(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 588 430**

(51) Int. CI.:

A61K 9/16	(2006.01)	***A61K 31/166***	(2006.01)
A61K 31/635	(2006.01)	***A61K 31/517***	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	***A61K 31/401***	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)	***A61K 31/19***	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01)	***A61K 31/485***	(2006.01)
A61K 31/4422	(2006.01)	***A61K 31/165***	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	***A61K 31/137***	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	***A61K 31/352***	(2006.01)
A61P 7/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2010 PCT/FR2010/051691**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11018582**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10761038 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2464333**

(54) Título: **Microgránulos flotantes**

(30) Prioridad:

12.08.2009 FR 0955641

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2016

(73) Titular/es:

DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)
79 rue de Miromesnil
75008 Paris, FR

(72) Inventor/es:

LEBON, CHRISTOPHE y
SUPLIE, PASCAL

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Microgránulos flotantes

La presente invención tiene por objeto microgránulos flotantes, así como su procedimiento de preparación.

De todas las vías de administración, la vía oral sigue siendo la vía de elección y por lo tanto la más utilizada en el ámbito terapéutico.

A este respecto, la fisiología del tracto gastrointestinal se estudió de forma amplia con el fin de optimizar los fenómenos de absorción y de eliminación que regulan la farmacocinética de un medicamento.

El tracto gastrointestinal se modeló así y se estudió según distintos parámetros (tránsito, pH, superficie, presencia de receptores o de transportadores específicos). En función de sus características fisicoquímicas intrínsecas, los principios activos contenidos en las formas medicamentosas se absorben a niveles bien precisos del tubo digestivo.

Se dispone así de distintas formas orales en función del efecto buscado: forma de liberación prolongada, forma de liberación retardada, formas bioadhesivas que permiten controlar la duración y la localización de la liberación del principio activo.

Un parámetro sigue siendo difícil de controlar: se trata de la evacuación gástrica; ésta en efecto se somete a una fuerte variabilidad, lo que es perjudicial para la buena reproductividad del efecto terapéutico buscado. Este problema es relevante para las sustancias medicamentosas absorbidas muy arriba en el tubo digestivo y de ello resulta una pérdida de biodisponibilidad.

Para remediar esto, se aportaron algunas soluciones galénicas, destinadas a aumentar el tiempo de residencia en el estómago: se desarrollaron así distintas formas flotantes.

La solicitud de patente internacional WO 01/10417 describe una composición farmacéutica que se presenta en forma de un comprimido flotante en el estómago, constituido de una fase activa que incluye un principio activo en asociación con uno o varios excipientes y una fase no activa que incluye un sistema generador de gas (CO_2) y un polímero hidrófilo o un compuesto mineral poroso. Preferentemente, dicho sistema generador comprende, en mezcla íntima, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o un bicarbonato de metal alcalino, en asociación con un ácido elegido, en particular, entre los ácidos mono y policarboxílicos. Esta mezcla íntima forma un par efervescente.

La solicitud de patente internacional WO 01/80822 se refiere a gránulos efervescentes y a su procedimiento de preparación. Estos gránulos están constituidos por un par efervescente y por un aglomerante extrudable termofusible. El par efervescente es una combinación de un agente ácido y de un agente alcalino, esto causando la formación de un gas en presencia de agua. Así, las formulaciones descritas en WO 01/80822 incluyen una combinación agente ácido/agente básico.

La solicitud de patente internacional WO 02/085336 se refiere a comprimidos orodispersables que incluyen al menos un principio activo, una mezcla de excipientes, gránulos efervescentes constituidos de una mezcla de un agente ácido, de un agente alcalino y de un aglomerante extruible en caliente. Estos comprimidos se desagregan en la cavidad bucal por el contacto con la saliva en menos de 60 segundos.

Los trabajos de Goole (International Journal of Pharmaceutics, 334, 2007, 35-41) describen minicomprimidos flotantes, de naturaleza matricial o recubierta, de liberación prolongada. Estos minicomprimidos contienen como mínimo sistemáticamente un agente activo, un agente aglomerante y una mezcla efervescente (ácido tartárico, bicarbonato de sodio y carbonato de calcio).

Sheth y Tossounian (US 4.424.235) describen una cápsula flotante de liberación prolongada basada en la expansión de un derivado de celulosa en presencia de líquido.

La patente US 4101 650 (UMEZAWA HAMAO) describe un producto activo localmente en el estómago de acción prolongada, siendo el tiempo de residencia de dicho producto en el estómago de 3-5 horas con una toma después de la comida; no se trata por lo tanto de una forma de liberación inmediata específicamente contemplada por la firma solicitante.

La solicitud de patente internacional WO 2005/101983 (SUN PHARMACEUTICAL) es relativa a formas matriciales de una composición farmacéutica, a saber un comprimido o una cápsula de gelatina, en que el principio activo se puede situar indiferentemente en el núcleo de la formulación, o en su superficie o en los dos, pero no describe ni sugiere una formulación en que el principio activo y el agente generador de gas se mezclan en la capa superficial que rodea el núcleo. Tal estructura difiere de aquella de la firma solicitante.

El artículo REDDY L H V ET AL “floating dosage systems in drug delivery”, CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, BEGELL HOUSE PUBLISHING INC. vol. 19 nº 6, el 1 de enero de 2002 páginas 553-585, describe un sistema de liberación prolongada y no una formulación de acción inmediata específicamente contemplada por la firma solicitante.

La solicitud de patente europea EP 0.235.718 (EISAI CO LTD) describe una formulación en que el elemento alcalino que genera la efervescencia se sitúa en el exterior del núcleo de dicha formulación en el cual el principio activo está presente. Tal estructura difiere de aquella de la firma solicitante.

Así, hasta ahora, la gran mayoría de las composiciones listadas más arriba se refieren a comprimidos que comprenden una mezcla ácido/base para la efervescencia.

No obstante, la elección de la forma de comprimido en el desarrollo de una forma flotante no es óptima ya que se trata de una forma monolítica que por lo tanto se somete a un fenómeno de todo o nada durante la evacuación gástrica lo que añade también a la fuerte variabilidad.

La evacuación gástrica depende en efecto de la naturaleza, del volumen, del tamaño y de la digestibilidad de los elementos sólidos presentes en el estómago. Los líquidos, pero también las partículas sólidas de diámetro inferior a 3-5 mm pasan fácilmente el píloro y se evacuarán por lo tanto rápidamente durante la fase digestiva. Este tipo de partículas es por lo tanto a priori penalizador para los principios activos absorbidos muy arriba en el tubo digestivo. Para las partículas de tamaño más importante tal como las formas monolíticas, son retenidas por la barrera pilórica y solo se evacuaran en los períodos inter-digestivos. Por último, en función del momento del día (en ayunas o período después de la comida), el tránsito gástrico para estas formas monolíticas será mucho más consecuente y podrá variar de algunas decenas de minutos a varias horas.

Igualmente, debido a su forma y su peso intrínsecos, el comprimido resulta problemático para obtener una buena flotabilidad de la forma medicamentosa. Se hace necesario en este caso el uso de una cantidad importante de agente efervescente para obtener la flotabilidad deseada.

Los sistemas anteriormente mencionados deben entonces utilizar un par agente ácido/agente básico capaz de provocar esta efervescencia lo que añade también al peso y a las dimensiones del comprimido y en consecuencia finalmente entorpece la flotabilidad deseada. Así, los trabajos de Goole anteriormente mencionados consisten en desarrollar minicomprimidos de un diámetro de tres milímetros pero utilizando un par ácido/base para la efervescencia.

La proximidad de un agente ácido y de un agente básico en una misma forma medicamentosa es problemático, en particular, en términos de estabilidad y en condiciones de humedad relativa elevada. Eso supone utilizar acondicionamientos adaptados (aluminio o PVDC, o incluso frascos con deshidratante).

La presente invención tiene por objeto aportar una solución a todos los inconvenientes anteriormente mencionados.

Tiene por lo tanto por objeto proporcionar una forma oral que permite mejorar la biodisponibilidad y la reproductividad del efecto terapéutico para los principios activos de estrecho ámbito de absorción o absorbidos en la parte de arriba del tubo digestivo.

Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar una forma multi-particular flotante de liberación prolongada, especialmente útil para disminuir la variabilidad y por lo tanto la reproductividad y que permite asegurarse de los inconvenientes observados con las formas monolíticas que son las cápsulas o los comprimidos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una forma multiparticular flotante que preserva la pared del estómago disminuyendo los riesgos de intolerancia local.

La presente invención consiste por lo tanto en proporcionar una composición específicamente elaborada para obtener una forma medicamentosa suficientemente titulada como principio activo que guarda al mismo tiempo un tamaño suficientemente limitado para obtener una flotabilidad satisfactoria, y más concretamente para los principios activos que presentan una alta absorción en el tracto digestivo.

La presente invención se refiere por lo tanto a gránulos flotantes que incluyen un núcleo sólido sobre el cual se soporta un principio activo, siendo dichos gránulos caracterizados porque incluyen también un compuesto susceptible de generar una liberación gaseosa constituida de un agente alcalino.

La presente invención se refiere por lo tanto a gránulos tales como se definen en las reivindicaciones.

Los gránulos flotantes según la invención no utilizan por lo tanto mezcla agente ácido/agente alcalino como habitualmente en el estado de la técnica en el marco de la presente invención, la flotabilidad es obtenida por reacción del líquido estomacal ácido cuando difunde en la forma medicamentosa.

Los gránulos flotantes según la invención son capaces de flotar suficientemente durante mucho tiempo en el estómago y la formulación multicapas garantiza por otro lado una difusión prolongada del principio activo.

Según la presente invención, el agente alcalino anteriormente mencionado puede ser soportado también en dicho soporte sólido. Así, tales gránulos flotantes según la invención incluyen, soportados sobre dicho núcleo sólido, al menos un principio activo y un agente alcalino que es susceptible de generar una liberación gaseosa.

Según la presente invención, el agente alcalino anteriormente mencionado puede ser utilizado también directamente como soporte. Así, tales gránulos flotantes según la invención incluyen, soportado sobre un núcleo sólido constituido de un agente alcalino, al menos un principio activo.

Según la presente invención, se utiliza al agente alcalino como núcleo sólido sobre el cual se soportan los principios activos o se incorpora en las capas constitutivas del gránulo, a saber depositado en un soporte sólido con el o los principios activos. También descrito es un gránulo en que el agente alcalino está presente en una capa depositada por encima de la formada por los principios activos.

Los gránulos flotantes de la invención se caracterizan por lo tanto porque no incluyen agente ácido susceptible de generar una liberación gaseosa. Por “agente ácido”, se designa cualquier ácido mineral u orgánico, en forma de ácido libre, de anhídrido de ácido o sal de ácido susceptible de generar una liberación gaseosa. Los gránulos flotantes de la invención no incluyen por lo tanto ácido carboxílico susceptible de generar una liberación gaseosa (es decir, no hay ácido mono o policarboxílico).

Preferentemente, los gránulos flotantes de la invención no incluyen agente ácido en una cantidad suficiente para permitir una liberación gaseosa.

Los gránulos flotantes de la invención preferentemente se caracterizan por lo tanto porque no incluyen ácido que presenta un pH inferior o igual a 4,5 a temperatura ambiente.

Preferentemente, los gránulos flotantes de la invención no incluyen ácido tartárico, ni ácido tártrico, ni ácido cítrico, ni ácido maleico, ni ácido fumárico, ni ácido maleico, ni ácido adípico, ni ácido succínico, ni ácido láctico, ni ácido glicólico, ni alfahidroxi ácido, ni ácido ascórbico, ni aminoácidos, ni sales y derivados de estos ácidos.

Los gránulos flotantes según la presente invención presentan una estructura de multicapas en que el principio activo se deposita sobre un soporte y los otros excipientes se depositan a su vez alrededor de este núcleo.

Los gránulos flotantes según la presente invención se caracterizan porque el agente alcalino, utilizado como compuesto susceptible de generar una liberación gaseosa, no está en contacto directo con un compuesto ácido.

Así, cuando los gránulos flotantes según la invención incluyen un compuesto ácido, el agente alcalino y dicho compuesto ácido se separan por una capa intermedia.

Los gránulos flotantes según la presente invención son gránulos en los cuales no hay ningún contacto directo entre un compuesto de carácter ácido y el agente alcalino utilizado como compuesto susceptible de generar una liberación gaseosa, o cualquier otro compuesto alcalino. En efecto, si los gránulos de la presente invención incluyen un compuesto de carácter ácido como excipiente, incluyen entonces películas (o capas) intermedias entre dicho ácido y dicho agente alcalino para evitar cualquier contacto entre sí y, por lo tanto, cualquier reacción entre sí. La presencia de tales películas intermedias permite por lo tanto obtener gránulos estables. Estas películas (o capas intermedias) desempeñan el papel de películas protectoras para mejorar la estabilidad.

Los gránulos de la invención se caracterizan por lo tanto por la presencia de capas “barreras” que aumentan la estabilidad de dichos gránulos. Estas capas se utilizan para impedir cualquier reacción entre los distintos constituyentes de dichos gránulos. Permiten así evitar la aparición del fenómeno de efervescencia antes de la puesta en contacto de los gránulos con el medio estomacal.

Según un modo de realización de los gránulos flotantes según la presente invención, se deposita al agente alcalino sobre el soporte sólido: en tal caso, las partículas de principio activo y del agente alcalino se distribuyen indiferentemente sobre el soporte. Según otro modo de realización de los gránulos flotantes el agente alcalino forma otra capa independiente de la capa formada por el principio activo.

El agente alcalino puede por lo tanto ser incorporado a distintos niveles de los gránulos. Puede también ser utilizado directamente como soporte del gránulo.

La expresión “gránulo” designa una preparación constituida de granos sólidos secos, que forman cada uno un agregado de partículas de polvo de una solidez suficiente para permitir distintas manipulaciones.

Desde el punto de vista físico, los gránulos son agregados de distintas partículas de polvos cristalizadas o amorfas.

Los gránulos de la presente invención se destinan, en particular, a una administración por vía oral, y más concretamente a ser tragados tal cual.

Los gránulos de la presente invención presentan una estructura característica de tipo núcleo-corteza, no siendo el núcleo de la misma naturaleza de los compuestos que forman la corteza.

Así, estos gránulos presentan una estructura de multicapas. En efecto, el principio activo se deposita sobre el núcleo y por lo tanto forma una capa (o corteza) depositada alrededor de este núcleo (o soporte).

El núcleo de los gránulos se puede también considerar como si fuera un soporte en el cual se van a fijar las partículas del principio activo.

El núcleo está constituido por partículas sólidas y el principio activo soportado por dicho núcleo está también bajo forma sólida.

La presente invención por lo tanto se basa sobre el enfoque de una nueva forma oral multiparticular.

Los gránulos de la invención presentan una capa de principio activo.

En función de los parámetros farmacológicos finales deseados, esta primera capa se puede cubrir por otras capas poliméricas que utilizan distintos polímeros de recubrimiento así como los distintos adyuvantes generalmente utilizados (plastificantes, solubilizantes, lubricantes, antiadherentes, etc.). Estas capas pueden, por lo tanto, tal como se describe anteriormente, desempeñar el papel de capas de protección, que evitan el contacto entre los compuestos ácidos y alcalinos.

Los gránulos flotantes de la invención incluyen un núcleo sólido elegido preferentemente entre los soportes insolubles, y más concretamente elegido del grupo constituido de polioles, de gomas, de derivados de la sílice, de derivados de calcio o de potasio, de compuestos minerales tales como los fosfatos dicálcicos y los fosfatos tricálcicos, de la sacarosa, de derivados de celulosa, en particular, de la celulosa microcristalina, de la etilcelulosa y de la hidroxipropilmetilcelulosa, del almidón, de gluconatos, de silicatos, de cristales de azúcar, y de mezclas de éstos.

Según un modo de realización particular, tal como se indica más arriba, el núcleo sólido se puede constituir del agente alcalino. Una familia particular de gránulos según la invención está por lo tanto constituida por gránulos flotantes tales como se definen más arriba en las cuales los principios activos se depositan sobre bicarbonato de sodio (constituyendo a la vez el núcleo de los gránulos y el agente alcalino susceptible de generar una liberación gaseosa).

El núcleo sólido de los gránulos puede también estar constituido por una mezcla de compuestos, en particular, de una mezcla de soportes insolubles. Así, se puede, en particular, citar la mezcla formada por sacarosa y por almidón o por compuestos minerales derivados de la sílice o del calcio.

El núcleo sólido puede también estar constituido por soportes solubles entre los cuales se pueden citar algunos grados sólidos de PEG (en particular, PEG 4000 o PEG 6000).

La expresión “derivados de la sílice” designa la sílice así como las sílices precipitadas obtenidas a partir de silicatos alcalinos, en particular, Aerosil®, o también el talco, la bentonita o el caolín.

La expresión “derivados de calcio” designa excipientes cristalinos derivados del hidróxido de calcio, de los productos insolubles en el agua utilizados en medicina como diluyentes, o de los agentes de cargas y también abrasivos.

La expresión “derivados de potasio” designa, en particular, el bicarbonato de potasio y el cloruro de potasio.

Entre los soportes insolubles que forman el núcleo de los gránulos de la invención, se pueden también citar los derivados del magnesio (en particular, carbonatos u óxidos).

Preferentemente, en los gránulos flotantes según la invención, el agente alcalino es elegido del grupo constituido de los carbonatos y bicarbonatos, y se elije, en particular, del grupo constituido de bicarbonato de sodio, de carbonato de sodio, de carbonato de glicina de sodio, de bicarbonato de potasio, de carbonato de magnesio, de carbonato de calcio y de sus mezclas.

Los gránulos de la invención pueden también incluir un aglomerante.

El papel del aglomerante es unir entre sí las partículas, es decir, en perfeccionar la cohesión del gránulo. Así, los aglomerantes permiten garantizar una buena cohesión del principio activo y del núcleo en los gránulos.

Así, los aglomerantes se encuentran, como el principio activo, depositados alrededor del núcleo de los gránulos.

Como aglomerantes, se puede citar la mayoría de los excipientes hidrófilos que dan soluciones viscosas: gomas arábiga y tragacanto, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, gelatina, almidones, maltodextrinas, PEG 4000 y 6000 en solución alcóholica, polividona en solución acuosa o alcóholica, y también soluciones de sacarosa, de glucosa o de sorbitol.

Los aglomerantes de los gránulos de la invención se eligen preferentemente del grupo constituido de almidón, de sacarosa, de goma arábiga, de polivinilpirrolidona (PVP o polividona), de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), de goma traganto, de hidroxipropilcelulosa (HPC), de celulosa, de polialcoholes, de glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) o de glicéridos de macrogol, en particular, de macrogolglicéridos de estearoilo, también derivados acrílicos, así como de mezclas de éstos.

Entre los polioles, se pueden citar, en particular, el manitol, el sorbitol, el maltitol o el xilitol.

Según un modo de realización particular, los aglomerantes se eligen preferentemente del grupo constituido de polivinilpirrolidona, de goma laca, de polioles, de glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) o de glicéridos de macrogol, en particular, macrogolglicéridos de estearoilo, así como de las mezclas de éstos.

Se puede también utilizar un aglomerante elegido de los grupos citados más arriba para propiedades particulares; por ejemplo puede ser útil utilizar como aglomerante los excipientes pH-dependientes tales como EUDRAGIT® L100 o la goma laca. Se puede también elegir utilizar preferentemente glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) por su carácter hidrófobo.

Los gránulos recubiertos están constituidos por granos recubiertos de una o de varias capas de mezclas de excipientes diversos.

Así, los gránulos recubiertos preferidos según la presente invención incluyen una capa suplementaria constituida del agente de recubrimiento.

Preferentemente, los agentes de recubrimiento presentes en los gránulos de la invención no son ácidos.

Los gránulos de la invención pueden también incluir una cubierta constituida por un agente de recubrimiento elegido del grupo constituido de los derivados de cera, de plastificantes (agentes filmógenos), de goma laca, de polivinilpirrolidona, de polietilenglicol, de derivados de celulosa tales como HPMC o HPC, de sacarosa, de glicéridos de ácidos grasos y de polímeros metacrílicos.

La expresión “derivados de cera” designa productos naturales o sintéticos constituidos de esteres de ácidos grasos y de alcoholes, en general sólidos a temperatura ambiente, utilizados a distintos títulos en las preparaciones medicamentosas.

Los gránulos flotantes de la invención pueden también ser cubiertos por una película de recubrimiento en la cual se añaden uno o varios excipientes tales como lubricantes, colorantes, edulcorantes, plastificantes o agentes antiadherentes.

Los gránulos de la invención pueden también incluir un recubrimiento entérico, en particular, constituido por polímeros metracrílicos, en particular, Eudragit® L, de goma laca o de HPMCP (hidroxipropilmetil-celulosaftalato – ftalato de hipromelosa). Tales gránulos son por lo tanto gastro-resistentes.

La presencia de este recubrimiento entérico puede influir sobre la biodisponibilidad del principio activo, en particular, evitando su degradación en medio ácido.

Los gránulos flotantes de la invención pueden también incluir un recubrimiento para liberación prolongada.

Tales gránulos permiten una liberación modificada o retardada de los principios activos (gránulos de liberación modificada).

Se obtiene tal recubrimiento con agentes de recubrimiento, en particular, constituidos de copolímeros de metacrilatos y acrilatos Eudragit® S100, Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® 30D, Eudragit® RL30D, de goma laca, de derivados de la celulosa, en particular, de etilcelulosa, de ceras (en particular, Gelucire®) y de derivados acrílicos.

La presencia de esta recubrimiento para liberación modificada influye sobre, en particular, la media vida aparente del principio activo.

Los gránulos flotantes según la presente invención pueden también incluir un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante y/o un colorante.

Entre los lubricantes empleados en el marco de la presente invención, se pueden, en particular, citar el talco, el estearato de magnesio, los derivados de sílice (en particular, Aerosil®) o las ceras.

Entre los aromas empleados en el marco de la presente invención, se pueden citar los aromas clásicamente utilizados en los aditivos alimentarios.

Los edulcorantes aplicados en el marco de la presente invención son, en particular, los listados en la Directiva 94/35/CE del 30 de junio de 1994 acerca de los edulcorantes destinados a ser empleados en los productos alimenticios (modificada por la Directiva 2006/25/CE del 5 de julio de 2006). Así, se puede, en particular, citar el aspartamo E-951, el sorbitol E-420, el manitol E-421, el acesulfame-K E-950, la sacarina E-954, la stevia o la taumatina.

Los colorantes empleados en el marco de la presente invención son, en particular, los listados en la Directiva 95/45/CE del 26 de julio de 1995 acerca de los colorantes que pueden ser empleado en los productos alimenticios

(modificada por la Directiva 2006/33/CE del 20 de marzo de 2006). Así, se puede, en particular, citar los colorantes E-100 a E-180.

Los principios activos utilizados para la preparación de los gránulos flotantes de la invención son principios activos con estrecho ámbito de absorción o absorbidos en la parte de arriba en el tubo digestivo, tales como reivindicados.

Preferentemente, los principios activos no son compuestos ácidos.

Entre los principios activos utilizados para la preparación de los gránulos flotantes según la invención, se pueden citar en particular: la furosemida, la tiaprida, la alfuzosina, la captoprila, la GHB, la metformina, la nifedipina, la buprenorfina, el modafinilo, la metadona, la nalbufina o el tetrahidrocanabinol. Preferentemente, el principio activo no es el atenolol.

Se pueden también citar los principios activos que presentan una absorción menos específica y de manera no exhaustiva las sustancias antivirales, los agentes antidepresores, los agentes citostáticos, los agentes hipocolesterolemiantes, los antálgicos, los analgésicos antiinflamatorios, los diuréticos y cualquier otra clase terapéutica.

La forma galénica descrita aquí presenta también un interés en los ámbitos veterinarios, nutracéuticos, cosméticos y de la agricultura.

Entre los principios activos, se pueden citar los antálgicos y los analgésicos. Los analgésicos permiten eliminar el dolor del paciente. Entre las clases de analgésicos, se pueden, en particular, citar los analgésicos centrales morfínicos (derivados de morfina), los analgésicos centrales no morfínicos, los analgésicos periféricos y otros tales como las benzodiacepinas.

Se citan también el sulfato de morfina, el oxicodono, el ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales, el dextropropoxifeno, el tramadol, y las benzodiacepinas.

Según un modo de realización preferido, los gránulos flotantes según la invención incluyen de 0,5% a 60%, preferentemente de 15% a 50%, en peso de principio activo con respecto al peso total del gránulo.

Preferentemente, los gránulos flotantes de la invención incluyen de 15% a 70%, preferentemente de 25% a 50%, en peso de agente alcalino con respecto al peso total del gránulo.

Preferentemente, los gránulos flotantes de la invención se caracterizan porque el núcleo sólido representa de 20% a 80% en peso con respecto al peso total del gránulo.

Según un modo de realización especialmente preferido, los gránulos flotantes según la invención presentan un diámetro inferior a 3 mm.

Este tamaño inferior a tres milímetros permite garantizar una buena flotabilidad en el líquido estomacal.

Debido al pequeño diámetro de los gránulos de la invención, y a fortiori de su bajo peso, éstos pueden flotar muy fácilmente en el líquido estomacal, y esto sin requerir la presencia de una cantidad demasiado importante de compuesto susceptible de generar una liberación gaseosa (agente alcalino). No obstante, se conoce que formas farmacéuticas de pequeño tamaño presentan el inconveniente de tener tiempo de estancia muy corto en el estómago. Es por lo tanto inesperado que los gránulos de la invención no presenten este inconveniente. En efecto, éstos presentan un tiempo de estancia en el estómago satisfactorio debido a su estructura específica y a las modificaciones químicas efectuadas (presencia de las capas 'aislantes' entre los ácidos y las bases).

Así, los gránulos flotantes de la invención se pueden también denominar “microgránulos flotantes”.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de gránulos flotantes tal como se define más arriba, caracterizado porque comprende una etapa de aplicación al triturar el principio activo en un soporte de partículas sólido.

El procedimiento incluye también una etapa que consiste en añadir el agente alcalino.

Según un modo de realización particular, se añade el agente alcalino directamente en mezcla con el principio activo y se tritura en el soporte. Tal procedimiento consiste por lo tanto en aplicar por espolvoreado el principio activo y el agente alcalino sobre un soporte de partículas sólido.

Según un modo de realización particular, se utiliza al agente alcalino como soporte sólido. Así, tal procedimiento consiste por lo tanto en aplicar por espolvoreado el principio activo sobre el agente alcalino que constituye un soporte de partículas sólido.

El procedimiento de la invención puede también incluir, después de la etapa de espolvoreado, una etapa de recubrimiento del gránulo, en particular, depositando por peliculado al agente de recubrimiento en forma de película

sobre el gránulo, seguido, cuando proceda, de una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante y/o un colorante.

La estructura de los gránulos de la invención está vinculada al empleo de este procedimiento particular que permite la obtención de gránulos de estructura núcleo-corteza.

La etapa de espolvoreado anteriormente mencionada del procedimiento para la preparación de los gránulos de la invención puede también incluir una etapa de pulverización de una solución alcóholica o hidroalcohólica o acuosa de un aglomerante.

Esta etapa de pulverización y la etapa de espolvoreado se efectúan preferentemente de manera simultánea o alternada.

Preferentemente, la etapa de espolvoreado anteriormente mencionada se efectúa de manera concomitante con una etapa de pulverización de un aglomerante en forma de solución.

La combinación de estas etapas permite garantizar una buena cohesión del principio activo sobre el núcleo de los gránulos.

Un empleo ventajoso del procedimiento de la invención consiste así en aplicar el principio activo, mezclado o no con el agente alcalino, en forma de polvo sobre el soporte de partículas anteriormente mencionado (o núcleo de los gránulos) alternando secuencias de pulverización del aglomerante en forma de solución.

El procedimiento de la invención puede también incluir, después de la etapa de espolvoreado, uno o varias etapas de recubrimiento del gránulo, en particular, depositando por peliculado el o los agentes de recubrimiento en forma de películas sobre el gránulo.

Un modo de realización preferido del procedimiento de la invención consiste en un procedimiento que incluye, después de la etapa de recubrimiento, una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante y/o un colorante, pudiendo éstos estar ellos mismos preparados en forma de gránulos con el fin de mezclarse finalmente a los gránulos activos.

No obstante los lubricantes, aromas, edulcorantes y colorantes se pueden también añadir antes de la etapa de espolvoreado anteriormente mencionada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se citan como simples referencias y no están cubiertas por las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Gránulos flotantes a base de furosemida

Materias primas Secas	**mg**	**%**
Furosemida	60,000	18,13
Neutros con tamaños 550-750	100,000	30,211
PVP K30	20,000	6,04
Gelucera 50/02	30,000	9,06
Carbonato de calcio	30,000	9,06
Bicarbonato de Na	60,000	18,13
Aquacoat EC30D	25,000	7,55
Dibutilsebacato	6,000	1,81
Disolventes		

(continuación)

Materias primas Secas	mg	%
Alcohol 96°	Qs	
Agua purificada	Qs	
Masa Teórica	Qs	
Masa Seca Teorética	331,000	100,00
Contenido Teorético (mg/g)	181,27	

Los gránulos anteriormente mencionados se obtienen siguiendo el siguiente modo operativo:

En un primer tiempo, se efectuó una etapa de montaje por espolvoreado del principio activo furosemida sobre los neutros soportes con una pulverización intermitente de una solución alcóholica del aglomerante PVP.

Se efectuó a continuación una primer recubrimiento de los gránulos obtenidos anteriormente añadiendo a los agentes alcalinos (carbonato de calcio y bicarbonato de sodio) así como un compuesto de tipo cera (Gelucera®).

Finalmente, se efectuó un segundo recubrimiento de los gránulos con una suspensión acuosa que comprende un plastificante (sebacato dibutílico) y el agente de recubrimiento Aquacoat® EC30D.

Ejemplo 2: Gránulos flotantes a base de nifedipina

Materias primas Secas	Mg	%
Nifedipina	30,000	11,26
Bicarbonato de Na	150,00	56,29
HPMC 603	40,00	15,01
Amarillo anaranjada S	3,320	1,24
Eudragit® FS30D	33,200	12,46
Trietilcitrato	3,320	1,24
Talco	6,640	2,50
Disolventes		
Alcool 96°	Qs	
Agua purificada	Qs	
Masa Teorética	Qs	
Masa Seca Teorética	266,480	100,00
Contenido Teorético (mg/g)	112,57	

Los gránulos anteriormente mencionados se obtienen siguiendo el siguiente modo operativo:

En un primer tiempo, se preparó una suspensión acuosa que contiene el principio activo (MOR 920) y el aglomerante (HPMC).

Dicha suspensión se pulverizó a continuación sobre el soporte constituido de bicarbonato de sodio (agente alcalino) y se secaron a continuación los gránulos en un lecho de aire fluidificado.

Se efectuó a continuación un recubrimiento LP de los gránulos obtenidos anteriormente con una suspensión acuosa que comprende un plastificante (trietilcitrato), talco, agente de recubrimiento Eudragit® FS30D y colorante.

Ejemplo 3: Gránulos flotantes a base de metformina

Materias primas Secas	**mg**	**%**
Metformina	500,000	42,55
Pearlitol 400 DC	100,00	8,51
GLDB	150,000	12,77
Etilcelulosa/Eudragit® E100	100,000	8,51
Bicarbonato de Na	300,000	25,53
Precirol® ATO 5	25,000	2,13
Disolventes		
Alcohol 96°	Qs	
Masa Teoretíca	Qs	
Masa Seca Teorética 1	175,000	100,00
Contenido Teorético (mg/g)	425,53	

Los gránulos anteriormente mencionados se obtienen siguiendo el siguiente modo operativo:

En un primer tiempo, se efectuó una etapa de montaje por espolvoreado del principio activo furosemida sobre el soporte manitol (Pearlitol 400 DC, Roquette) con una pulverización intermitente de una solución alcóholica del aglomerante (goma laca - GLDB).

Los gránulos se secaron a continuación en un lecho de aire fluidificado.

Se efectuó a continuación un recubrimiento de los gránulos obtenidos anteriormente depositando el agente alcalino (bicarbonato de sodio) y pulverizando una suspensión alcóholica que comprende el agente de recubrimiento Eudragit® E100 con la etilcelulosa, y finalmente el compuesto Precirol® ATO 5 (Gattefossé).

REIVINDICACIONES

1.- Gránulo del tipo núcleo - corteza que tiene un tamaño máximo de 3 mm y adaptado para flotar en la superficie del líquido estomacal que incluye:

a) un núcleo neutro sólido

b) una capa interna aplicado sobre dicho núcleo neutro y que contiene un principio activo cuyo lugar de absorción se sitúa muy arriba en el tubo digestivo, elegido del grupo constituido de furosemida, de tiaprida, de fuzosina, de captopril, de GHB, de metformina, de nifedipina, de buprenorfina, de modafinil, de metadona, de nalbufina, de tetrahidrocanabinol y un agente alcalino susceptible de generar una liberación gaseosa en presencia de dicho líquido estomacal,

c) una capa externa de recubrimiento.

2.- Gránulo según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige dicho agente alcalino del grupo constituido de los carbonatos y bicarbonatos, y se elige, en particular, del grupo constituido del bicarbonato de sodio, de carbonato de sodio, de carbonato de glicina de sodio, de bicarbonato de potasio, de carbonato de magnesio y de carbonato de calcio.

3.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho núcleo sólido se elige entre los soportes insolubles, y más concretamente del grupo constituido de los polioles, de gomas, de la sílice, de las sílices precipitadas obtenidas a partir de silicatos alcalinos, de talco, de bentonita, de caolín, de carbonato de calcio, de bicarbonato de potasio, de cloruro de potasio, de fosfatos dicálcicos o tricálcicos, de carbonato de magnesio, de óxido de magnesio, de sacarosa, de celulosa microcristalina, de etilo celulosa o de hidroxipropilmetilcelulosa, de almidón, de gluconatos, de silicatos, de cristales de azúcar o de mezclas de éstos.

4.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho núcleo sólido que soporta dicho principio activo también se constituye de dicho agente alcalino.

5.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque incluye por otro lado un aglomerante elegido del grupo constituido de maltodextrinas, de almidón, de sacarosa, de polialcoholes, de goma arábiga, de polivinilpirrolidona, de celulosa, de hidroxipropilmetilcelulosa, de hidroxipropilcelulosa, de goma laca, o de sus mezclas.

6.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dicho recubrimiento externo se elige, en particular, del grupo constituido de goma laca, de polivinilpirrolidona, de polietilenglicol, de hidroxipropilmetilcelulosa, de hidroxipropilcelulosa, de sacarosa, de glicéridos grasos, o de sus mezclas.

7.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque incluye de 0,5% a 60% en peso de principio activo con respecto al peso total del gránulo.

8.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque incluye de 15% a 70% en peso de agente alcalino con respecto al peso total del gránulo.

9.- Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el núcleo sólido representa de 20% a 80% en peso con respecto al peso total del gránulo.

10.- Composición farmacéutica que se presenta en forma de gránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.