm durante 2 min y 30 s. Se inició la granulación a una velocidad de rotación de 1.000 rpm mediante la adición de agua a una velocidad de 10 ml/min. La sobreganulación se alcanzó tras la introducción de los 80 ml de agua, por tanto, para una proporción de solución con respecto a polvo de 0,8, y la pasta resultante se amasó más a 1.500 rpm durante 2 min y 30 s, hasta que mostró una resistencia de entre el 4 y el 8 % del par de torsión. A continuación, se moldeó el material resultante en celdas lubricadas con aceite de parafina. Finalmente, se realizó la etapa de secado final en un horno ventilado a 60 °C, hasta que se midió menos del 3 % de humedad residual mediante la pérdida de peso de la desecación.

La forma n.º 1 proporciona un volumen real de $V_2 = 0,32952 \text{ cm}^3$ y un volumen aparente de $V_1 = 0,7404 \text{ cm}^3$. Por tanto, la porosidad es de 0,5549 y representa no menos del aproximadamente 55 % del volumen total de la forma de dosificación.

La disolución de las formas de dosificación sólidas preparadas se midió usando el sistema de plomada japonés, un aparato de ensayo de la disolución USP de tipo II Distek, siendo el medio medios gástricos EP: 1000 ml de pH 1,2 sin enzima, una velocidad de rotación de 150 rpm y un aparato espectrofotómetro UV de Shimadzu modelo PC 2401 de dosificación. El ensayo se realizó durante 1.120 min a $35 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$, y mostró el perfil de disolución de acuerdo con la Figura 4. Al final del ensayo, se investigó la flotabilidad. Ninguna de las dos formas presenta cambio en su aspecto, y ambas flotan.

De los resultados, se desprende que la forma de dosificación sólida muestra un mejor perfil de disolución en comparación con las formas existentes, ya que la liberación se mantiene eficaz durante períodos de tiempo más prolongados. Además, el uso de una plomada proporciona condiciones de estrés que son más duras que las condiciones *in vivo* reales, ya que la forma de dosificación se hunde en un medio acuoso a pesar de flotar en los jugos gástricos.

Reivindicaciones

1. Un proceso de fabricación de una forma de dosificación sólida oral de retención gástrica, que comprende las etapas de:
 - (i) proporcionar una mezcla en polvo que comprende un polvo hidrófobo;
 - (ii) sobregranular esta mezcla en polvo con una solución de granulación en una pasta sobregranulada;
 - (iii) secar dicha pasta en un sólido.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el principio activo se añade al polvo de partida de la etapa (i) y/o la solución de granulación de la etapa (ii), preferentemente, al polvo de partida de la etapa (i) y/o se deposita sobre el sólido obtenido en la etapa (iii).
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el que la pasta se deposita en un núcleo.
4. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el que se añade un aglutinante con el material de partida en la etapa (i) y/o la solución de granulación de la etapa (ii), preferentemente al polvo de partida de la etapa (i).
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además la etapa (iv) de amasado de la pasta sobregranulada de la etapa (ii) previa a la etapa (iii).
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la etapa (v a) de moldeo de la composición resultante de la etapa (ii) o (iv), previa a la etapa de secado (iii), o la etapa (v b) de recubrimiento de la pasta resultante (ii) o (iii) sobre un núcleo.
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la proporción de solución con respecto a polvo en la etapa (ii) es al menos de 0,2:1, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 3:1, más preferentemente de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 2:1.
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la solución de granulación es una solución acuosa, un disolvente orgánico, un líquido hidrófobo y, preferentemente, agua.
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el polvo hidrófobo comprende uno o más excipientes altamente lipófilos seleccionados del grupo que consiste en polvos espolvoreables hidrófobos y excipientes lipídicos, preferentemente del grupo que consiste en talco, sílice hidrófoba, estearato de magnesio y ácido graso, preferentemente talco, ácido esteárico y mezclas de los mismos.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la forma de dosificación comprende:
 - del 0,01 al 90 %, preferentemente del 40 al 90 % de principio activo;
 - del 1 al 60 %, preferentemente del 5 al 50 % de excipiente lipófilo; y opcionalmente
 - del 1 al 20 %, preferentemente del 2 al 10 % de aglutinante.
11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la forma de dosificación tiene una densidad inferior a 1, preferentemente inferior a 0,9 y más preferentemente inferior a 0,8.
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la forma de dosificación tiene una porosidad del 10 al 80 % y preferentemente del 20 al 70 % del volumen de la forma.
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en agentes adyuvantes para el SIDA, preparados de tratamiento del alcoholismo, agentes de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, agentes terapéuticos de la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antidotos, agentes terapéuticos de la fibrosis, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes antiinfecciosos, antimicrobianos, antineoplásicos, antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, productos biológicos, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardioprotectores, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, agentes de tratamiento de la fibrosis quística, desodorantes, agentes de diagnóstico, suplementos dietéticos, diuréticos, agonistas de los receptores de la dopamina, agentes de tratamiento de la endometriosis, enzimas, agentes terapéuticos para la disfunción eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales, agentes de tratamiento de la enfermedad de Gaucher, preparados para el tratamiento de la gota, remedio homeopático, hormonas, agentes de tratamiento de la hipercalcemia, hipnóticos, agentes de tratamiento de la hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, resinas de intercambio iónico, agentes de tratamiento de la deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de los mastocitos, preparados para el tratamiento de la migraña, productos contra el mareo, agentes

de tratamiento de la esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes de desintoxicación de narcóticos, narcóticos, análogos de nucleósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de tratamiento de la obesidad, preparados para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpaticomiméticos, aglutinantes de fosfatos, agentes para el tratamiento de la porfiria, agentes psicoterapéuticos, agentes radiopacos, psicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes de tratamiento de la anemia de células falciformes, adyuvantes para dejar de fumar, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, simpaticomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparados para el tratamiento de los temblores, agentes del tracto urinario, preparados vaginales, vasodilatadores, agentes para el tratamiento de los vértigos, agentes para la pérdida de peso, agentes de tratamiento de la enfermedad de Wilson, y mezclas de los mismos, y preferentemente se selecciona del grupo que consiste en sulfato de abacavir, abacavirsulfato/lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, artesunato, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurio, sulfato de bario, dipropionato de beclometasona, berlactona betametasona valerato, betaína, subsalicilato de bismuto, clorhidrato de bupropión, clorhidrato de bupropión SR, carbonato de calcio, carvedilol, acetato de caspofungina, carbamazepina, cefaclor, cefazolina, ceftazidima, cefuroxima, clorambucil, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio, propionato de clobetasol, cotrimoxazol, colfoscerilpalpitato, sulfato de dextroanfetamie, dioxina, dihidroxiartemisinina, doxiciclina, enalapril maleato, epoprostenol, esomepraxol de magnesio, propionato de fluticasona, furosemida, gabapentina, glitazonas, hidrotalcita hidroclorotiazida/triamtereno, lamivudina, lamotrigina, levodopa, carbonato de litio, lomefioxacina, losartán potásico, aluminato de magnesio monohidratado melfalán, mercaptopurina, mefloquina, mesalazina, metformina, morfina, crema de mupirocina cálcica, nabumetona, naratriptán, norfloxacin, ofloxacin, omeprazol, clorhidrato de ondansetrón, ovina, nitrato de oxiconazol, clorhidrato de paroxetina, pefloxacin, piroxicam, prazodin, proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, pirimetamina, ranitidina-citrato de bismuto, clorhidrato de ranitidina, repaglinida, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de fluticasona, bicarbonato de sodio, ticarcilina disódica/clavulanato potásico estéril, simeticon, simvastatina, espironolactona, estatinas, cloruro de succinilcolina, sumatriptán, tioguanina, clorhidrato de tirofiban, clorhidrato de topotecan, tramadol, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudina o lamivudina, las sales correspondientes de los mismos, o mezclas de los mismos.

14. La forma de dosificación que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

FIGURA 1

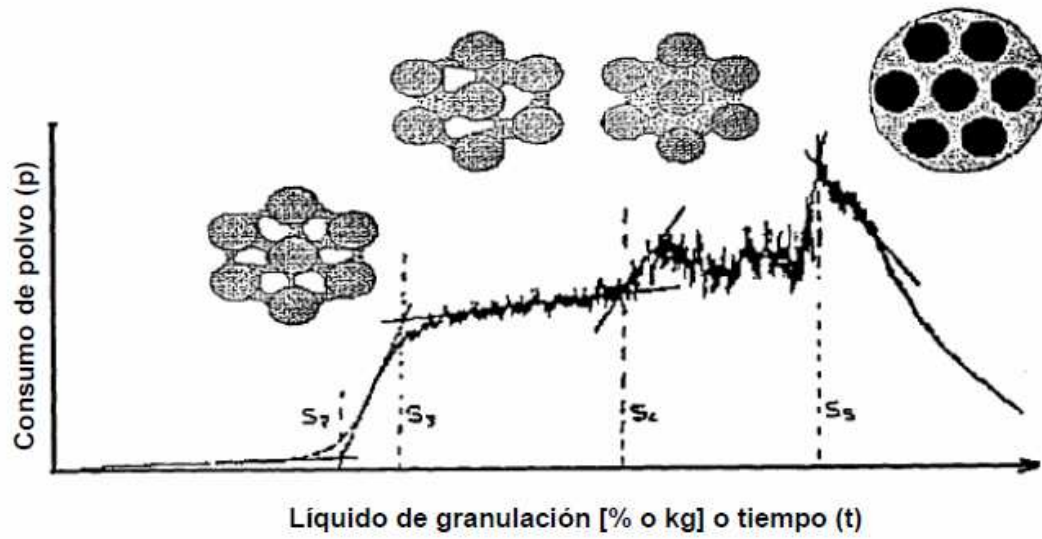


FIGURA 2

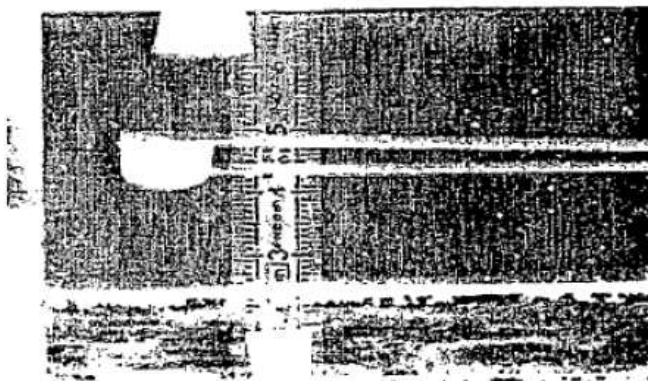
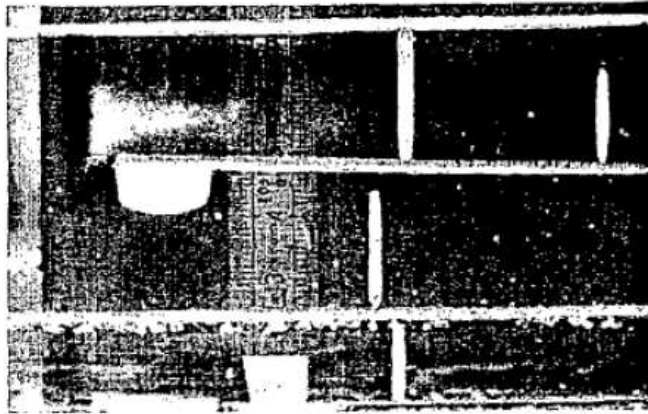


FIGURA 3

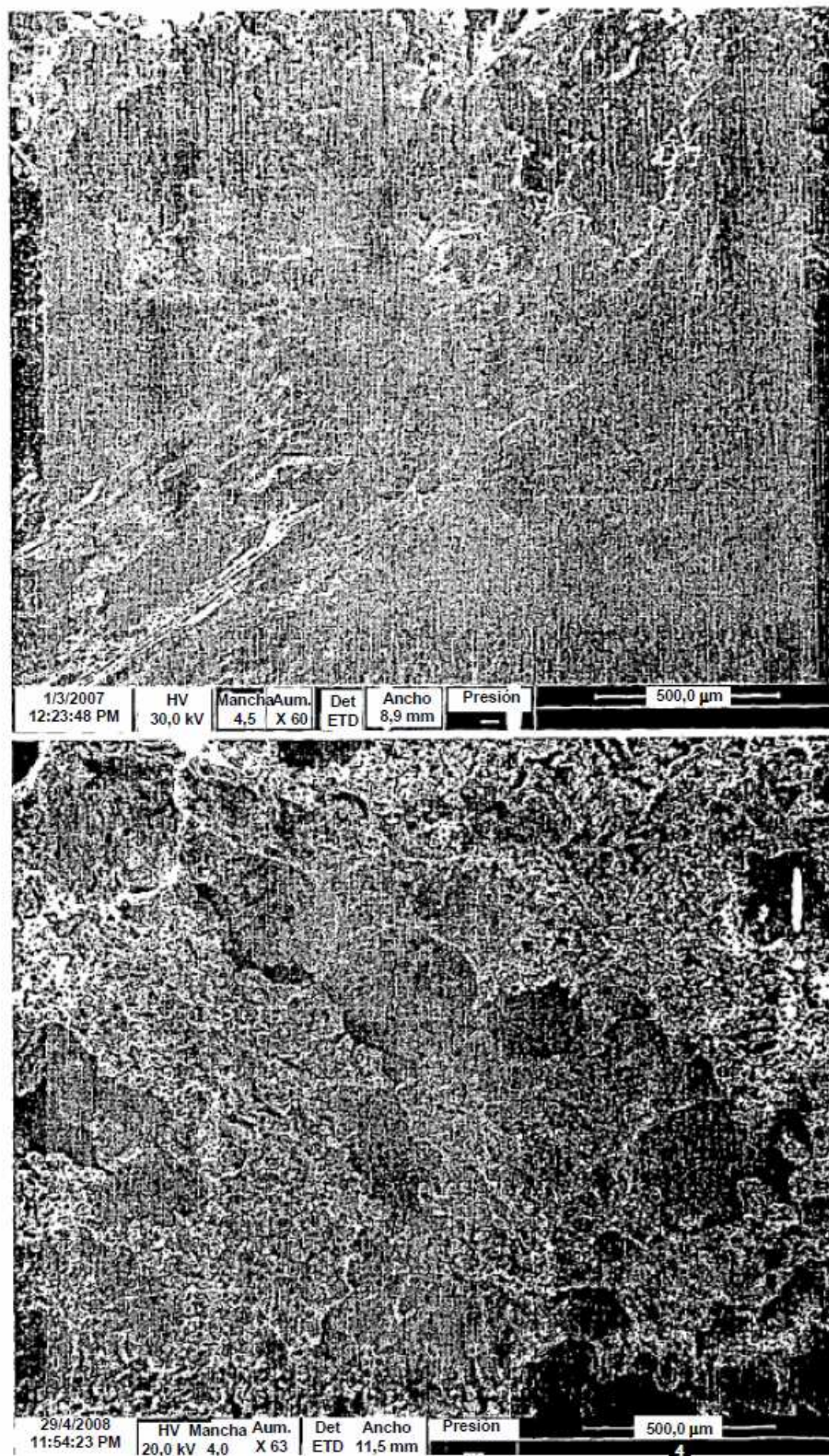


FIGURA 4

