



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2771053 C 2017/05/02

(11)(21) **2 771 053**

(12) **BREVET CANADIEN**
CANADIAN PATENT

(13) **C**

(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2010/08/11
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2011/02/17
(45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2017/05/02
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2012/02/13
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2010/051691
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2011/018582
(30) **Priorité/Priority:** 2009/08/12 (FR0955641)

(51) **Cl.Int./Int.Cl.** **A61K 9/00** (2006.01),
A61K 31/155 (2006.01), **A61K 31/341** (2006.01),
A61K 31/4422 (2006.01), **A61K 9/14** (2006.01),
A61P 3/10 (2006.01), **A61P 7/10** (2006.01),
A61P 9/12 (2006.01)

(72) **Inventeurs/Inventors:**
LEBON, CHRISTOPHE, FR;
SUPLIE, PASCAL, FR

(73) **Propriétaire/Owner:**
DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA, FR

(74) **Agent:** ROBIC

(54) **Titre : MICROGRANULES FLOTTANTS**
(54) **Title: FLOATING MICROGRANULES**

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne un granulé flottant comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, et comprenant également un composé susceptible de générer un dégagement gazeux constitué d'un agent alcalin.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2011/018582 A3**PCT**

(43) Date de la publication internationale
17 février 2011 (17.02.2011)

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
 CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
 DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
 HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
 KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
 ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
 NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
 SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051691

(22) Date de dépôt international :

11 août 2010 (11.08.2010)

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0955641 12 août 2009 (12.08.2009) FR

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA [FR/FR]; 79
rue de Miromesnil, F-75008 Paris (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

19 mai 2011

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **LEBON, Christophe** [FR/FR]; 2 chemin de la Bénétie, F-28260 Rouvres (FR). **SUPLIE, Pascal** [FR/FR]; 11 rue du 8 mai 1945, F-27400 Montaure (FR).

(74) Mandataires : **BLOT, Philippe** et al.; Cabinet Lavoix, 2, Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM,

**WO 2011/018582 A3**

(54) Title : FLOATING MICROGRANULES

(54) Titre : MICROGRANULÉS FLOTTANTS

(57) Abstract : The present invention relates to a floating granule containing a solid core whereon an active principle is mounted. Said floating granule also contains a compound capable of generating a gas evolution consisting of an alkaline agent.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un granulé flottant comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, et comprenant également un composé susceptible de générer un dégagement gazeux constitué d'un agent alcalin.

MICROGRANULÉS FLOTTANTS

La présente invention a pour objet des microgranulés flottants, ainsi que leur procédé de préparation.

De toutes les voies d'administration, la voie orale reste la voie de choix et donc la plus utilisée dans le domaine thérapeutique.

A ce titre, la physiologie du tractus gastro-intestinal a été largement étudiée afin d'optimiser les phénomènes d'absorption et d'élimination qui régulent la pharmacocinétique d'un médicament.

Le tractus gastro-intestinal a ainsi été modélisé et étudié selon différents paramètres (transit, pH, surface, présence de récepteurs ou transporteurs spécifiques). En fonction de leurs caractéristiques physicochimiques intrinsèques, les principes actifs contenus dans les formes médicamenteuses sont absorbés à des niveaux bien précis du tube digestif.

On dispose ainsi de différentes formes orales en fonction de l'effet recherché : forme à libération prolongée, forme à libération retardée, formes bioadhésives permettant de contrôler la durée et la localisation de la libération du principe actif.

Un paramètre reste difficile à maîtriser : il s'agit de la vidange gastrique ; celle-ci est en effet soumise à une forte variabilité, ce qui est préjudiciable pour la bonne reproductibilité de l'effet thérapeutique recherché. Ce problème est majeur pour les substances médicamenteuses absorbées très haut dans le tube digestif et il s'en suit une perte de biodisponibilité.

Pour remédier à ceci, des solutions galéniques ont été apportées, visant à augmenter le temps de résidence dans l'estomac : différentes formes flottantes ont ainsi été développées.

La demande internationale WO 01/10417 décrit une composition pharmaceutique se présentant sous forme d'un comprimé flottant dans l'estomac, constituée d'une phase active comprenant un principe actif en association avec un ou plusieurs excipients et une phase non active comprenant un système générateur de gaz (CO_2) et un polymère hydrophile ou un composé minéral poreux. De préférence, ledit système générateur comprend, en mélange intime, un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un bicarbonate de métal alcalin, en association avec un acide choisi notamment parmi les acides mono- et polycarboxyliques. Ce mélange intime forme un couple effervescent.

La demande internationale WO 01/80822 concerne des granulés

effervescents et leur procédé de préparation. Ces granulés sont constitués d'un couple effervescent et d'un liant extrudable thermofusible. Le couple effervescent est une combinaison d'un agent acide et d'un agent alcalin, ceci provoquant la formation d'un gaz en présence d'eau. Ainsi, les formulations décrites dans WO 5 01/80822 comprennent une combinaison agent acide / agent basique.

La demande internationale WO 02/085336 concerne des comprimés orodispersibles comprenant au moins un principe actif, un mélange d'excipients, des granules effervescents constitués d'un mélange d'un agent acide, d'un agent alcalin et d'un liant extrudable à chaud. Ces comprimés se désagrègent dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes.

Les travaux de Goole (International Journal of Pharmaceutics, 334, 2007, 35-10 41) décrivent eux des mini-comprimés flottants, de nature matricielle ou enrobée, à libération prolongée. Ces mini-comprimés contiennent systématiquement au minimum un agent actif, un agent liant et un mélange effervescent (acide tartrique, bicarbonate de sodium et carbonate de calcium).

Sheth et Tossounian (US 4 424 235) décrivent eux une gélule flottante à libération prolongée basée sur le gonflement d'un derivé cellulosique en présence de liquide.

Ainsi, à ce jour, la grande majorité des compositions listées ci-dessus concerne des comprimés comprenant un mélange acide/base pour l'effervescence.

Toutefois, le choix de la forme comprimé dans le développement d'une forme flottante n'est pas optimal car il s'agit d'une forme monolithique qui est donc soumise à un phénomène de tout ou rien lors de la vidange gastrique ce qui ajoute encore à la forte variabilité.

La vidange gastrique dépend en effet de la nature, du volume, de la taille et de la digestibilité des éléments solides présents dans l'estomac. Les liquides mais également les particules solides de diamètre inférieur à 3-5 mm passent facilement le pylore et seront donc vidangés rapidement lors de la phase digestive. Ce type de particules est donc a priori pénalisant pour les principes actifs absorbés très haut dans le tube digestif. Pour les particules de taille plus importantes comme les formes monolithiques, elles sont retenues par la barrière pylorique et ne seront vidangées que dans les périodes inter-digestives. Finalement, en fonction du moment de la journée (à jeun ou période post prandiale), le transit gastrique pour ces formes monolithiques sera beaucoup plus conséquent et pourra varier de quelques dizaines de minutes à plusieurs heures.

Egalement de par sa forme et son poids intrinsèques, le comprimé s'avère

problématique pour obtenir une bonne flottaison de la forme médicamenteuse. Il devient nécessaire dans ce cas d'utiliser une quantité importante d'agent effervescent pour obtenir la flottaison souhaitée.

Les systèmes susmentionnés doivent alors utiliser un couple agent acide / agent basique capable de provoquer cette effervescence ce qui ajoute encore au poids et aux dimensions du comprimé et donc finalement gène la flottaison souhaitée. Ainsi, les travaux de Goole susmentionnés consistent à développer des mini-comprimés d'un diamètre de trois millimètres mais utilisant un couple acide / base pour l'effervescence.

La proximité d'un agent acide et d'un agent basique au sein d'une même forme médicamenteuse est problématique en terme de stabilité et notamment dans des conditions d'humidité relative élevée. Cela suppose d'utiliser des conditionnements adaptés (aluminium ou PVDC, voire flacons avec déshydratant).

La présente invention a pour but d'apporter une solution à tous les inconvénients susmentionnés.

Elle a donc pour but de fournir une forme orale permettant d'améliorer la biodisponibilité et la reproductibilité de l'effet thérapeutique pour les principes actifs à fenêtre d'absorption étroite ou absorbés haut dans le tube digestif.

Un autre but de l'invention consiste à fournir une forme multiparticulaire flottante à libération prolongée, particulièrement utile pour diminuer la variabilité et donc la reproductibilité et permettant de se prémunir des inconvénients observés avec les formes monolithiques que sont les gélules ou les comprimés.

Un autre but de la présente invention consiste à fournir une forme multiparticulaire flottante préservant la paroi de l'estomac en diminuant les risques d'intolérance locale.

La présente invention consiste donc à fournir une composition spécifiquement élaborée pour obtenir une forme médicamenteuse suffisamment titrée en principe actif tout en gardant une taille suffisamment restreinte pour obtenir une flottaison satisfaisante, et plus particulièrement pour les principes actifs présentant une absorption haute dans le tractus digestif.

La présente invention concerne donc des granulés flottants comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, lesdits granulés étant caractérisés en ce qu'ils comprennent également un composé susceptible de générer un dégagement gazeux constitué d'un agent alcalin.

La présente invention concerne donc des granulés flottants comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, lesdits granulés étant

caractérisés en ce qu'ils comprennent uniquement un agent alcalin à titre de composé susceptible de générer un dégagement gazeux.

La présente invention concerne donc des granulés flottants comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, lesdits granulés étant caractérisés en ce qu'ils comprennent un agent alcalin et en ce qu'ils ne comprennent pas d'agent acide à titre de composé susceptible de générer un dégagement gazeux.

Les granulés flottants selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils comprennent, déposé sur un support ou cœur solide, au moins un principe actif, et en ce qu'ils comprennent un agent susceptible de générer un dégagement gazeux constitué uniquement d'un agent alcalin.

Une autre réalisation de l'invention concerne un granulé de type cœur-écorce ayant une taille maximale de 3 mm et adapté pour flotter à la surface du liquide stomacal, ledit granulé comprenant

- i) un cœur neutre solide, et
- ii) une écorce composée :
 - d'une couche interne appliquée sur ledit cœur solide et contenant :
 - un principe actif dont le site d'absorption est situé très haut dans le tube digestif, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué par le furosémide, le tiapride, l'alfuzosine, le captopril, le GHB, la metformine, la nifédipine, la buprénorphine, du modafinil, la méthadone, la nalbuphine et le tétrahydrocannabinol, et
 - un agent alcalin choisi dans le groupe constitué par les carbonates et les bicarbonates et générant un dégagement gazeux en présence dudit liquide stomacal;
 - éventuellement d'une couche intermédiaire séparant ledit agent alcalin dudit principe actif lorsque ce dernier est un composé acide; et

ATDB

4a

- d'une couche externe d'enrobage.

Une autre réalisation de l'invention concerne un granulé du type cœur-écorce ayant une taille maximale de 3 mm adapté pour flotter à la surface du liquide stomacal, ledit granulé comprenant

i) un cœur neutre solide constitué d'un agent alcalin choisi dans le groupe constitué par les carbonates et les bicarbonates et générant un dégagement gazeux en présence dudit liquide stomacal,

ii) une écorce composée :

- d'une couche interne appliquée sur ledit cœur neutre et contenant un principe actif dont le site d'absorption est situé très haut dans le tube digestif, choisi dans le groupe constitué du furosémide, le tiapride, l'alfuzosine, le captopril, le GHB, la metformine, la nifédipine, la buprénorphine, du modafinil, la méthadone, la nalbuphine et le tétrahydrocannabinol,
- éventuellement d'une couche intermédiaire séparant ledit agent alcalin dudit principe actif lorsque ce dernier est un composé acide, et
- d'une couche externe d'enrobage.

Les granulés flottants selon l'invention n'utilisent donc pas de mélange agent acide / agent alcalin comme habituellement dans l'état de la technique. Dans le cadre de la présente invention, la flottaison est obtenue par réaction du liquide stomacal acide lorsqu'il diffuse au sein de la forme médicamenteuse.

Les granulés flottants selon l'invention sont capables de flotter suffisamment longtemps dans l'estomac et la formulation multicouche assure en outre une diffusion prolongée du principe actif.

Selon la présente invention, l'agent alcalin susmentionné peut être supporté également sur ledit support solide. Ainsi, de tels granulés flottants selon l'invention comprennent, supportés sur ledit cœur solide, au moins un principe actif et un agent alcalin qui est susceptible de générer un dégagement gazeux.

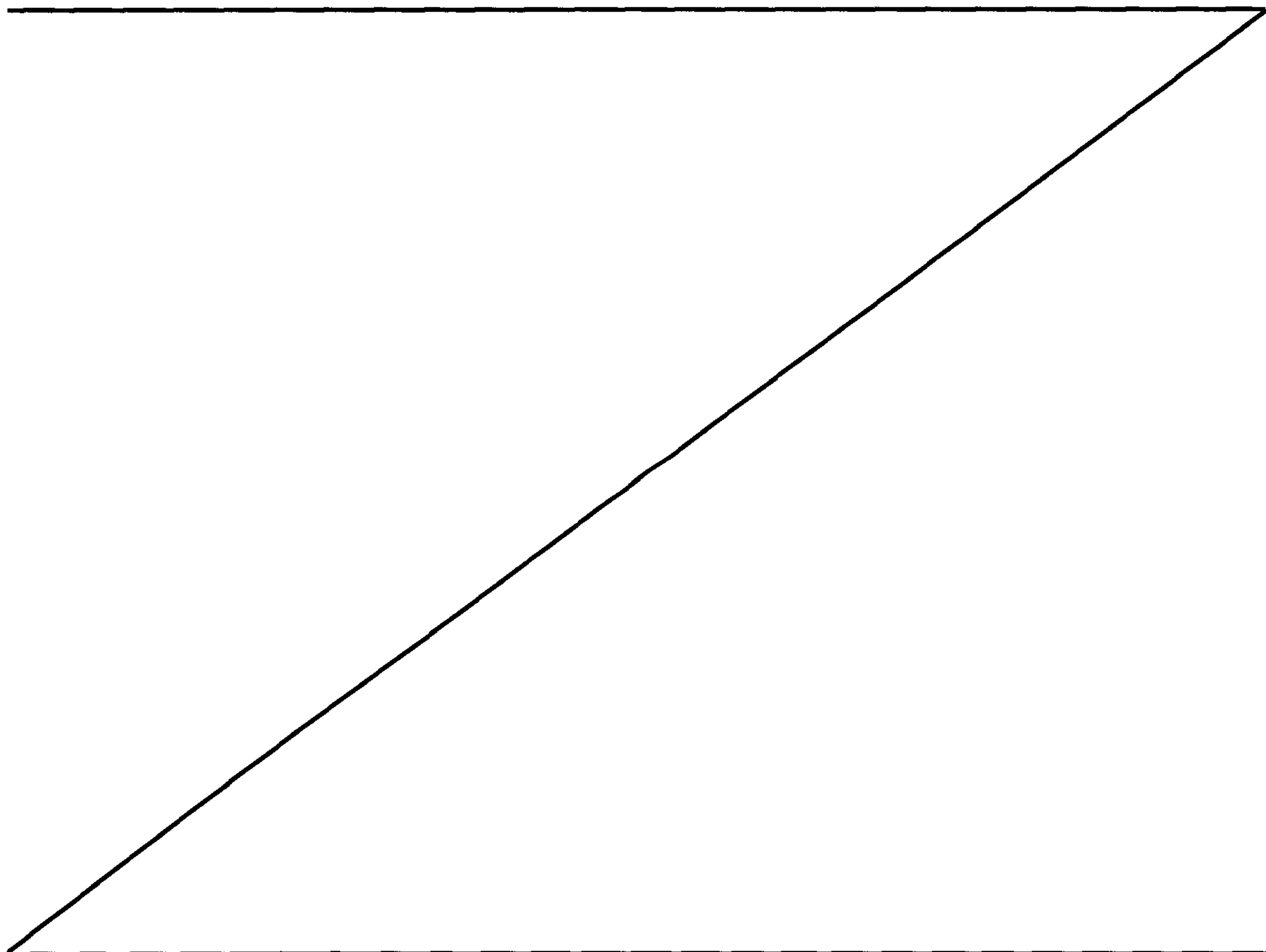
ATDB

4b

Selon la présente invention, l'agent alcalin susmentionné peut être également utilisé directement comme support. Ainsi, de tels granulés flottants selon l'invention comprennent, supporté sur un cœur solide constitué d'un agent alcalin, au moins un principe actif.

Selon la présente invention, l'agent alcalin est utilisé comme cœur solide sur lequel sont supportés les principes actifs ou il est incorporé dans les couches constitutives du granulé, à savoir déposé sur un support solide avec le ou les principes actifs ou présent dans une couche déposée par-dessus celle formée par le ou les principes actifs.

Les granulés flottants de l'invention sont donc caractérisés en ce qu'ils ne comprennent pas d'agent acide susceptible de générer un dégagement gazeux. Par "agent acide", on désigne tout acide minéral ou organique, sous forme d'acide libre, d'anhydride d'acide ou de sel d'acide susceptible de générer un dégagement gazeux. Les granulés flottants de l'invention ne comprennent donc pas d'acide



carboxylique susceptible de générer un dégagement gazeux (c'est-à-dire pas d'acide mono- ou polycarboxylique).

De préférence, les granulés flottants de l'invention ne comprennent pas d'agent acide en une quantité suffisante pour permettre un dégagement gazeux.

5 Les granulés flottants de l'invention sont donc de préférence caractérisés en ce qu'ils ne comprennent pas d'acide présentant un pH inférieur ou égal à 4,5 à température ambiante.

10 De préférence, les granulés flottants de l'invention ne comprennent pas d'acide tartrique, ni d'acide tartrique, ni d'acide citrique, ni d'acide maléique, ni d'acide fumarique, ni d'acide malique, ni d'acide adipique, ni d'acide succinique, ni d'acide lactique, ni d'acide glycolique, ni d'alpha-hydroxy acide, ni d'acide ascorbique, ni d'acides aminés, ni les sels et dérivés de ces acides.

15 Les granulés flottants selon la présente invention présentent une structure multicouche où le principe actif est déposé sur un support et les autres excipients sont à leur tour déposés autour de ce cœur.

Les granulés flottants selon la présente invention sont caractérisés en ce que l'agent alcalin, utilisé à titre de composé susceptible de générer un dégagement gazeux, n'est pas en contact avec un composé acide.

20 Ainsi, lorsque les granulés flottants selon l'invention comprennent un composé acide, l'agent alcalin et ledit composé acide sont séparés par une couche intermédiaire.

25 Les granulés flottants selon la présente invention sont des granulés dans lesquels il n'y a aucun contact direct entre un composé à caractère acide et l'agent alcalin utilisé à titre de composé susceptible de générer un dégagement gazeux, ou tout autre composé alcalin. En effet, si les granulés de la présente invention comprennent un composé à caractère acide (en tant que principe actif ou en tant qu'excipient), ils comprennent alors des films (ou couches) intermédiaires entre ledit acide et ledit agent alcalin pour éviter tout contact entre eux et donc toute réaction entre eux. La présence de tels films intermédiaires permet donc d'obtenir des granulés stables. Ces films (ou couches intermédiaires) jouent le rôle de films protecteurs pour améliorer la stabilité.

30 Les granulés de l'invention sont donc caractérisés par la présence de couches "barrières" augmentant la stabilité desdits granulés. Ces couches sont utilisées pour empêcher toute réaction entre les différents constituants desdits granulés. Elles permettent ainsi d'éviter l'apparition du phénomène d'effervescence avant la mise en contact des granulés avec le milieu stomacal.

Selon un mode de réalisation des granulés flottants selon la présente invention, l'agent alcalin est déposé sur le support solide : dans un tel cas, les particules de principe actif et de l'agent alcalin sont réparties indifféremment sur le support. Selon un autre mode de réalisation des granulés flottants selon la présente invention, l'agent alcalin forme une autre couche indépendante de la couche formée par le principe actif.

L'agent alcalin peut donc être incorporé à différents niveaux des granulés. Il peut également être directement utilisé comme support du granulé.

L'expression "granulé" désigne une préparation constituée de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations.

Du point de vue physique, les granulés sont des agrégats de particules de poudres diverses cristallisées ou amorphes.

Les granulés de la présente invention sont notamment destinés à une administration par voie orale, et plus particulièrement à être avalés tels quels.

Les granulés de la présente invention présentent une structure caractéristique de type cœur-écorce, le cœur n'étant pas de même nature que les composés formant l'écorce.

Ainsi, ces granulés présentent une structure multicouche. En effet, le principe actif est déposé sur le cœur et donc forme une couche (ou écorce) déposée autour de ce cœur (ou support).

Le cœur des granulés peut également être considéré comme étant un support sur lequel vont se fixer les particules du principe actif.

Le cœur est constitué de particules solides et le principe actif supporté par ledit cœur est également sous forme solide.

La présente invention est donc basée sur la mise au point d'une nouvelle forme orale multiparticulaire.

Les granulés de l'invention présentent une couche de principe actif.

En fonction des paramètres pharmacologiques finaux souhaités, cette première couche peut être recouverte par d'autres couches polymériques utilisant différents polymères d'enrobage ainsi que les différents adjuvants couramment utilisés (plastifiants, solubilisants, lubrifiants, anti-adhérents, etc..). Ces couches peuvent donc comme décrit précédemment jouer le rôle de couches de protection, évitant le contact entre les composés acides et alcalins.

Les granulés flottants de l'invention comprennent un cœur solide choisi de préférence parmi les supports insolubles, et plus particulièrement choisi dans le

groupe constitué des polyols, des gommes, des dérivés de la silice, des dérivés de calcium ou de potassium, des composés minéraux tels que les phosphates dicalciques et les phosphates tricalciques, du saccharose, des dérivés de cellulose, notamment de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'amidon, des gluconates, des silicates, des cristaux de sucre, et des mélanges de ceux-ci.

Selon un mode de réalisation particulier, comme indiqué ci-dessus, le cœur solide peut être constitué de l'agent alcalin. Une famille particulière de granulés selon l'invention est donc constituée de granulés flottants tels que définis ci-dessus dans lesquels le ou les principes actifs sont déposés sur du bicarbonate de sodium (constituant à la fois le cœur des granulés et l'agent alcalin susceptible de générer un dégagement gazeux).

Le cœur solide des granulés peut également être constitué d'un mélange de composés, notamment d'un mélange de supports insolubles. Ainsi, on peut notamment citer le mélange formé de saccharose et d'amidon ou de composés minéraux dérivés de la silice ou du calcium.

Le cœur solide peut également être constitué de supports solubles parmi lesquels on peut citer certains grades solides de PEG (notamment PEG 4000 ou PEG 6000).

L'expression "dérivés de la silice" désigne la silice ainsi que les silices précipitées obtenues à partir de silicates alcalins, notamment Aerosil®, ou encore le talc, la bentonite ou le kaolin.

L'expression "dérivés de calcium" désigne des excipients cristallins dérivés de l'hydroxyde de calcium, des produits insolubles dans l'eau utilisés en médecine comme diluants, ou des agents de charges et également abrasifs.

L'expression "dérivés de potassium" désigne notamment le bicarbonate de potassium et le chlorure de potassium.

Parmi les supports insolubles formant le cœur des granulés de l'invention, on peut également citer les dérivés du magnésium (notamment carbonates ou oxydes).

De préférence, dans les granulés flottants selon l'invention, l'agent alcalin est choisi dans le groupe constitué des carbonates et bicarbonates, et est notamment choisi dans le groupe constitué du bicarbonate de sodium, du carbonate de sodium, du carbonate de glycine de sodium, du bicarbonate de potassium, du carbonate de magnésium, du carbonate de calcium et de leurs mélanges.

Les granulés de l'invention peuvent également comprendre un liant.

Le rôle du liant est de lier entre elles les particules, c'est-à-dire de parfaire la

cohésion du granulé. Ainsi, les liants permettent d'assurer une bonne cohésion du principe actif et du cœur dans les granulés.

Ainsi, les liants se trouvent, comme le principe actif, déposés autour du cœur des granulés.

5 Comme liants, on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gommes arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons, maltodextrines, PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique, et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

10 Les liants des granulés de l'invention sont de préférence choisis dans le groupe constitué de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone (PVP ou polyvidone), de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose (HPC), de la cellulose, des polyols, des glycérides polyglycolysés (Gelucire[®]) ou des macrogolglycérides, 15 notamment macrogolglycérides de stéaroyle, également dérivés acryliques, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

Parmi les polyols, on peut citer notamment le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol.

Selon un mode de réalisation particulier, les liants sont de préférence choisis 20 dans le groupe constitué de la polyvinylpyrrolidone, de la gomme laque, des polyols, des glycérides polyglycolysés (Gelucire[®]) ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

25 On peut également utiliser un liant choisi dans les groupes cités ci-dessus pour des propriétés particulières ; par exemple il peut être utile d'utiliser comme liant des excipients pH-dépendants tels que EUDRAGIT[®] L100 ou de la gomme laque. On peut également choisir d'utiliser préférentiellement des glycérides polyglycolysés (Gelucire[®]) pour leur caractère hydrophobe.

Les granulés enrobés sont constitués de grains enrobés d'une ou de plusieurs couches de mélanges d'excipients divers.

30 Ainsi, les granulés enrobés préférés selon la présente invention comprennent une couche supplémentaire constituée de l'agent d'enrobage.

De préférence, les agents d'enrobage présents dans les granulés de l'invention ne sont pas acides.

35 Les granulés de l'invention peuvent également comprendre un enrobage constitué par un agent d'enrobage choisi dans le groupe constitué des dérivés de cire, des plastifiants (agents filmogènes), de la gomme laque, de la

polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol, des dérivés cellulosiques tels que HPMC ou HPC, du saccharose, des glycérides d'acides gras et des polymères méthacryliques.

L'expression "dérivés de cire" désigne des produits naturels ou synthétiques constitués d'esters d'acides gras et d'alcools, en général solides à température ambiante, utilisés à différents titres dans les préparations médicamenteuses.

Les granulés flottants de l'invention peuvent également être enrobés par un film d'enrobage dans lequel sont ajoutés un ou plusieurs excipients tels que des lubrifiants, des colorants, des édulcorants, des plastifiants ou des agents anti-adhérents.

Les granulés de l'invention peuvent aussi comprendre un enrobage entérique, notamment constitué de polymères méthacryliques, notamment Eudragit® L, de gomme laque ou de HPMCP (hydroxypropylméthyl-cellulosephthalate - hypromellose phtalate). De tels granulés sont donc gastro-résistants.

La présence de cet enrobage entérique peut influer sur la biodisponibilité du principe actif, notamment en évitant sa dégradation en milieu acide.

Les granulés flottants de l'invention peuvent également comprendre un enrobage pour libération prolongée.

De tels granulés permettent une libération modifiée ou retardée des principes actifs (granulés à libération modifiée).

Un tel enrobage est obtenu avec des agents d'enrobage notamment constitués de copolymères de méthacrylates et d'acrylates Eudragit® S100, Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® 30D, Eudragit® RL30D, de gomme laque, de dérivés de la cellulose, notamment d'éthylcellulose, de cires (notamment Gelucire®) et de dérivés acryliques.

La présence de cet enrobage pour libération modifiée influence notamment la demi-vie apparente du principe actif.

Les granulés flottants selon la présente invention peuvent également comprendre un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

Parmi les lubrifiants mis en œuvre dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer le talc, le stéarate de magnésium, les dérivés de silice (notamment Aerosil®) ou les cires.

Parmi les arômes mis en œuvre dans le cadre de la présente invention, on peut citer les arômes classiquement utilisés dans les additifs alimentaires.

Les édulcorants mis en œuvre dans le cadre de la présente invention sont notamment ceux listés dans la directive 94/35/CE du 30 juin 1994 concernant les

édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires (modifiée par la directive 2006/25/CE du 5 juillet 2006). Ainsi, on peut notamment citer l'aspartame E 951, le sorbitol E 420, le mannitol E 421, l'acésulfame-K E 950, la saccharine E 954, stevia ou la thaumatine.

5 Les colorants mis en œuvre dans le cadre de la présente invention sont notamment ceux listés dans la directive 95/45/CE du 26 juillet 1995 concernant les colorants pouvant être employés dans les denrées alimentaires (modifiée par la directive 2006/33/CE du 20 mars 2006). Ainsi, on peut notamment citer les colorants E 100 à E 180.

10 Les granulés flottants de l'invention peuvent comprendre tout principe actif utilisé en pharmacie thérapeutique, ainsi que des associations de ceux-ci. De préférence, les principes actifs utilisés pour la préparation des granulés flottants de l'invention sont des principes actifs à fenêtre d'absorption étroite ou absorbés haut dans le tube digestif.

15 De préférence, les principes actifs ne sont pas des composés acides.

Parmi les principes actifs utilisés pour la préparation des granulés flottants selon l'invention, on peut citer notamment : le furosémide, le tiapride, l'alfuzosine, le captoril, le GHB ou la metformine. De préférence, le principe actif n'est pas l'aténolol.

20 Cependant, on peut également citer les principes actifs présentant une absorption moins spécifique et de façon non exhaustive les substances antivirales, les agents antidépresseurs, les agents cytostatiques, les agents hypcholestérolémiants, les antalgiques, les analgésiques anti-inflammatoires, les diurétiques et toute autre classe thérapeutique.

25 La forme galénique décrite ici présente également un intérêt dans les domaines vétérinaires, nutraceutiques, cosmétiques et de l'agriculture.

Parmi les principes actifs préférés, on peut citer les antalgiques et les analgésiques. Les analgésiques permettent d'éliminer la douleur du patient. Parmi les classes d'analgésiques, on peut notamment citer les analgésiques centraux morphiniques (dérivés de morphine), les analgésiques centraux non morphiniques, les analgésiques périphériques et autres tels que les benzodiazépines.

30 De préférence, les principes actifs des granulés selon l'invention sont choisis dans le groupe constitué de la nifédipine, du sulfate de morphine, de l'oxycodone, de l'acide gamma-hydroxybutyrique ou l'un de ses sels, de la bupréorphine, du modafinil, du dextropropoxyphène, de la méthadone, du tramadol, de la nalbuphine, du tétrahydrocannabinol et des benzodiazépines.

Selon un mode de réalisation préféré, les granulés flottants selon l'invention comprennent de 0,5% à 60%, de préférence de 15% à 50%, en poids de principe actif par rapport au poids total du granulé.

De préférence, les granulés flottants de l'invention comprennent de 15% à 5 70%, de préférence de 25% à 50%, en poids d'agent alcalin par rapport au poids total du granulé.

De préférence, les granulés flottants de l'invention sont caractérisés en ce que le cœur solide représente de 20% à 80% en poids par rapport au poids total du granulé.

10 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, les granulés flottants selon l'invention présentent un diamètre inférieur à 3 mm.

Cette taille inférieure à trois millimètres permet de garantir une bonne flottaison dans le liquide stomacal.

En raison du petit diamètre des granulés de l'invention, et a fortiori de leur 15 faible masse, ceux-ci peuvent très facilement flotter dans le liquide stomacal, et ce sans nécessiter la présence d'une quantité trop importante de composé susceptible de générer un dégagement gazeux (agent alcalin). Toutefois, il est connu que des 20 formes pharmaceutiques de petite taille présentent l'inconvénient d'avoir un temps de séjour trop court dans l'estomac. Il est donc inattendu que les granulés de l'invention ne présentent pas cet inconvénient. En effet, ceux-ci présentent un temps de séjour dans l'estomac satisfaisant en raison de leur structure spécifique et des modifications chimiques effectuées (présence des couches 'isolantes' entre les acides et les bases).

Ainsi, les granulés flottants de l'invention peuvent également être dénommés 25 "microgranulés flottants".

La présente invention concerne également un procédé de préparation de granulés flottants tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'application par poudrage du principe actif sur un support particulaire solide.

Le procédé comprend également une étape consistant à ajouter l'agent 30 alcalin.

Selon un mode de réalisation particulier, l'agent alcalin est ajouté directement en mélange avec le principe actif et poudré sur le support. Un tel procédé consiste donc à appliquer par poudrage le principe actif et l'agent alcalin sur un support particulaire solide.

35 Selon un mode de réalisation particulier, l'agent alcalin est utilisé comme support solide. Ainsi, un tel procédé consiste donc à appliquer par poudrage le

principe actif sur l'agent alcalin constituant un support particulaire solide.

Le procédé de l'invention peut également comprendre, après l'étape de poudrage, une étape d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage l'agent enrobant sous forme de film sur le granulé, suivie, le cas échéant d'une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant.

La structure des granulés de l'invention est liée à la mise en œuvre de ce procédé particulier qui permet l'obtention de granulés de structure cœur-écorce.

L'étape de poudrage susmentionnée du procédé pour la préparation des granulés de l'invention peut également comprendre une étape de pulvérisation d'une solution alcoolique ou hydroalcoolique ou aqueuse d'un liant.

Cette étape de pulvérisation et l'étape de poudrage sont de préférence effectuées de façon simultanée ou alternée.

De préférence, l'étape de poudrage susmentionnée est effectuée de façon concomitante avec une étape de pulvérisation d'un liant sous forme de solution.

La combinaison de ces étapes permet d'assurer une bonne cohésion du principe actif sur le cœur des granulés.

Une mise en œuvre avantageuse du procédé de l'invention consiste ainsi à appliquer le principe actif, mélangé ou non avec l'agent alcalin, sous forme de poudre sur le support particulaire susmentionné (ou cœur des granulés) en alternant des séquences de pulvérisation du liant sous forme de solution.

Le procédé de l'invention peut également comprendre, après l'étape de poudrage, une ou plusieurs étapes d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage le ou les agents enrobants sous forme de films sur le granulé.

Un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention consiste en un procédé comprenant, après l'étape d'enrobage, une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant, ceux-ci pouvant être eux-mêmes préparés sous forme de granulés afin d'être finalement mélangés aux granulés actifs.

Toutefois les lubrifiants, arômes, édulcorants et colorants peuvent être également ajoutés avant l'étape de poudrage susmentionnée.

ATDB

13

EXEMPLES

Les exemples ci-après concernent des exemples particuliers de granulés flottants de l'invention.

Exemple 1 : Granulés flottants à base de furosémide

Matières Premières Sèches	mg	%
Furosémide	60,000	18,13
Neutres taille 550-750	100,000	30,211
PVP K30	20,000	6,04
Gélucire® 50/02	30,000	9,06
Carbonate de calcium	30,000	9,06
Bicarbonate de Na	60,000	18,13
Aquacoat® EC30D	25,000	7,55
Dibutylsébaçate	6,000	1,81
Solvants		
Alcool 96°	Qs	
Eau purifiée	Qs	
Masse Théorique		
Masse Sèche Théorique	331,000	100
Teneur Théorique (mg/g)	181,27	

Les granulés susmentionnés sont obtenus en suivant le mode opératoire suivant :

Dans un premier temps, on a effectué une étape de montage par poudrage du principe actif furosémide sur les neutres supports avec une pulvérisation intermittente d'une solution alcoolique du liant PVP.

On a ensuite effectué un premier enrobage des granulés obtenus précédemment en ajoutant les agents alcalins (carbonate de calcium et bicarbonate de sodium) ainsi qu'un composé de type cire (Gélucire®).

Enfin, on a effectué un deuxième enrobage des granulés avec une suspension aqueuse comprenant un plastifiant (dibutylsébaçate) et l'agent

d'enrobage Aquacoat® EC30D.

Exemple 2 : Granulés flottants à base de nifédipine

Matières Premières Séches	mg	%
Nifédipine	30,000	11,26
Bicarbonate de Na	150,00	56,29
HPMC 603	40,00	15,01
Jaune orangé S	3,320	1,24
Eudragit® FS30D	33,200	12,46
Triéthylcitrate	3,320	1,24
Talc	6,640	2,50
Solvants		
Alcool 96°	Qs	
Eau purifiée	Qs	
<i>Masse Théorique</i>	Qs	
<i>Masse Sèche Théorique</i>	266,480	100,00
<i>Teneur Théorique (mg/g)</i>	112,57	

5

Les granulés susmentionnés sont obtenus en suivant le mode opératoire suivant :

Dans un premier temps, on a préparé une suspension aqueuse contenant le principe actif (MOR 920) et le liant (HPMC).

10 Ladite suspension a été ensuite pulvérisée sur le support constitué de bicarbonate de sodium (agent alcalin) et les granulés ont ensuite été séchés dans un lit d'air fluidisé.

On a ensuite effectué un enrobage LP des granulés obtenus précédemment avec une suspension aqueuse comprenant un plastifiant (triéthylcitrate), du talc, l'agent d'enrobage Eudragit® FS30D et le colorant.

20

Exemple 3 : Granulés flottants à base de métformine

Matières Premières Sèches	mg	%
Méformine	500,000	42,55
Pearlitol® 400 DC	100,00	8,51
GLDB	150,000	12,77
Ethylcellulose / Eudragit® E100	100,000	8,51
Bicarbonate de Na	300,000	25,53
Préciprol® ATO 5	25,000	2,13
Solvants		
Alcool 96°	Qs	
<i>Masse Théorique</i>	Qs	
<i>Masse Sèche Théorique</i>	1 175,000	100,00
<i>Teneur Théorique (mg/g)</i>	425,53	

Les granulés susmentionnés sont obtenus en suivant le mode opératoire suivant :

Dans un premier temps, on a effectué une étape de montage par poudrage du principe actif furosémide sur le support mannitol (Pearlitol® 400 DC, Roquette) avec une pulvérisation intermittente d'une solution alcoolique du liant (gomme laque -GLDB).

Les granulés ont ensuite été séchés dans un lit d'air fluidisé.

On a ensuite effectué un enrobage des granulés obtenus précédemment en déposant l'agent alcalin (bicarbonate de sodium) et en pulvérisant une suspension alcoolique comprenant l'agent d'enrobage Eudragit® E100 avec l'éthylcellulose, et finalement le composé Préciprol® ATO 5 (Gattefossé).

ATDB

16

REVENDICATIONS

1. Granulé de type cœur-écorce ayant une taille maximale de 3 mm et adapté pour flotter à la surface du liquide stomacal, ledit granulé comprenant

- i) un cœur neutre solide, et
- ii) une écorce composée :
 - d'une couche interne appliquée sur ledit cœur solide et contenant :
 - un principe actif dont le site d'absorption est situé très haut dans le tube digestif, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué par le furosémide, le tiapride, l'alfuzosine, le captopril, le GHB, la metformine, la nifédipine, la buprénorphine, du modafinil, la méthadone, la nalbuphine et le tétrahydrocannabinol, et
 - un agent alcalin choisi dans le groupe constitué par les carbonates et les bicarbonates et générant un dégagement gazeux en présence dudit liquide stomacal;
 - éventuellement d'une couche intermédiaire séparant ledit agent alcalin dudit principe actif lorsque ce dernier est un composé acide; et
 - d'une couche externe d'enrobage.

2. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent alcalin est choisi dans le groupe constitué par du bicarbonate de sodium, du carbonate de sodium, du carbonate de glycine de sodium, du bicarbonate de potassium, du carbonate de magnésium et du carbonate de calcium.

3. Granulé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le cœur neutre solide est choisi parmi les supports insolubles.

4. Granulé du type cœur-écorce ayant une taille maximale de 3 mm adapté pour flotter à la surface du liquide stomacal, ledit granulé comprenant

i) un cœur neutre solide constitué d'un agent alcalin choisi dans le groupe constitué par les carbonates et les bicarbonates et générant un dégagement gazeux en présence dudit liquide stomacal,

ii) une écorce composée :

- d'une couche interne appliquée sur ledit cœur neutre et contenant un principe actif dont le site d'absorption est situé très haut dans le tube digestif, choisi dans le groupe constitué du furosémide, le tiapride, l'alfuzosine, le captopril, le GHB, la metformine, la nifédipine, la buprénorphine, du modafinil, la méthadone, la nalbuphine et le tétrahydrocannabinol,
- éventuellement d'une couche intermédiaire séparant ledit agent alcalin dudit principe actif lorsque ce dernier est un composé acide, et
- d'une couche externe d'enrobage.

5. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un liant.

6. Granulé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le liant est choisi dans le groupe constitué par des maltodextrines, de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose, de la cellulose, des polyols et de leurs mélanges.

7. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la couche externe d'enrobage est choisie dans le groupe constitué par de la gomme laque, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol, des dérivés cellulosiques HPMC, des dérivés cellulosiques HPC, du saccharose, des glycérides d'acides gras, et de leurs mélanges.

8. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend de 0,5% à 60% en poids de principe actif par rapport au poids total du granulé.

9. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend de 15% à 70% en poids d'agent alcalin par rapport au poids total du granulé.

ATDB

18

10. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le cœur solide représente de 20% à 80% en poids par rapport au poids total du granulé.

11. Granulé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le cœur neutre solide est choisi dans le groupe constitué par des polyols, des gommes, de la silice, des phosphates dicalciques, des phosphates tricalciques, du saccharose, de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose, de l'hydroxypropylméthyl-cellulose, de l'amidon, des gluconates, des silicates, des cristaux de sucre, et des mélanges de ceux-ci.

12. Procédé de préparation d'un granulé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 5 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'application par poudrage du principe actif sur le cœur neutre solide et une étape d'addition de l'agent alcalin.

13. Procédé de préparation d'un granulé tel que défini à la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'application par poudrage du principe actif sur l'agent alcalin constituant le cœur neutre solide.