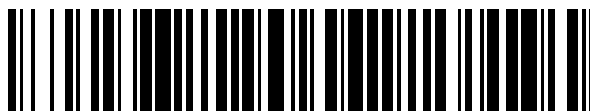


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 498**

51 Int. Cl.:
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06793706 .0**
96 Fecha de presentación: **21.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2051704**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica con liberación controlada de la sustancia activa, para sustancias activas con una buena solubilidad en agua**

30 Prioridad:
18.08.2006 IN CH14652006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

73 Titular/es:
**EVONIK RÖHM GMBH
KIRSCHENALLEE
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**PETEREIT, Hans-Ulrich;
RAVISHANKAR, Hema y
BODINGE, Shradda**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 385 498 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica con liberación controlada de la sustancia activa, para sustancias activas con una buena solubilidad en agua.

Sector del invento

- 5 El invento se refiere al sector de las composiciones farmacéuticas con liberación controlada de la sustancia activa, para sustancias activas con una buena solubilidad en agua.

Estado de la técnica

10 El documento de solicitud de patente europea EP-A 0 463 877 describe unas composiciones farmacéuticas con liberación retardada de la sustancia activa, que se componen de un núcleo con una sustancia activa farmacéutica y con una película de revestimiento de una sola capa, que contiene una sal repelente del agua y un copolímero insoluble en agua a base de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio-metacrilato de metilo. La sal repelente del agua puede ser p.ej. el estearato de Ca o Mg. Se obtienen unas curvas de liberación de formas sigmoideas.

15 Los documentos EP-A 0 225 085, EP-A 0 122 077 y EP-A 0 123 470 describen la utilización de un ácido orgánico en núcleos de medicamentos, que pueden ser provistos de diferentes revestimientos a base de soluciones orgánicas. Esencialmente resultan unas características de liberación de formas sigmoideas. El documento EP-A 0 436 370 describe unas composiciones farmacéuticas con liberación retardada de la sustancia activa, que se compone de un núcleo con una sustancia activa farmacéutica y con un ácido orgánico, y de una película externa de revestimiento, que había sido aplicada mediante una atomización acuosa, y que es un copolímero a base de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio-metacrilato de metilo. En este caso se obtienen asimismo unas curvas de liberación de formas sigmoideas.

20 El documento EP 1 117 387 B1 describe un sistema similar al del documento EP-A 0 436 370. La diferencia esencial consiste en la utilización de los ácidos orgánicos en la forma de sales, con lo que se puede influir favorablemente en particular sobre la duración de la fase de retardo así como también sobre la pendiente de las curvas de liberación de formas sigmoideas. Como posibles agentes auxiliares de elaboración se mencionan, entre otros, un ácido silícico molido y agentes formadores de poros.

Misión y solución

30 En el caso de un gran número de formas medicamentosas o respectivamente de sustancias activas, es terapéuticamente conveniente una característica de liberación de forma sigmoidea con una fase inicial que presenta una liberación retardada de la sustancia activa (fase de retardo), con una subsiguiente fase principal de liberación (fase de impulso) y con una fase de terminación. Por lo general, en la fase de retardo debe de tener lugar una liberación lo más baja que sea posible de la sustancia activa y en la fase de impulso que sigue a continuación debe de tener lugar una liberación lo más rápida que sea posible de la sustancia activa. Este objetivo se consigue parcialmente mediante las enseñanzas técnicas del documento EP-A 0 436 370 y del documento de patente europea EP 1 117 387 B1. En el documento EP 1 117 387 B1 se consiguen unos buenos resultados, sobre todo con el acetato de sodio. Sin embargo, subsiste una constante necesidad de mejoramiento. Se consideró como una misión la de perfeccionar las formulaciones farmacéuticas conocidas a partir de los documentos EP-A 0 436 370 y EP 1 117 387 B1 con una liberación en forma sigmoidea de la sustancia activa, con el fin de aproximarse más a los objetivos arriba mencionados.

40 El problema planteado por esta misión se resolvió mediante una formulación farmacéutica, que contiene

a) un núcleo con una sustancia activa y un ácido orgánico y/o la sal de un ácido orgánico

45 b) un revestimiento que envuelve al núcleo, que contiene una porción polimérica a base de copolímeros de (met)acrilatos, que tienen no más que 15 % en peso de grupos catiónicos o aniónicos, y que contiene por lo menos 60 % en peso de un copolímero de (met)acrilato, que se compone de unidades polimerizadas por radicales de 93 a 98 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y de 7 a 2 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo,

que está caracterizado porque

la sustancia activa tiene una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l a 20 °C y

50 el revestimiento contiene partículas de dióxido de silicio con un tamaño medio de partículas situado en el intervalo de 1 a 50 µm.

Realización del invento

Núcleos (a):

En el caso más sencillo, el núcleo puede estar compuesto sólo por la sustancia activa y por el ácido orgánico y/o por la sal del ácido orgánico, por regla general él contiene adicionalmente un soporte o vehículo, p.ej. un nonpareill, y ciertas sustancias auxiliares farmacéuticas, tales como p.ej. un ácido silícico altamente disperso o una poli(vinil-pirrolidona) (PVP).

5 El núcleo (a) se puede componer, p.ej. de:

- una sustancia activa en una proporción de 97,5 a 2,5, de manera preferida de 80 a 5 % en peso, referida al peso del núcleo
- un ácido orgánico y/o una o varias sales de ácidos orgánicos en una proporción de 2,5 a 97,5, de manera preferida de 5 a 80, en particular de 10 a 50 % en peso, referida al peso del núcleo

10 • opcionalmente sustancias auxiliares farmacéuticas en una proporción de 0 - 95, de manera preferida de 10 a 50 % en peso, referida al peso del núcleo

- opcionalmente un soporte o vehículo con una proporción en el peso del núcleo de 0 a 95, de manera preferida de 10 a 50 % en peso.

15 Los núcleos se pueden producir p.ej. mediante una compresión directa, una extrusión y un subsiguiente redondeo, una granulación húmeda o seca, o mediante una granulación por compresión directa (p.ej. sobre platos) o mediante una aglutinación de polvos (en inglés "powder layering") sobre esferas exentas de sustancia activa (en francés "nonpareilles") o de partículas que contienen la sustancia activa.

20 Las sustancias auxiliares farmacéuticas, contenidas de manera adicional a la sustancia activa, pueden ser p.ej. agentes aglutinantes, tales como una celulosa y sus derivados, una poli(vinil-pirrolidona) (PVP), una gelatina, (met)acrilatos, un almidón y sus derivados, o azúcares.

Los núcleos pueden ser homogéneos o tener una estructura estratificada, encontrándose la sustancia activa de manera preferida en la capa externa. De manera especialmente preferida, el ácido orgánico y/o la sal del ácido orgánico forman la capa externa del núcleo.

Ácidos orgánicos:

25 Los ácidos orgánicos empleados tienen que ser toxicológicamente inocuos y utilizables en medicamentos. El tipo preferido depende de la formulación especial. Se prefieren unos ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido glutárico o ácido láctico.

30 Es especialmente apropiado para las finalidades del invento el ácido succínico. El ácido cítrico es en principio asimismo apropiado, pero en unos medios tamponados, que corresponden aproximadamente a las condiciones fisiológicas, no se obtiene ningún perfil de liberación tan escarpado como el que se obtiene con un succinato. El ácido acético puede conducir ocasionalmente a problemas de estabilidad, que pueden aparecer en el transcurso del almacenamiento de las formas medicamentosas. Tales problemas no se han conocido hasta ahora en el caso del empleo del ácido succínico.

35 El tipo del ácido controla la escarpadura de la curva de liberación de la sustancia activa, en particular en el caso de unas curvas de liberación de formas sigmoideas.

En las formulaciones conformes al invento, los ácidos orgánicos se pueden presentar de manera preferida como una capa externa del núcleo, aglutinada por medio de un agente aglutinante. Ellos se pueden aplicar mediante atomización a partir de una solución o mediante una aplicación en forma de polvo mediando adición simultánea de una solución de un agente aglutinante.

40 Sin embargo, en casos individuales son convenientes también unas variantes, en las que la sustancia activa se aplica en mezcla con ácidos orgánicos, o entre la capa de sustancia activa y la capa de sal se aplica una capa de aislamiento. El ácido orgánico se puede aplicar también en último término sobre el núcleo, de tal manera que él forma la capa externa.

45 La proporción del (o de los) ácido(s) orgánico(s) en el peso del núcleo puede ser de 2,5 % en peso a 97,5 % en peso, de manera preferida de 5 a 80 % en peso, en particular de 10 - 50 % en peso.

Sales de ácidos orgánicos:

50 Frente a los ácidos orgánicos se prefieren las sales de ácidos orgánicos. En la mayoría de los casos, en comparación con los ácidos orgánicos en el caso del empleo de los ácidos orgánicos en forma de sales, se observa una menor liberación de la sustancia activa durante la fase de retardo y a continuación una liberación más rápida de la sustancia activa.

Las sales empleadas de ácidos orgánicos deben de ser toxicológicamente inocuas y utilizables en medicamentos. Se prefieren las sales de metales alcalinos (de litio, sodio, potasio) y de amonio. El tipo preferido depende de la formulación especial; junto a la funcionalidad conforme al invento, se deben de tomar en cuenta, sin embargo, también los efectos farmacológicos de los iones. Se prefieren unas sales de ácidos orgánicos débiles tales como

5 ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido glutárico o ácido láctico.

Para las finalidades del invento es especialmente adecuado el succinato de sodio. El citrato de sodio es asimismo apropiado en principio, pero en unos medios tamponados, que corresponden aproximadamente a las condiciones fisiológicas, no se obtiene ningún perfil de liberación tan escarpado como el que se obtiene con el succinato de sodio. El acetato de sodio puede conducir ocasionalmente a problemas de estabilidad, que pueden aparecer en el

10 transcurso del almacenamiento de las formas medicamentosas. Tales problemas no se han conocido hasta ahora en el caso del empleo del succinato de sodio.

El tipo del ácido controla la escarpadura de la curva de liberación de la sustancia activa, en particular en el caso de unas curvas de liberación de formas sigmoideas.

15 En las formulaciones conformes al invento, las sales se pueden presentar como una capa externa del núcleo, aglutinada por medio de un agente aglutinante. Ellas se pueden aplicar mediante atomización a partir de una solución o mediante una aplicación en forma de polvo mediando adición simultánea de una solución de agente aglutinante.

20 Sin embargo, en casos individuales son convenientes también unas variantes, en las que la sustancia activa se aplica en mezcla con las sales, o entre la capa de sustancia activa y la capa de sal se aplica una capa de aislamiento. La sal del ácido orgánico se puede aplicar también en último término sobre el núcleo, de tal manera que ella forma la capa externa.

La proporción de las sales del (o de los) ácido(s) orgánico(s) en el peso del núcleo puede ser de 2,5 % en peso a 97,5 % en peso, de manera preferida de 5 a 80 % en peso, en particular de 10 - 50 % en peso.

25 **Revestimiento b):**

El revestimiento b) se compone de uno o varios copolímeros de (met)acrilato(s), de partículas de SiO₂, así como eventualmente de unas usuales sustancias auxiliares farmacéuticas, tales como p.ej. agentes plastificantes, pigmentos, agentes humectantes, agentes de separación y desmoldeo, etc. El revestimiento externo envuelve al núcleo de manera preferida directamente, sin que entre el núcleo y la película de revestimiento se encuentren otras

30 capas.

La porción polimérica del revestimiento se convierte en una película en común con las partículas de SiO₂ contenidas, y con otras sustancias auxiliares adicionales eventualmente contenidas, tales como p.ej. agentes plastificantes, y forma un revestimiento o respectivamente una película de revestimiento continuo/a. El revestimiento o respectivamente la película de revestimiento en su totalidad regula la liberación de la sustancia activa, en común con

35 el ácido orgánico que está presente en el núcleo y/o con sus sales.

Porción polimérica del revestimiento b):

La porción polimérica del revestimiento b) contiene por lo menos 60 % en peso, de manera preferida 85 hasta 95 % en peso, de uno o eventualmente también varios copolímero(s) de (met)acrilato(s), a base de unidades de monómeros polimerizados por radicales, que se componen en 93 hasta 98 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y en 7 hasta 2 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo (del tipo de EUDRAGIT® RS). Eventualmente, la porción polimérica del revestimiento se puede componer también en un 100 % del precedente tipo de polímero.

40

La proporción de polímeros del revestimiento, referida al peso del núcleo, puede ser de manera preferida de 10 a 200, de manera especialmente preferida de 20 a 100 % en peso.

45 La proporción de polímeros del revestimiento, referida al revestimiento, debe de ser por lo menos de 50 % en peso. El revestimiento se puede componer eventualmente sólo de los mencionados copolímeros de (met)acrilatos y de la porción de SiO₂. No obstante, por regla general, el revestimiento contendrá, adicionalmente a la porción de SiO₂, otras sustancias aditivas usuales farmacéuticamente, tales como p.ej. agentes plastificantes o pigmentos.

El principio del invento se basa en una supuesta interacción entre los componentes esenciales del núcleo y los componentes esenciales del revestimiento.

50

Sorprendentemente, el efecto conforme al invento sólo se presenta en el caso de unas sustancias activas, que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l, de manera preferida de por lo menos 30 g/l y de manera más preferida de por lo menos 100 g/l. Con el fin de asegurar esta interacción, el mencionado copolímero de (met)acrilato debe de participar por lo menos en 50 % en peso en la estructura del revestimiento, a fin de conseguir la deseada

interacción. Tales copolímeros de (met)acrilatos son usuales en el comercio y se utilizan desde hace mucho tiempo para revestimientos retardadores. Ellos son prácticamente insolubles en agua. Ellos se pueden utilizar a solas o en mezcla con otros copolímeros de (met)acrilatos.

5 Con el fin de realizar unas características de liberación de la sustancia activa con formas sigmoideas conformes al invento, la porción polimérica del revestimiento b) se debe de componer por lo menos en un 60, de manera preferida por lo menos en un 85 % en peso o en un 100 % en peso del mencionado tipo de copolímero (del tipo de Eudragit® RS).

Unos preferidos ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.

10 Como monómero de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario se prefiere especialmente el cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo.

Un correspondiente copolímero puede estar constituido p.ej. a base de 50 - 70 % en peso de metacrilato de metilo, de 20 - 40 % en peso de acrilato de etilo y de 7 - 2 % en peso de cloruro de trimetilamonio-metacrilato de metilo.

15 Un copolímero preferido contiene 65 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 5 % en peso de cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo (EUDRAGIT® RS)

Mezclas de copolímeros de (met)acrilatos:

20 La porción polimérica del revestimiento puede presentarse también como una mezcla de copolímeros de (met)acrilatos. Los copolímeros de (met)acrilatos utilizados adicionalmente para la mezcla, no deben de tener más que 15 % en peso de grupos catiónicos o aniónicos. En el caso de un contenido de más que 15 % en peso de grupos catiónicos o aniónicos, es decir de grupos de carácter básico, o de grupos de ácidos en el radical alquilo, las interacciones de los componentes entre ellos son influidas de un modo indeseado o respectivamente apenas previsible.

25 En el caso de una mezcla, la proporción del copolímero de (met)acrilato a base de unidades de monómeros polimerizados por radicales, que se compone en 93 hasta 98 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y en 7 hasta 2 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo (del tipo de EUDRAGIT® RS), es por lo menos de 60, de manera preferida de 85 a 95 % en peso, en cada caso referido al peso del núcleo. La proporción del (o de los) polímero(s) añadido(s) y mezclado(s) es hasta de 40 % en peso, de manera preferida hasta de 5 - 15 % en peso, sumándose las proporciones de los polímeros mezclados para dar un 100 % en peso.

30 Un adecuado copolímero de (met)acrilato para una mezcla puede estar constituido p.ej. por unas unidades de monómeros polimerizados por radicales a base de 85 hasta menos que 93 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y de más que 7 hasta 15 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo. Tales copolímeros de (met)acrilatos son usuales en el comercio y son utilizados desde hace mucho tiempo para revestimientos retardadores (del tipo de EUDRAGIT® RL). La proporción en la mezcla puede ser hasta de 40 % en peso, de manera preferida de 5 a 15 % en peso.

35 Un copolímero adecuado concretamente para una mezcla contiene p.ej. 60 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 10 % en peso de cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo (EUDRAGIT® RL).

40 Otro adecuado copolímero de (met)acrilato para una mezcla se compone en 95 hasta 100, en particular en más que 95 hasta 100 % en peso, de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y en hasta 5 % en peso o respectivamente en 0 hasta 5, en particular en 0 hasta menos que 5 % en peso, de ácido acrílico o metacrílico. Tales copolímeros de (met)acrilatos son usuales en el comercio (del tipo de EUDRAGIT® NE).

La porción del copolímero de (met)acrilato de la película externa de revestimiento b) puede ser p.ej. una mezcla:

45 de 60 a 99, de manera preferida de 85 a 95 % en peso de un copolímero de (met)acrilato, que se compone en 93 hasta 98 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y en 2 hasta 7 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, y

50 de 1 - 40, de manera preferida de 5 a 15 % en peso, de un copolímero de (met)acrilato, que está constituido en 85 hasta menos que 93 % en peso a base de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico y en más que 7 hasta 15 % en peso a base de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.

Unos preferidos ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.

Como un monómero de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario se prefiere especialmente el cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo.

Preparación de los copolímeros de (met)acrilatos en general

5 Los copolímeros de (met)acrilatos son obtenibles de un modo en sí conocido mediante una polimerización en sustancia, en solución, de perlas o en emulsión por radicales. Ellos pueden presentarse p.ej. como un granulado extrudido, un polvo molido, o como una solución o dispersión.

Revestimientos:

10 La aplicación del polímero depende del tamaño y de la superficie de los núcleos, de la solubilidad de las sustancias activas y del perfil de liberación pretendido. La proporción de polímeros del revestimiento, referida al peso del núcleo, puede ser de 10 a 200, de manera preferida de 15 a 100 % en peso.

15 Los revestimientos pueden ser aplicados en múltiples capas o como una mezcla. Unas mezclas de los polímeros permiten el ajuste de determinadas pendientes en la segunda fase del perfil de liberación. El contenido de grupos de amonio cuaternarios en el revestimiento regula la permeabilidad y, por consiguiente, la velocidad de difusión de las sustancias disueltas (McGinity, coordinador de edición, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Revestimientos poliméricos acuosos para formas de dosificación farmacéuticas), Marcel Dekker, Inc., capítulo 4, páginas 208-216). Cuanto más alta sea la proporción de los grupos de amonio cuaternarios hidrófilos, tanto más rápida será la velocidad de liberación. Se obtiene así una posibilidad adicional de regulación para la entrega de la sustancia activa en la segunda fase del perfil de liberación.

Capas externas adicionales

20 La formulación conforme al invento puede ser envuelta adicionalmente con un copolímero de (met)acrilato, que contiene 5 - 60 % en peso de radicales del ácido metacrílico. De esta manera, la formulación puede ser provista de una envoltura resistente a los jugos gástricos pero soluble en los jugos intestinales.

25 Además, son apropiados unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos a base de 40 a 60 % en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40 % en peso de metacrilato de metilo o de 60 a 40 % en peso de acrilato de etilo (de los tipos de EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L100-55).

El EUDRAGIT® L es un copolímero a base de 50 % en peso de metacrilato de metilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico.

El EUDRAGIT® L100-55 es un copolímero a base de 50 % en peso de acrilato de etilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT® L 30D-55 es una dispersión que contiene 30 % en peso de EUDRAGIT® L 100-55.

30 Asimismo, son apropiados unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos a base de 20 a 40 % en peso de ácido metacrílico y de 80 a 60 % en peso de metacrilato de metilo (del tipo de EUDRAGIT® S).

Son especialmente bien apropiados unos copolímeros de (met)acrilatos, que se componen de 10 a 30 % en peso de metacrilato de metilo, de 50 a 70 % en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15, de manera preferida de 8 a 12 % en peso de ácido metacrílico (del tipo de EUDRAGIT® FS).

35 El EUDRAGIT® FS es un copolímero a base de 25 % en peso de metacrilato de metilo, de 65 % en peso de acrilato de metilo y de 10 % en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que contiene 30 % en peso de EUDRAGIT® FS.

Para las finalidades del invento es apropiado además un copolímero (véase el documento de solicitud de patente internacional WO 2003/072087) que se compone

- 40 de 20 a 34 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico
- de 20 a 69 % en peso de acrilato de metilo y
- de 0 a 40 % en peso de acrilato de etilo y/o eventualmente
- de 0 a 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente,

45 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero, según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3, ha de ser a lo sumo de 60 °C. Debido a sus buenas propiedades de alargamiento en la rotura, este copolímero de (met)acrilato se adecua en particular para la compresión de gránulos para dar tabletas.

El copolímero se compone en particular de unidades polimerizadas por radicales

de 20 a 34, de manera preferida de 25 a 33, de manera especialmente preferida de 28 a 32 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, se prefiere el ácido metacrílico,

- de 20 a 69, de manera preferida de 35 a 65, de manera especialmente preferida de 35 a 55 % en peso de acrilato de metilo, y eventualmente
- de 0 a 40, de manera preferida de 5 a 35, de manera preferida de 15 a 35 % en peso de acrilato de etilo, con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero (medición sin la adición de ningún agente plastificante en el caso de un contenido de monómeros residuales (REMO) de menos que 100 ppm (partes por millón), una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en una atmósfera de nitrógeno) según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3 (T_{mg}), ha de ser a lo sumo de 60, de manera preferida de 40 a 60, de manera especialmente preferida de 45 a 55 °C.
- El copolímero se compone de manera preferida de un modo desde esencial hasta exclusivo de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo y acrilato de etilo en las proporciones cuantitativas indicadas más arriba.
- Sin embargo, pueden estar contenidas adicionalmente unas pequeñas proporciones, situadas en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, tales como p.ej. metacrilato de metilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo o metacrilato de hidroxietilo, sin que esto conduzca a un perjuicio de las propiedades esenciales.
- Para realizar el ajuste de unos perfiles especiales de liberación o respectivamente de unos lugares especiales de liberación, pueden pasar a emplearse también mezclas de los mencionados copolímeros.
- Como "temperatura de transición vítrea" se entiende aquí en particular la temperatura en el punto central (en inglés "midpoint temperature") T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medición se efectúa sin la adición de ningún agente plastificante en el caso de unos contenidos de monómeros residuales (REMO) de menos que 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y bajo una atmósfera de nitrógeno.
- Los copolímeros se obtienen de un modo en sí conocido mediante una polimerización en sustancia, en solución, de perlas o en emulsión por radicales. Ellos, antes de la elaboración, tienen que ser llevados al intervalo de tamaños de partículas conforme al invento por medio de unos adecuados procesos de molienda, desecación o atomización. Esto se puede efectuar mediante una sencilla rotura o machacadura de cordones de granulados extrudidos y enfriados o mediante un desmoronamiento en caliente.
- En particular, en el caso de una mezcla con otros polvos o líquidos, puede ser ventajoso el empleo de polvos. Unos adecuados equipos de maquinaria para la producción de los polvos son habituales para un experto en la especialidad, p.ej. molinos de chorros de aire, molinos de púas y molinos de compartimientos. Eventualmente, se pueden incorporar unas correspondientes etapas de tamizado. Un molino adecuado para unas cantidades a gran escala industrial es por ejemplo un molino de chorros opuestos (Multi n° 4200), que se hace funcionar p.ej. con una presión de aproximadamente 6 bares.
- Además, para las finalidades del invento se adecuan unos copolímeros (véase el documento WO 2004/096185) a base
- de 20 a 33 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
 - de 5 a 30 % en peso de acrilato de metilo y
 - de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo y
 - desde mayor que 10 hasta 30 % en peso de metacrilato de butilo y
 - eventualmente
 - de 0 a 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, sumándose las proporciones de los monómeros hasta dar un 100 % en peso,
- con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero (en inglés "glass transition temperature") de acuerdo con la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3 (temperatura en el punto central T_{mg}) ha de ser de 55 a 70 °C. Los copolímeros de este tipo, a causa de sus buenas propiedades mecánicas, se adecuan en particular para la compresión de gránulos para dar tabletas.
- El copolímero arriba mencionado se compone en particular de unas unidades polimerizadas por radicales
- de 20 a 33, de manera preferida de 25 a 32, de manera especialmente preferida de 28 a 31 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, de manera preferida de ácido metacrílico,
 - de 5 a 30, de manera preferida de 10 a 28, de manera especialmente preferida de 15 a 25 % en peso de acrilato de metilo,

de 20 a 40, de manera preferida de 25 a 35, de manera especialmente preferida de 28 a 32 % en peso de acrilato de etilo,

así como

5 desde mayor que 10 hasta 30, de manera preferida de 15 a 25, de manera especialmente preferida de 18 a 22 % en peso de metacrilato de butilo,

escogiéndose la composición de los monómeros de tal manera que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70 °C, de manera preferida de 59 a 66, de manera especialmente preferida de 60 a 65 °C.

Para el ajuste de unos perfiles especiales de liberación o respectivamente de unos lugares especiales de liberación pueden pasar a emplearse también unas mezclas de los copolímeros mencionados.

10 Como temperatura de transición vítrea se entiende aquí en particular la temperatura en el punto central T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medición se efectúa sin la adición de ningún agente plastificante, en el caso de unos contenidos de monómeros residuales (REMO) de menos que 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y bajo una atmósfera de nitrógeno.

15 El copolímero se compone de manera preferida de un modo desde esencial hasta exclusivo en 90, 95 o 99 hasta 100 % en peso, de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos cuantitativos arriba indicados.

20 Sin embargo, pueden estar contenidas adicionalmente unas pequeñas proporciones situadas en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, tales como p.ej. metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinil-pirrolidona, ácido vinil-malónico, estireno, alcohol vinílico y/o sus derivados, sin que esto deba de conducir a un perjuicio de las propiedades esenciales.

Partículas de dióxido de silicio:

25 El revestimiento que envuelve al núcleo contiene partículas de dióxido de silicio con un tamaño medio de partículas situado en el intervalo de 1 a 50 μm . Las partículas de dióxido de silicio presentes en el revestimiento toman a su cargo también la función como agente antiadhesivo. En el caso de una utilización conforme a las reivindicaciones de este tipo de partículas en el revestimiento, se ajusta el efecto conforme al invento, en particular un acortamiento de la fase de impulso a menos que 4 horas. En el caso de la utilización de partículas de SiO_2 que tienen otros tamaños medios de partículas o en el caso de la utilización a solas de otros agentes de separación o desmoldeo, tales como p.ej. talco o monoestearato de glicerol (GMS), de manera sorprendente los efectos ventajosos del invento no parecen presentarse (véanse los Ejemplos).

30 El revestimiento contiene partículas de dióxido de silicio (partículas de SiO_2) con un tamaño medio de partículas d_{50} , medible p.ej. mediante difracción de rayos láser de acuerdo con la norma ISO 13320-1, situado en el intervalo de 1 a 50, de manera preferida de 1 a 30, de manera especialmente preferida de 1 a 10 μm . Los mejores resultados se consiguen con un SiO_2 precipitado y molido, p.ej. producido según el procedimiento de sol y gel. Este tipo de dióxido de silicio se designa de acuerdo con la Deutscher Arzneibuch (Farmacopea Alemana), DAB 1999, también como *Silicii dioxidium praecipitatum*. Naturalmente, se prefieren unos productos o respectivamente unas partículas de dióxido de silicio con una calidad farmacéutica demostrada o respectivamente en una calidad farmacéutica, que corresponde a los requisitos de acuerdo con la DAB 1999 en lo que respecta a la pureza.

40 Para las finalidades del invento no es apropiado un SiO_2 altamente disperso del tipo de Aerosil®, que se ha producido mediante un procedimiento a la llama, y que tiene en la mayoría de los casos unos tamaños medios de partículas en la región situada por debajo de 100 nm. El citado en último lugar se puede emplear sin embargo de un modo no crítico p.ej. como sustancia auxiliar en el caso de la formulación de los núcleos.

Unas preferidas cantidades empleadas para las partículas de dióxido de silicio son las de 5 a 50, de manera especialmente preferida de 10 a 40 y en particular de 10 a 30 % en peso de SiO_2 , referidas al peso en seco del (o de los) copolímero(s) de (met)acrilato(s) en el revestimiento.

45 Otras sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales:

El núcleo y/o el revestimiento pueden contener otras sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales.

50 Otras sustancias aditivas sirven sobre todo como agentes auxiliares de elaboración y deben de garantizar un procedimiento de producción seguro y reproducible, así como una buena estabilidad en almacenamiento a largo plazo. Ellos pueden influir sobre la permeabilidad de los revestimientos, lo que se puede aprovechar eventualmente como un parámetro adicional de regulación.

Los núcleos se pueden producir p.ej. mediante una compresión directa, una extrusión y un subsiguiente redondeo, una granulación húmeda o seca, o mediante una granulación por compresión directa (p.ej. sobre platos) o mediante una aglutinación de polvos (en inglés "powder layering") sobre esferas exentas de sustancias activas (en francés

“nonpareilles”) o sobre unas partículas que contienen la sustancia activa. Las sustancias auxiliares farmacéuticas, contenidas adicionalmente a la sustancia activa, pueden ser p.ej. agentes aglutinantes, tales como una celulosa y sus derivados, una poli(vinil-pirrolidona) (PVP), una gelatina, (met)acrilatos, un almidón y sus derivados, o azúcares.

- Agentes plastificantes:

- 5 Unos agentes plastificantes pueden estar contenidos en particular en el revestimiento o respectivamente en los copolímeros de (met)acrilatos del revestimiento. Las sustancias que son adecuadas como agentes plastificantes tienen por regla general un peso molecular comprendido entre 100 y 20.000, y contienen en la molécula uno o varios grupos hidrófilos, p.ej. grupos hidroxilo, de éster o amonio. Frecuentemente se trata de unos ésteres, que son líquidos a la temperatura ambiente: citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Ejemplos de agentes plastificantes adecuados son ésteres alquílicos de ácido cítrico, p.ej. citrato de trietilo, ésteres glicéricos, ésteres alquílicos de ácido ftálico, ésteres alquílicos de ácido sebáico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y poli(etilenglicoles) desde 4.000 hasta 20.000. Unos agentes plastificantes preferidos son el citrato de trietilo y el acetil-citrato de trietilo.

- 15 Unos agentes plastificantes pueden estar contenidos p.ej. en unas proporciones de 5 a 25 % en peso, referidas al (o a los) polímero(s) del revestimiento.

- Agentes antiadhesivos:

- 20 Las partículas de dióxido de silicio presentes en el revestimiento toman a su cargo también la función como agente antiadhesivo. Por regla general y de manera preferida, no son necesarios ni están contenidos, por lo tanto, ningunos otros agentes antiadhesivos. Sin embargo, no se excluye que se puedan utilizar adicionalmente otros agentes antiadhesivos.

- 25 Estas sustancias, que poseen por regla general unas propiedades lipófilas, pueden ser añadidas a las suspensiones para atomización, e impiden, adicionalmente al SiO₂ contenido conforme al invento, una aglomeración de los núcleos durante la formación de películas. P.ej. se pueden emplear talco o agentes emulsionantes no iónicos, tales como p.ej. monoestearato de glicerol, con un valor de HLB situado entre 3 y 8. Las proporciones pueden estar situadas entre 1 y 100 % en peso, referidas al polímero. Sin embargo, siempre se ha de prestar atención a que no aparezca ningún perjuicio del perfil de liberación pretendido conforme al invento.

- Otras sustancias auxiliares:

- 30 Como otras sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales se pueden añadir de un modo en sí conocido p.ej. agentes estabilizadores, colorantes, agentes antioxidantes, agentes humectantes, agentes formadores de poros, pigmentos, agentes de brillo, etc.

Aplicación del revestimiento de película:

El procedimiento de aplicación se efectúa mediante una aplicación por atomización a partir de una solución orgánica, o a partir de dispersiones acuosas por fusión o mediante una aplicación directa de polvos. Para la realización es decisivo, en este caso, que resulten unos revestimientos uniformes, exentos de poros.

- 35 Unos procedimientos de aplicación de acuerdo con el estado de la técnica se describen p.ej. en la obra de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" (Formas medicamentosas revestidas) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, capítulo 7, páginas 165 - 196.

Para la aplicación, se enumeran en las farmacopeas unas propiedades relevantes, unos ensayos exigidos y unas especificaciones.

- 40 Detalles acerca de esto se pueden deducir de los libros de texto habituales, p.ej.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de la tecnología farmacéutica]; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basilea.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. : Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), en particular los capítulos 15 y 16. p. 626 - 642.

- 45 - Gennaro, A. R. (coordinador de edición), Remington's Pharmaceutical Sciences [Ciencias farmacéuticas de Remington], Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, páginas 1567 - 1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Doctrina de las formas medicamentosas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

- 50 **Sustancias activas (sustancias biológicamente activas):**

- El invento se adecua para unas sustancias activas, que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l, de manera preferida de por lo menos 30 g/l, de manera especialmente preferida de por lo menos 50 g/l, de manera particularmente preferida de por lo menos 100 g/l, 200 g/l, 300 g/l o 400 g/l a 20 °C (la solubilidad en agua se determina apoyándose en métodos clásicos, tal como p.ej. según Pharmeuropa - Technical Guide for the Elaboration of Monographs [Guía técnica para la elaboración de monografías], 3ª edición (1999), capítulo IV, apéndice IV, mediando sacudimiento enérgico durante 1 min, y dejando reposar durante 15 min a 20 °C en agua purificada).
- 5 En los casos de unas sustancias activas con una solubilidad en agua más pequeña, tales como p.ej. teofilina, de modo sorprendente no parecen presentarse los efectos ventajosos del invento en el caso de una formulación que por lo demás es conforme a las reivindicaciones.
- 10 Los medicamentos empleados en el sentido del invento están determinados para encontrar un uso junto a o en un cuerpo humano o animal, con el fin de
1. curar, aliviar, prevenir o reconocer enfermedades, afecciones, daños corporales o trastornos enfermizos.
 2. permitir reconocer la constitución, el estado o las funciones del cuerpo, o estados anímicos.
 3. reemplazar sustancias activas o líquidos corporales producidas/os por un cuerpo humano o animal.
- 15 4. defenderse de, eliminar o hacer inocuos a agentes patógenos, parásitos o sustancias ajenas al cuerpo, o
5. influir sobre la constitución, el estado o las funciones del cuerpo, o sobre estados anímicos.
- Ciertos medicamentos habituales se pueden deducir de unos manuales de consulta, tales como p.ej. la Roten Liste o el Merck Index.
- 20 Conforme al invento, se pueden emplear todas las sustancias activas, que cumplan el efecto terapéutico deseado en el sentido de la definición dada más arriba, y que posean una suficiente estabilidad térmica.
- La formulación farmacéutica puede contener, por ejemplo, una o varias de las siguientes sustancias activas con una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l a 20 °C, eventualmente en la forma de las sales solubles en agua, empleadas farmacéuticamente:
- 25 acebutolol, amitriptilina, aripiprazol, atenolol, atropina, betaxolol, bisoprolol, bupavacaína, bupropiona, butabarbital, carteolol, carvedilol, cefazolina, cefotaxima, clorfenaramina, clorpromazina, clindamicina, codeína, diltiazem, dimercaprol, difenhidramina, dopamina, doxilamina, duloxetina, flexainida, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, gentamicina, hidralazina, hidrocortisona, hidroquinona, hiosciamina, isoniazida, isoproterenol, kanamicina, labetolol, lisinopril, metipranolol, mexiletina, morfina, nadolol, neomicina, norepinefrina, nortriptilina, ondansetrona, oxprenolol, oximetazolina, oximorфона, paroxetina, penbutolol, fenilefrina, pindolol, prednisolona, primaquina, propranolol,
- 30 pirrocaína, sotalol, sulfadiazina, tamoxifeno, terbutalina, timolol, tramadol, trazodona, triflupromazina, tetraciclina, tubocurarina, venlafaxina y/o verapamil. Se prefieren en particular estas sustancias activas en la forma de las sales solubles en agua, empleadas farmacéuticamente.
- Unas sustancias activas especialmente preferidas para las finalidades del invento son: hidrocloruro de fenilefrina y sulfato de terbutalina.
- 35 **Formas de aplicación y otras realizaciones:**
- Fundamentalmente las formas medicamentosas descritas pueden pasar a usarse directamente mediante aplicación por vía oral. De manera preferida, en el caso de unas formas de partículas múltiples (en inglés "Multi Unit Dosage Form") se hacen seguir no obstante otras etapas adicionales de elaboración:
- 40 Las formas medicamentosas revestidas, producidas conforme al invento, se pueden rellenar y envasar como dosis individuales en cápsulas de gelatina y en bolsitas (en francés "sachets") o en unos adecuados recipientes para múltiples dosis con una disposición dosificadora. La ingestión se efectúa en forma sólida o suspendida en líquidos.
- Mediante compresión, a partir de los granulados, eventualmente después de haber añadido y mezclado otras sustancias auxiliares, se obtienen unas tabletas que se descomponen después de la ingestión y que ponen en libertad a las subunidades retardadas. Asimismo, es posible la incorporación de aglomerados en un poli(etilenglicol) o en lípidos para la producción de supositorios o formas medicamentosas vaginales.
- 45 Los revestimientos externos se pueden combinar o respectivamente revestir adicionalmente todavía con otros revestimientos del estado de la técnica. En este caso especial, el revestimiento externo b) no es el revestimiento más externo. Para esto se adecuan en particular unos copolímeros de (met)acrilatos, que contienen de 10 a 60 % en peso de radicales de ácido metacrílico y que por lo demás están constituidos p.ej. por metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo (del tipo de EUDRAGIT® L ó S). De esta manera se pueden realizar, en combinación con las formulaciones conformes al invento, adicionalmente, unas propiedades aislantes del sabor o unas formulaciones para liberaciones deliberadas en el colon.
- 50

Utilización

- La formulación o respectivamente la composición farmacéutica conforme al invento se puede utilizar para la producción de una formulación o respectivamente composición farmacéutica o respectivamente forma medicamentosa para sustancias activas, que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l a 20 °C, teniendo la forma medicamentosa una característica de liberación de forma sigmoidea de la sustancia activa con una fase de retardo, una fase de impulso y una fase de terminación, que está caracterizada por una liberación de la sustancia activa, en el aparato de Paddle con 100 rpm en un tampón de pH 6,8 según la Farmacopea europea durante la fase de retardo de aproximadamente 10 % y por una subsiguiente liberación de la sustancia activa en la fase de impulso de aproximadamente otro 80 % en el transcurso de menos que 4 horas.
- 5
- 10 Acerca de la liberación de la sustancia activa de acuerdo con la USP, véase en particular la USP 28-NF23, Capítulo General <711 >, *Dissolution [Disolución]*, Aparato 2 (de Paddle), Método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General Drug Release Standard" [Artículos de liberación retardada (revestidos entéricamente), Norma general para la liberación general de fármacos] método B (100 rpm, 37 °C), pero con un tampón de pH 6,8 según la Farmacopea europea.
- 15 La característica de liberación de la sustancia activa de forma sigmoidea es suficientemente conocida para un experto en la especialidad p.ej. a partir de los documentos EP-A 0 463 877, EP 1 117 387 B1 y EP-A 0 436 370.

Formas medicamentosas:

- La formulación conforme al invento se adecua de manera conocida para la producción de formas medicamentosas. La formulación se puede obtener p.ej. en forma de gránulos, que pueden ser elaborados mediante unas sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales y de un modo en sí conocido para dar formas medicamentosas de partículas múltiples, en particular para dar tabletas que contienen gránulos, minitabledas, cápsulas, bolsitas o zumos secos.
- 20

La formulación se puede comprimir de manera preferida en forma de gránulos p.ej. para dar una tableta.

La formulación se puede presentar p.ej. en particular también en forma de gránulos o de minitabledas, que se introducen y rellenan dentro de una cápsula de gelatina o que respectivamente están envueltos/as por ésta.

EJEMPLOS

Copolímeros utilizados

Copolímero 1:

65 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 5 % en peso de cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo (EUDRAGIT® RS).

Copolímero 2:

60 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 10 % en peso de cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo (EUDRAGIT® RL).

Los datos en la Tabla 1 se refieren a la sustancia seca

Solubilidad en agua de las sustancias activas:

- 35 La solubilidad en agua se determina apoyándose en Pharmeuropa - Technical Guide for the Elaboration of Monographs, 3ª edición (1999), capítulo IV, apéndice IV, mediando sacudimiento durante 15 min, pero a 20 °C.

Teofilina: solubilidad en agua = 8,4 g/l a 20 °C

Hidrocloruro de fenilefrina: solubilidad en agua = 500 g/l a 20 °C

Sulfato de terbutalina: solubilidad en agua = 500 g/l a 20 °C

Tabla 1

Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Núcleos									
Nonpareilles (600 micrómetros)	18,13	17,12	17,12	16,66	18,97	19,55	19,05	19,22	19,05	19,55

ES 2 385 498 T3

Succinato de Na (anhidro)	23,53	22,22	22,22	21,62	24,62				21,86	22,73
Succinato						23,46	22,86	23,06		
Povidona (PVP K 30)	2,70	2,55	2,55	2,48	2,82	2,74	2,67	2,69	2,67	2,64
Fenilefrina HCl	13,89	13,11	13,11	12,76	14,53					
Teofilina						11,73	11,43	11,53		
Sulfato de terbutalina									12,43	10,46
Aerosil 200*	0,58	0,54	0,54	0,53	0,6	0,20	0,19	0,19	0,09	0,30
Colorante						0,19	0,18	0,18	0,28	0,09
Agente aglutinante						0,27	0,27	0,26	0,27	0,37
Revestimientos										
EUDRAGIT® RS	26,47	25,00	25,00	24,33	27,69	23,54	22,95	34,29	22,95	23,54
EUDRAGIT® RL	2,94	2,78	2,78	2,70	3,08	2,62	2,55	3,43	2,55	2,62
SiO ₂ - 244 FP**	5,88	11,11								
SiO ₂ - 160PQ***			11,11			10,47				10,47
Talco				13,51			12,75		12,75	
GMS					1,54			1,71		
Citrato de trietilo		5,56	5,56	5,41	6,15	5,23	5,10	6,86	5,50	5,23

Ejemplos 1 - 3, 10 = conformes al invento; Ejemplos 4 hasta 9 = Ejemplos comparativos

Todos los datos están en % en peso

* = Sílice coloidal, de calidad farmacéutica, tamaño medio de partículas aproximadamente 12 nm

5 ** = SiO₂ - 244 FP = Syloid® 244 FP = sílice precipitado, de calidad farmacéutica, tamaño medio de partículas aproximadamente 3 µm

*** = SiO₂ - 160 PQ = Sipernat®160PQ (Degussa AG) = sílice precipitado, de calidad farmacéutica, tamaño medio de partículas aproximadamente 11 µm

Tabla 2: Liberación de la sustancia activa en un medio tamponado según la USP en [%]

10

Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Período de tiempo en h										
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5						1,0	1,1	1,1		
1	0,0	0,0	0,0	0,0		1,6	1,8	1,8		
2	0,0	0,5	0,0	0,0	0,2	3,0	3,1	2,5	0,0	0,0
3	0,0	0,5	0,5		0,9		9,7		0,2	0,5
3,5	3,6	2,2	7,2		3,3				0,8	7,2

ES 2 385 498 T3

4	7,3	12,0	28,1		6,3	10,1	17,4	11,7	14,3	32,3
4,5	11,2		52,2		8,9				25,1	58,1
5	17,0	60,2	68,5	3,8	14,0				42,9	72,7
5,5			79,2						55,7	83,0
6	52,7	87,3	84,1	11,7	39,0	37,9	51,8	42,8	65,1	89,1
7	78,6	93,6	91,2	34,9	68,2				82,3	95,8
8	89,7	96,0	94,3	61,6	85,7	64,8	81,2	71,7	89,1	
9	94,9	98,2	96,3	78,8	93,5				92,8	
10				89,6		83,8	94,4	84,3		
11				95,0						
12				97,8		91,8	95,6	93,7		
Retardo [h]*	4,0	4,0	3,5	6,0	4,5	4,0	3,5	4,0	4,0	3,5
Impulso [h]**	3,5	2,5	3,5	4,0	4,5	8,0	6,5	7,0	4,5	2,5

Ejemplos 1 - 3, 10 = conformes al invento; Ejemplos 4 hasta 9 = Ejemplos comparativos

* = retardo [h]: indica el período de tiempo de la fase de retardo en horas, en el que se libera hasta un 10 % de la sustancia activa.

- 5 ** = impulso [h]: indica el período de tiempo de la fase de impulso en horas, en el que se libera aproximadamente otro 80 % de la sustancia activa. En los Ejemplos 1, 2, 3 y 10 conformes al invento la fase de impulso se ha acortado a menos que 4 horas.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica, que contiene
 - a) un n3cleo con una sustancia activa y un 3cido org3nico y/o la sal de un 3cido org3nico
 - b) un revestimiento que envuelve al n3cleo, que contiene una porci3n polim3rica de copol3meros de (met)acrilatos, que tienen no m3s que 15 % en peso de grupos cati3nicos o an3nicos, y que contiene por lo menos 60 % en peso de un copol3mero de (met)acrilato, que se compone de unidades polimerizadas por radicales a base de 93 a 98 % en peso de 3steres alqu3licos de C₁ a C₄ del 3cido acrilico o metacrilico y de 7 a 2 % en peso de mon3meros de (met)acrilatos con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo, que est3 caracterizado porque
 - la sustancia activa tiene una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l a 20 3C y el revestimiento contiene part3culas de di3xido de silicio con un tama3o medio de part3culas situado en el intervalo de 1 a 50 μm.
2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque la porci3n polim3rica del revestimiento se compone de una mezcla
 - de 60 a 99 % en peso de un copol3mero de (met)acrilato, que se compone en 93 hasta 98 % en peso de 3steres alqu3licos de C₁ a C₄ del 3cido acrilico o metacrilico y en 7 hasta 2 % en peso de mon3meros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, y de 1 – 40 % en peso de un copol3mero de (met)acrilato, que se compone en 85 hasta menos que 93 % en peso de 3steres alqu3licos de C₁ a C₄ del 3cido acrilico o metacrilico y en m3s que 7 hasta 15 % en peso de mon3meros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.
3. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque la porci3n polim3rica del revestimiento b) es una mezcla
 - de 60 a 99 % en peso de un copol3mero de (met)acrilato, que se compone en 93 hasta 98 % en peso de 3steres alqu3licos de C₁ a C₄ del 3cido acrilico o metacrilico y en 7 hasta 2 % en peso de mon3meros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, y de 1 – 40 % en peso de un copol3mero de (met)acrilato, que se compone en 95 hasta 100 % en peso de 3steres alqu3licos de C₁ a C₄ del 3cido acrilico o metacrilico y en 0 - 5 % en peso de 3cido acrilico o metacrilico.
4. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizada porque como mon3mero de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, el cloruro de 2-trimetilamonio-metacrilato de metilo est3 contenido en el copol3mero de (met)acrilato.
5. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada porque el n3cleo y/o el revestimiento contiene o respectivamente contienen otras sustancias auxiliares farmac3uticamente usuales.
6. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizada porque la proporci3n de pol3meros del revestimiento, referida al peso del n3cleo, es de 10 a 200 % en peso.
7. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizada porque la porci3n polim3rica del revestimiento en com3n con la proporci3n del SiO₂ contenido, constituye, referido al revestimiento, en total de 10 a 100 % en peso.
8. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizada porque como 3cido org3nico y/o como sal de un 3cido org3nico se emplean 3cido c3trico, 3cido fum3rico, 3cido f3rmico, 3cido ac3tico, 3cido maleico, 3cido succ3nico, 3cido tart3rico, 3cido glut3rico o 3cido l3ctico, o sus sales de amonio, litio, sodio o potasio, o unas mezclas de las sustancias mencionadas.
9. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizada porque en el caso de las part3culas de di3xido de silicio se trata de un di3xido de silicio precipitado.
10. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizada porque est3 contenido de 5 a 50 % en peso de las part3culas de di3xido de silicio, referido al (o a los) copol3mero(s) de (met)acrilato(s) contenido(s) en el revestimiento.
11. Formulaci3n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizada porque ella es comprimida para dar una tableta.

12. Formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizada porque ella está envuelta por una cápsula de gelatina.
13. Formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizada porque el ácido orgánico y/o la sal del ácido orgánico forma(n) la capa externa del núcleo.
- 5 14. Formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizada porque ella es envuelta adicionalmente con un copolímero de (met)acrilato, que contiene 10 - 60 % en peso de radicales de ácido metacrílico.
- 10 15. Formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizada porque están contenidas una o varias de las siguientes sustancias activas, eventualmente en forma de las sales solubles en agua, empleadas farmacéuticamente: acebutolol, amitriptilina, aripiprazol, atenolol, atropina, betaxolol, bisoprolol, bupavacaína, bupropiona, butabarbital, carteolol, carvedilol, cefazolina, cefotaxima, clorfenaramina, clorpromazina, clindamicina, codeína, diltiazem, dimercaprol, difenhidramina, dopamina, doxilamina, duloxetina, flexainida, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, gentamicina, hidralazina, hidrocortisona, hidroquinona, hiosciamina, isoniazida, isoproterenol, kanamicina, labetolol, lisinopril, metipranolol, mexiletina, morfina, nadolol, neomicina, norepinefrina, nortriptilina, ondansetrona, oxprenolol, oximetazolina, oximorfona, paroxetina, penbutolol, fenilefrina, pindolol, prednisolona, primaquina, propranolol, pirrocaína, sotalol, sulfadiazina, tamoxifeno, terbutalina, timolol, tramadol, trazodona, triflupromazina, tetraciclina, tubocurarina, venlafaxina y/o verapamil.
- 15
- 20 16. Utilización de una formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 15 para la producción de una forma medicamentosa para unas sustancias activas, que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 10 g/l a 20 °C, teniendo la forma medicamentosa una característica de liberación de la sustancia activa de forma sigmoidea con una fase de retardo, una fase de impulso y una fase de terminación, caracterizada por una liberación de la sustancia activa, en el aparato de Paddle con 100 rpm en un tampón de pH 6,8 de acuerdo con la Farmacopea europea, durante la fase de retardo de aproximadamente 10 %, y por una subsiguiente liberación de la sustancia activa en la fase de impulso de aproximadamente otro 80 % en el transcurso de menos que 4 horas.