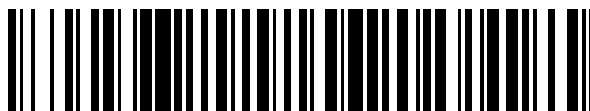


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 492**

51 Int. Cl.:

C08K 5/00 (2006.01)
C08K 5/05 (2006.01)
C08K 5/098 (2006.01)
C08L 33/14 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 10709006 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2459635**

54 Título: **Composición pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, una sal de un ácido monocarboxílico graso y un ácido monocarboxílico graso y/o un alcohol graso**

30 Prioridad:

30.07.2009 WO PCT/EP2009/059861

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

02.10.2013

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee 45
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**ROTH, ERNA;
ALEXOWSKY, RÜDIGER;
PETEREIT, HANS-ULRICH y
MEIER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 424 492 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 pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, una sal de un ácido monocarboxílico graso y un ácido monocarboxílico graso y/o un alcohol graso.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, una sal de un ácido monocarboxílico graso y/o un ácido monocarboxílico graso y/o un alcohol graso como dispersión acuosa lista para usar para el recubrimiento o la unión de ingredientes activos en el campo de farmacia, nutracéuticos o cosméticos.

Antecedentes técnicos

- 10 Las patentes internacionales WO02067906A1 (patente de EE.UU. 20030064036A1) describen un agente de recubrimiento y aglutinante con estabilidad al almacenaje mejorada, que consiste esencialmente en:

(a) un copolímero, que consiste en ésteres alquílicos C₁ a C₄ radicalmente polimerizados de ácido acrílico o metacrílico y otros monómeros de (met)acrilato de alquilo que comprenden grupos amino terciarios funcionales, estando el copolímero en la forma de un polvo con un tamaño medio de partícula de 1 -40 µm,

- 15 (b) 3 - 15% en peso, basado en (a), de un emulsionante con un valor de HLB de al menos 14,

(c) 5 - 50% en peso, basado en (a), de un ácido monocarboxílico C12-C18 o un hidroxilcompuesto C12-C18.

- Uno de los efectos beneficiosos de la invención es que la permeabilidad al vapor es reducida. El compuesto (a) es preferiblemente EUDRAGIT® EPO. Un compuesto (b) preferido en los ejemplos es Laurilsulfato de Sodio, que se puede usar junto con ácido láurico, ácido esteárico o alcohol laurílico como compuesto (c). Los tiempos de tratamiento de dispersión de los ejemplos inventivos son alrededor de 3 a 6 horas.
- 20

Problema y solución

- Hay una necesidad permanente de agentes de recubrimiento y aglutinantes mejorados para fines farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos. Los clientes prefieren composiciones pulverulentas o granuladas listas para usar que comprenden copolímeros adecuados que se puedan usar para procedimientos de recubrimiento o unión después de dispersarlos en agua.
- 25

- Son problemas generales que se deben añadir aditivos como los emulsionantes a los copolímeros que se tienen que usar para procedimientos de recubrimiento o unión para permitir tiempos de dispersión rápidos. Sin embargo, los aditivos que permiten tiempos de dispersión rápidos pueden afectar a veces por otra parte a la viscosidad de la dispersión de manera negativa o aumentar la permeabilidad al vapor acuoso. Especialmente, si la viscosidad de la dispersión es demasiado alta esto puede conducir a problemas en el procedimiento de recubrimiento o unión con posterioridad.
- 30

- Además algunos aditivos usados con frecuencia como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio (véase la patente internacional WO02067906A1) aunque en general adecuados y aceptados para fines farmacéuticos, se considera al mismo tiempo que muestran un nivel de toxicidad demasiado alto. Esto puede depender de la cantidad total del polímero y la composición de aditivos que esté presente en una dosis diaria de la forma farmacéutica, nutracéutica o cosmética deseada. Sin embargo, se prefieren por supuesto en general aditivos con una toxicidad tan baja como sea posible.
- 35

- Así es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones pulverulentas o granuladas para fines de recubrimiento o de unión que consiguen dispersarse completamente en agua con un tiempo de tratamiento tan corto como sea posible. Los aditivos empleados para soportar el rápido tiempo de dispersión mostrarán un nivel de toxicidad tan bajo como sea posible. Además la viscosidad de la dispersión debe estar en un intervalo que permita procedimientos de recubrimiento o de unión exitosos con posterioridad.
- 40

El problema se resuelve mediante una composición pulverulenta o granulada que comprende al menos 30% en peso de una mezcla de:

- 45 (a) un copolímero constituido por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo y

(b) 5 a 28% en peso basado en (a) de una sal de un ácido monocarboxílico graso que tiene 10 a 18 átomos de carbono y

- (c) 10 a 30% en peso basado en (a) de ácido monocarboxílico graso con 8 a 18 átomos de carbono y/o un alcohol graso con 8 a 18 átomos de carbono.
- 50

La composición inventiva se destina a ser usada como un polvo o granulado que se disuelve en agua rápidamente. Las composiciones acuosas dispersadas muestran una baja viscosidad y se pueden tratar por lo tanto directamente como recubrimiento y agentes de unión para fines farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos. Se pueden preparar realizaciones preferidas como dispersiones con contenidos en peso seco de hasta 30% (peso/volumen). Los principales componentes (a), (b) y (c) muestran preferiblemente datos de toxicidad extremadamente baja en el intervalo de 2.000 mg/kg de LD50 (rata) o incluso menos tóxico.

Componente (a)

El componente (a) es un copolímero que consta de unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

10 Copolímero de Aminometacrilato

El componente (a) del copolímero puede ser un denominado "copolímero de aminometacrilato (USP/NF)", "copolímero de metacrilato butilado básico (Ph. Eur)" o "Copolímero E de Metacrilato de aminoalquilo (JPE)" que son del tipo EUDRAGIT® E. Los copolímeros de tipo EUDRAGIT® E adecuados son conocidos, por ejemplo, a partir de la patente europea EP 0 058 765 B1.

15 El copolímero de amino(met)acrilato puede estar constituido por, por ejemplo, de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ polimerizados por radicales libres de ácido acrílico o de ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

20 Se detallan monómeros adecuados con grupos amino terciarios funcionales en la patente de EE.UU. 4 705 695, columna 3 línea 64 a columna 4 línea 13. Se debería mencionar en particular acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de dietilaminoetilo. Se da preferencia particular a metacrilato de dimetilaminoetilo.

25 El contenido de los monómeros con grupos amino terciarios en el copolímero puede estar ventajosamente entre 20 y 70% en peso, preferiblemente entre 40 y 60% en peso. La proporción de los ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico es 70 - 30% en peso. Se debería mencionar metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

30 Se puede polimerizar un copolímero de amino(met)acrilato adecuado de cada, por ejemplo, de 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

Un copolímero de amino(met)acrilato comercial específicamente adecuado está compuesto, por ejemplo, de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 o EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). EUDRAGIT® E100 y EUDRAGIT® E PO son solubles en agua por debajo de aproximadamente pH 5,0 y así también son solubles en jugo gástrico.

35 Componente (b)

El componente (b) es una sal, una o más, de un ácido monocarboxílico graso que tiene 10 a 18 átomos de carbono. Son cantidades adecuadas 5 a 28, preferiblemente 5 a 25, preferiblemente 5 a 20, preferiblemente 5 a 15 o preferido 8 a 12% en peso basado en el componente (a) del copolímero. Por lo general, la sal de un ácido monocarboxílico graso que tiene 10 a 18 átomos de carbono es soluble en agua o dispersible en agua.

40 Con respecto a los grupos catiónicos en el componente (a) del polímero el componente (b) puede estar presente en una relación molar de 5 a 35, preferiblemente 5 a 25 o preferiblemente 12-25% en moles.

En una realización preferida más de la presente invención la sal con respecto a componente (b) se selecciona del grupo que consiste en sal de metal alcalino o una sal de amonio.

45 En una realización preferida en particular de la presente invención, la sal con respecto a componente (b) es una sal de un ácido monocarboxílico (ácido graso) preferiblemente no sustituido, preferiblemente no ramificado, saturado, que tiene 10 a 18, preferiblemente 10 a 14 ó 16 a 18 átomos de carbono que se puede seleccionar del grupo que consiste en las sales de ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico o mezclas de los mismos. Incluso es más preferido una sal de metal alcalino o sal de amonio del mismo. Incluso es más preferido una sal de ácido cáprico, en particular se prefiere ácido cáprico sódico = caprato de sodio (C₉H₁₉COO⁻Na⁺),

50 Las sales de los siguientes ácidos monocarboxílicos saturados son adecuadas para los fines de la invención:

C₁₀: ácido cáprico (C₉H₁₉COOH),

C₁₂: ácido láurico (C₁₁H₂₃COOH),

C₁₄: ácido mirístico (C₁₃H₂₇COOH),

C₁₆: ácido palmítico (C₁₅H₃₁COOH),

C₁₈: ácido esteárico (C₁₇H₃₅COOH)

5 Se asume que las sales de ácidos orgánicos o anorgánicos distintas de las sales de ácidos monocarboxílicos (ácidos grasos) que tienen 10 a 18 átomos de carbono no son adecuadas para los fines de la presente invención.

Los ácidos monocarboxílicos saturados (ácidos grasos) que tienen 10 a 18 átomos de carbono no son adecuados para los fines de la invención siempre que no se apliquen junto con un metal alcalino o un hidróxido de amonio para reaccionar in situ a la forma de sal.

10 La sal de un ácido monocarboxílico (ácido graso) saturado, preferiblemente no ramificado, que tiene 10 a 18, preferiblemente 10 a 14 ó 16 a 18 átomos de carbono es preferiblemente no sustituida.

15 Se entiende que todas las sales de un ácido monocarboxílico (ácido graso) saturado, preferiblemente no ramificado, preferiblemente no sustituido, que tiene 10 a 18, preferiblemente 10 a 14 ó 16 a 18 átomos de carbono que son adecuadas en el sentido de la presente invención deberían ser aceptables como ingrediente farmacéutico o nutracéutico. Una sal de un ácido monocarboxílico graso que tiene 10 a 18 átomos de carbono también puede ser generada por adición del correspondiente ácido como componente (c) y base, por ejemplo hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH). Esto da como resultado un equilibrio entre el ácido del ácido monocarboxílico graso (componente (c)) y la correspondiente sal (componente (b)) por formación de sal in situ. La cantidad de base requerida se puede determinar por cálculo del grado de neutralización molar.

Componente (c)

20 El componente (c) es un ácido monocarboxílico graso, uno o más, que tiene 8 a 18 átomos de carbono y/o un alcohol graso, uno o más, que tiene 8 a 18 átomos de carbono. Son cantidades adecuadas 10 a 30, preferiblemente 10 a 28, preferiblemente 10 a 20 o se prefiere 12 a 18% en peso basado en el componente (a) del copolímero.

Con respecto a los grupos catiónicos en el componente (a) del polímero el componente (c) puede estar presente en una relación molar de 10 a 50, preferiblemente 15-40% en moles.

25 Ácido monocarboxílico graso que tiene 8 a 18 átomos de carbono

Son adecuados los siguientes ácidos monocarboxílicos para los fines de la invención:

C₈: ácido caprílico (C₇H₁₅COOH),

C₁₀: ácido cáprico (C₉H₁₉COOH)

C₁₂: ácido láurico (C₁₁H₂₃COOH)

30 C₁₄: ácido mirístico (C₁₃H₂₇COOH)

C₁₆: ácido palmítico (C₁₅H₃₁COOH),

C₁₈: ácido esteárico (C₁₇H₃₅COOH) /

35 El ácido monocarboxílico (ácido graso) preferiblemente no ramificado, saturado, que tiene 8 a 18, preferiblemente 8 ó 10 ó 16 ó 18 átomos de carbono es preferiblemente no sustituido. Se prefieren ácido cáprico (C₉H₁₉COOH) o ácido esteárico (C₁₇H₃₅COOH) como únicos componentes (c) o mezclas de los mismos, lo más preferido junto con caprato de sodio (C₉H₁₉COONa) como componente (b)

Alcohol graso con 8 a 18 átomos de carbono

Los siguientes alcoholes grasos C₈ – C₁₈ son adecuados para los fines de la invención:

C₈: alcohol caprílico (1-octanol)

40 C₈: 2-etilhexanol (ramificado)

C₉: alcohol pelargónico (1-nonanol)

C₁₀: alcohol cáprico (1-decanol, alcohol decílico)

C₁₁: undecanol

C₁₂: alcohol laurílico (1-dodecanol)

C₁₄: alcohol miristílico (1-tetradecanol)

C₁₆: alcohol cetílico (1-hexadecanol)

C₁₆: alcohol palmitoleílico (cis-9-hexadecen-1-ol; insaturado)

C₁₈: alcohol estearílico (1-octododecanol)

5 C₁₈: alcohol isoestearílico (16-metilheptadecan-1-ol; ramificado)

C₁₈: alcohol elaidílico (9E-octadecen-1-ol; insaturado)

C₁₈: alcohol oleílico (cis-9-octadecen-1-ol; insaturado)

C₁₈: alcohol linoleílico (9Z, 12Z-octadecen-1-ol; poliinsaturado)

C₁₈: alcohol elaidolinoleílico (9E, 12E-octadecadien-1-ol; poliinsaturado)

10 C₁₈: alcohol linolenílico (9Z, 12Z, 15Z-octadecatrien-1-ol; poliinsaturado)

C₁₈: alcohol elaidolinolenílico (9E, 12E, 15-E-octadecatrien-1-ol; poliinsaturado)

C₁₈: alcohol ricinoleílico (12-hidroxi-9-octadecen-1-ol; insaturado, diol)

Se prefieren alcoholes grasos C₈-C₁₀. Lo más preferido es alcohol caprílico (1-octanol) y dodecanol.

Excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos

15 Las composiciones según la invención se caracterizan además por que puede estar contenido hasta 200%, hasta 70%, hasta 60%, hasta 50%, hasta 40%, hasta 30%, hasta 20% o hasta 10% en peso basado en el peso total de los componentes (a), (b) y (c) de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c). Sin embargo, la composición según la invención puede contener también cualquier o esencialmente cualquier excipiente farmacéutico, nutracéutico o cosmético. Así la composición puede consistir esencialmente o consistir al 100% en los componentes (a), (b) y (c).

20 El término excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos es conocido para el experto. Dichos excipientes son habituales en farmacia pero también en el campo de los nutracéuticos o cosméticos, ocasionalmente también se refieren como aditivos habituales. Siempre es necesario, por supuesto, que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y utilizables en particular en alimentos o en medicamentos sin un riesgo para los clientes o pacientes.

25 Aunque los requerimientos normalmente son mayores en el campo farmacéutico hay una amplia superposición de excipientes usados para fines farmacéuticos y los usados para fines nutracéuticos. Normalmente todos los excipientes farmacéuticos se pueden usar para fines nutracéuticos y al menos se permite usar un gran número de excipientes nutracéuticos para fines farmacéuticos también. Se pueden añadir excipientes a la formulación de la invención, preferiblemente durante la mezcla de la producción de polvo de los gránulos, para el recubrimiento o unión de ingrediente activos, recubrimiento de sólidos o parches o dispersión de semisólidos.

30 Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) pueden estar contenidos por razones prácticas, por ejemplo para evitar la adherencia o añadir un color. Sin embargo estos excipientes normalmente no contribuyen o muestran ningún efecto o casi ningún efecto sobre la propia invención como se reivindica en la presente memoria. Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) no contribuyen a la invención en un estrecho sentido que se basa en la interacción de los componentes (a), (b) y (c). Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) y que pueden tener un efecto perjudicial esencial sobre los principales efectos beneficiosos de la presente invención por ej., el tiempo de preparación o sobre la viscosidad de la dispersión deberían evitarse y pueden ser excluidos. Por ejemplo, la adición de cantidades esenciales de dodecilsulfato de sodio o sustancias similares con propiedades emulsionantes diferentes de los componentes (b) y (c) se debería evitar. Preferiblemente, cualquier adición de dodecilsulfato de sodio o sustancias similares con propiedades emulsionantes diferentes de los componentes (b) y (c) se debería evitar.

35 40 45 50 Excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos típicos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) son familiares para los expertos en la materia. Son ejemplos antioxidantes, abrillantadores, agentes saborizantes, agentes auxiliares de flujo, fragancias, antiapelmazantes (agentes de liberación), agentes que favorecen la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poro o estabilizantes. Se pueden usar como adyuvantes de tratamiento y están destinados a asegurar un procedimiento de preparación fiable y reproducible así como buena estabilidad al almacenaje a largo plazo o consiguen propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Se añaden a las formulaciones poliméricas antes del tratamiento y pueden influir en la permeabilidad de los recubrimientos. Esta propiedad se puede usar si es necesario como un parámetro

de control adicional.

Se pueden excluir los polímeros aniónicos o copolímeros de (met)acrilato aniónicos que podían interaccionar con el componente (a) polimérico. También se pueden excluir ácidos dicarboxílicos con 3 a 10 átomos de carbono.

Plastificantes

5 Los plastificantes consiguen por interacción física con un polímero una reducción en la temperatura de transición vítrea y activan la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Las sustancias adecuadas normalmente tienen un peso molecular de entre 100 y 20.000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ej., grupos hidroxilo, éster o amino.

10 Ejemplos de plastificantes adecuados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12.000. Son plastificantes preferidos (por sus siglas en inglés) citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), sebacato de dietilo y sebacato de dibutilo (DBS). Se deberían mencionar adicionalmente ésteres que normalmente son líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferiblemente ésteres de ácido cítrico y ácido sebacínico.

15 La adición de los plastificantes a la formulación se puede llevar a cabo de una manera conocida, directamente, en disolución acuosa o después de tratamiento previo térmico de la mezcla. También es posible emplear mezclas de plastificantes.

Antiapelmazantes / Agentes de liberación / Agente eliminador de la adherencia:

20 Los antiapelmazantes, agentes de liberación o agentes eliminadores de la adherencia tienen normalmente propiedades lipófilas y normalmente se añaden a suspensiones de aerosol. Previenen la aglomeración de núcleos durante la formación de película. Se usan preferiblemente talco, estearato de Mg o Ca, sílice molida, caolín o emulsionantes no iónicos con un valor de HLB de entre 2 y 8. Las proporciones clásicas para uso de agentes de liberación en el recubrimiento y agentes de unión inventivos oscilan entre 0,5 y 70% en peso referido a los componentes (a), (b) y (c).

25 Pigmentos:

Sólo se añade pigmento rara vez en forma soluble. Por lo general, se usan óxido de aluminio u óxido de hierro en forma dispersada. Se usa dióxido de titanio como pigmento de blanqueamiento. Las proporciones clásicas para uso de pigmentos en el recubrimiento y agentes de unión inventivos oscilan entre 20 y 200% en peso referido a los componentes (a), (b) y (c).

30 Por supuesto toda clase de excipientes usados debe ser, por supuesto, toxicológicamente segura y usarse en nutracéuticos o productos farmacéuticos sin riesgo para clientes o pacientes.

El procedimiento de preparación

35 El procedimiento para preparar una composición según la invención se puede caracterizar por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí mediante mezcla de polvo, granulación seca, granulación húmeda, granulación de fundido, secado por pulverización o liofilización.

Los componentes (a), (b) y (c) se pueden mezclar entre sí en una fase pulverulenta o mediante un procedimiento de granulación, que puede ser un procedimiento de granulación seca, una húmeda o de fundido. Como alternativa, los componentes se pueden añadir con posterioridad en la fase de dispersión acuosa.

Procedimiento de mezcla en polvo

40 Los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una fase pulverulenta usando equipo mezclador. Se puede definir fase pulverulenta por que la partícula de los componentes puede tener un tamaño medio de partícula menor que 1 mm, preferiblemente menor que 0,5 mm, especialmente de 100 µm o menor, preferiblemente en el intervalo 10 a 100 µm. El procedimiento de mezcla de polvo es conocido para un experto. Se puede determinar el tamaño de partícula medio por técnicas de tamizado o por métodos de difracción láser.

45 Procedimiento de granulación seca

Los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una forma de granulados usando un equipo mezclador. Los granulados pueden tener un tamaño medio de partícula de 1 mm o más, preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mm.

Procedimiento de granulación húmeda

50 Los polvos o gránulos de los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una fase húmeda humedeciendo los

5 polvos o granulados con agua o disolventes orgánicos y usando después un mezclador o equipo de amasado. Fase húmeda significa que hay una masa húmeda que se puede amasar de manera manual con un contenido en agua por ejemplo en el intervalo 10 a 100% en peso. Después de humedecer y mezclar amasando respectivamente se seca la masa húmeda y después se cambia de nuevo a gránulos o polvos. El procedimiento de granulación húmeda es conocido para un experto. También se pueden usar disoluciones de los componentes (a), (b) o (c) o combinaciones de los mismos en disolventes orgánicos como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetona en el procedimiento de granulación húmeda. Los disolventes orgánicos pueden contener opcionalmente hasta 50% (v/v) de agua.

Procedimiento de granulación de fundido

10 Se mezclan polvos o gránulos de los componentes (a), (b) y (c) entre sí normalmente sin la adición de disolventes a temperaturas elevadas donde al menos el copolímero está en una fase fundida. Esto se puede realizar en un mezclador calentado o en un extrusor, preferiblemente en un extrusor de doble husillo. Después de mezclar la masa fundida se enfría y después se cambia de nuevo a gránulos o a polvos. El procedimiento de granulación húmeda es conocido para un experto.

15 Procedimiento de secado por pulverización o liofilización

Los componentes (a), (b) y (c) se disuelven o se dispersan en agua o en disolventes orgánicos o mezclas de agua con disolventes orgánicos, por separado o como premezcla y con posterioridad se seca y probablemente se tamiza. Los compuestos pueden tener un tamaño medio de partícula en el intervalo de 10 μm a 2 mm o más, preferiblemente en el intervalo de 20 μm a 1,5 mm.

20 Procedimiento en dispersión o disolución

Los componentes (a), (b) y (c) se añaden al agente de dispersión o disolución acuosa, preferiblemente agua purificada, como mezclas de polvo, gránulos o solos uno tras otro con agitación suave con un agitador convencional a temperatura ambiente. Ventajosamente, según esta invención, la necesidad de un mezclador de alto cizallamiento o dispersante específico no será necesaria. Adicionalmente, el calentamiento de la suspensión no será necesario.

25 Después de agitar menos de 3 horas se forman dispersiones o disoluciones que pueden ser pulverizadas en procedimientos de recubrimiento o de granulación y/o formar películas después de secado. La dispersión o disolución puede tener un contenido total en sólidos menor que 35% en peso, preferiblemente menor que 25% en peso y valores de pH entre 7 y 11. Los valores de pH de la dispersión o disolución pueden estar en el intervalo de 8 a 10, preferiblemente de 9 a 10.

30 Tiempo de preparación de la dispersión

El tiempo de preparación de la dispersión se puede observar y determinar, por ejemplo, por microscopía de polarización. El tiempo en que se agita la mezcla pulverulenta o granulada, seca, en el agua, se define como punto de partida. La mezcla acuosa de dispersión se agita además a temperatura ambiente (ca. 22°C). Al comienzo hay una dispersión turbia, que se hace primero blanca y después más y más clara durante la agitación. Se toman después gotas de la mezcla acuosa de la dispersión cada 10 minutos y se observan bajo un microscopio de polarización con un aumento de 100 veces con el soporte de un filtro de fase. El instante de tiempo en que no se observa ninguna o casi ninguna partícula (al menos menos de diez partículas en el campo de visión) en el fluido de dicha gota bajo el microscopio se toma como punto final del procedimiento de dispersión. La precisión de este método de determinación es suficiente en la mayoría de los casos para diferenciar los tiempos de preparación de las diferentes preparaciones de dispersión separadas entre sí. La composición inventiva se puede caracterizar por un tiempo de preparación de la dispersión o disolución menor que 3 horas, preferiblemente 2,5 horas o menos, lo más preferido 1,5 horas o menos. El tiempo de preparación empieza desde la adición de la mezcla pulverulenta o granulada seca en agua a temperatura ambiente, agitación además y disolución de ese modo de los componentes hasta terminar en una disolución o dispersión clara, respectivamente.

45 Aplicaciones prácticas:

Las dispersiones según esta invención se pueden usar en un procedimiento de granulación o de recubrimiento en el desarrollo y fabricación de suplementos nutricionales, nutracéuticos, cosméticos, cosmeceúticos, intermedios farmacéuticos o productos farmacéuticos. Debido a las propiedades fisicoquímicas del polímero, que se mantienen en los compuestos dispersados de esta invención, se introducen funciones tales como colorante, enmascaramiento del sabor, protección de la humedad, protección de la luz, enmascaramiento del olor o hinchamiento facilitado en la forma farmacéutica final.

50 Procedimientos de aplicación y procedimientos conocidos por el experto y publicados por ejemplo en:

G. Cole, J. Hogan, M. Aulton, Pharmaceutical coating Technology Taylor & Francis, 1.995.

K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald, G. Rothgang, "Coated Dosage Forms", CRC Press 1.998.

Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, William Andrew Publishing; Tercera Edición, 2.005.

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Tercera Edición, Informa Healthcare, 2.006.

J. W. McGinity, L. A. Felton, aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Tercera Edición, Informa Healthcare, 2.008.

5 **Nutracéuticos**

Los nutraceuticos se pueden definir como extractos de alimentos que se reivindica que tienen efectos médicos sobre la salud humana. El nutraceutico está contenido normalmente en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de nutraceuticos son resveratrol de productos derivados de la uva como un antioxidante, productos de fibra dietética solubles, tales como cáscara de semillas de Psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como preservante de cáncer y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutraceuticos son: flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndulas o antocianinas de bayas. A veces se usa la expresión neutraceuticos como sinónimo de nutraceuticos.

Cosméticos

15 Los cosméticos son sustancias usadas para mejorar o proteger el aspecto u olor del cuerpo humano. Los ingredientes activos cosméticos típicos pueden comprender vitaminas, fitoquímicos, enzimas, antioxidantes y aceites esenciales. Los cosméticos pueden incluir cremas para el cuidado de la piel, lociones, polvos, perfumes, barras de labios, esmalte de uñas de las manos y de los pies, maquillaje para los ojos y facial, ondas permanentes, lentes de contacto coloreadas, colores para el cabello, aerosoles y geles para el cabello, desodorantes, productos para bebés, aceites de baño, baños de burbujas, sales de baño, mantecas y muchos otros tipos de productos. Su uso está extendido, especialmente entre las mujeres pero también por los hombres. Un subconjunto de cosméticos se denomina "maquillaje", que se refiere principalmente a productos coloreados destinados a modificar el aspecto del usuario. Muchos fabricantes distinguen entre cosméticos decorativos y cosméticos para el cuidado. El término cosméticos incluirá formas aplicadas por vía tópica tales como los denominados cosmeceúticos así como las formas ingeridas por vía oral tales como los denominados nutricosméticos.

Ingrediente activos

La composición inventiva se puede usar como un agente de recubrimiento y aglutinante junto con todas las clases de ingredientes activos farmacéuticos, nutraceuticos o cosmeceúticos. Sin embargo, se pueden lograr efectos adicionalmente beneficiosos junto con esas clases de ingrediente activos, que requieren ser formulados de una forma enmascarada de sabor o en una forma resistente a la humedad.

Ingredientes activos farmacéuticos, nutraceuticos o cosmeceúticos tienen en común que son ingredientes activos que tienen un efecto positivo sobre la salud de un organismo, por ej., la salud humana. También tienen en común que sus formulaciones son con frecuencia las mismas o muy similares. También se usa con frecuencia la misma clase de excipientes o aditivos junto con esta clase de ingredientes activos. Se usan ingredientes farmacéuticamente activos para curar enfermedades y afectar a la salud de un organismo, por ej., la salud humana más o menos directamente. Se usan ingrediente activos nutraceuticos para enriquecer la nutrición y así mantener la salud de un organismo, por ej., la salud humana o de animal indirectamente. Ingredientes cosméticamente activos significa mantener la salud humana indirectamente por ejemplo equilibrando el contenido en agua de la piel humana.

Procedimiento

40 La invención también se refiere a un procedimiento para preparar la composición inventiva, caracterizada por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí por mezcla de polvo, granulación seca, granulación húmeda o granulación de fundido. En el caso de granulación húmeda y los componentes (a), (b) o (c) o combinaciones de los mismos se pueden usar en la forma de una disolución orgánica.

Uso

45 La invención desvela el uso de la composición como un agente de recubrimiento o aglutinante para el recubrimiento por pulverización o unión de composiciones farmacéuticas, nutraceuticas o cosméticas. Las composiciones que contienen ingrediente activo preferido puede estar en la forma de polvos, pastillas, gránulos, minicomprimidos, bolsitas, jarabes secos, comprimidos o cápsulas o composiciones nutraceuticas o composiciones cosméticas. El uso como una disolución de recubrimiento incluirá el uso como una primera capa o una capa de acabado junto con otros recubrimientos.

Ejemplos

Se usaron los siguientes copolímeros en los Ejemplos.

Copolímero:

ES 2 424 492 T3

COPOLÍMERO DE METACRILATO BUTILADO BÁSICO EUDRAGIT® E PO o EUDRAGIT® E 100.

EUDRAGIT® E es un copolímero que consta de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

Fármaco de modelo

- 5 Se realizaron estudios usando comprimidos (300 mg) con sulfato de quinidina (sabor amargo inmediato) o gel de sílice (550 mg de peso total, 11 mm de diámetro) como marcador.

Excipientes

Se usaron todos los excipientes en calidad farmacéutica.

Estudios de disgregación:

- 10 Se ensayó la disgregación según USP 28 <701> Disgregación

Estudios de disolución

Se ensayaron comprimidos recubiertos según USP 28-NF23, Capítulo General <711 >, *Dissolution*,

Parámetros de disolución:

Aparato: USP Tipo- II (Paddle)

- 15 RPM: 50/min.

Temperatura: 37,5 ± 0,5°C

Volumen de disolución : 900 ml

Longitud de onda: 250 nm

- 20 Medio de disolución 1:

Ácido clorhídrico (HCl) 0,1 molar (Farmacopea Europea = EP)

Medio de disolución 2:

Tampón de fosfato pH 6,0 (Farmacopea Europea = EP)

Resultados

- 25 Las siguientes tablas explican los ejemplos de formulación 1 - 25 según la invención así como ejemplos comparativos no inventivos:

La dispersión se prepara por adición del componente (b), (a) y (c) en este orden por separado o como una premezcla granulada o mezclada de todos los componentes en agua purificada en una cantidad, proporcionando el contenido en sólido seco especificado. Se realizó agitación con un agitador magnético o un agitador simple proporcionando fuerzas de cizallamiento bajas.

- 30 En los ejemplos 23, 24 y 25 se usan disolventes orgánicos para granulación. Se disolvió EUDRAGIT® E 100 en isopropanol (95% p/p) para formar una disolución al 15% (p/p) mientras se agita suavemente. Se añadieron los componentes (b) y (c) con posterioridad y se agitó hasta disolución completa. En caso de que se usara un antiapelmazante también, se añadió a la disolución clara y se agitó poco para lograr una suspensión homogénea. La suspensión final se secó completamente en una estufa de vacío a 50°C durante 24 h. Se molió la película seca para conseguir un polvo de diámetro de partícula de ca 0,5 mm. Se ensayó el polvo de acuerdo con los ejemplos 1 a 22.

Tabla 1

Componentes	Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Componente a.)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Componente b.) calculado sobre a.)	Caprato de sodio (C ₁₀)	10 (16,0)	15 (24,1)	15 (24,1)	12 (19,3)	-	15* (24,1)	10 (16,0)	15 (24,1)	5 (8,0)	15 (24,1)	10 (16,0)
[%] peso ([%] moles)	Estearato de sodio (C ₁₈)	-	-	-	-	15 (15,3)	-	-	-	-	-	-
Componente c.) calculado sobre a.)	Ácido esteárico (C ₁₈)	15 (16,4)	15 (16,4)	-	-	15 (16,4)	15 (16,4)	-	-	-	-	-
[%] peso ([%] moles)	Ácido cáprico (C ₁₀)	-	-	20 (36,2)	10 (18,1)	-	-	-	-	-	-	-
	1-Octanol (C ₈)	-	-	-	-	-	-	15 (35,9)	20 (47,9)	20 (47,9)	-	-
	1-Dodecanol (C ₁₂)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 (25,1)	15 (25,1)
Contenido (a+b+c) [%]		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Contenido otros excipientes [%]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo de preparación [h]		1,8	1,5	2,0	1,5	2,5	2,0	0,5	0,5	2,0	2,5	1,0
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x	x	-	x	x	x	-	-	-	-	-
	20	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-
	30	-	-	-	-	-	-	x	x	x	-	x
Viscosidad baja=x; media=xx; alta=xxx		x	x	xx	x	xx	x	x	x	x	x	x

* Preparación in situ de caprato de sodio por dispersión de 12,2 g de ácido cáprico en agua y adición de 70,7 ml de NaOH 1 M ([%] moles)=[(%] moles) de los componentes (b) o (c) referente a los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Tabla 2

Componentes	Ejemplo	12 *	13	C14	C15	C16	C17
Componente a.)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100
Componente b.) calculado sobre a.) [%] peso [%] mol)	Caprato sódico (C ₁₀)	12 (19,3)	10 (16,0)	12 (19,3)	-	-	4 (6,4)
Componente c.) calculado sobre a.) [%] peso [%] mol)	Ácido esteárico (C ₁₈)	-	15 (16,4)	-	15 (16,4)	15 (16,4)	-
	Ácido cáprico (C ₁₀)	10 (18,1)	-	5 (9,0)	-	-	-
	1-Octanol (C ₈)	-	-	-	-	-	15 (35,9)
Contenido (a+b+c) [%]	(a+b+c)	100	75,75	100	-	-	100
Emulsionante no inventivo	Laurilsulfato de sodio	-	-	-	10 (10,8)	10 (10,8)	-
Contenido otros excipientes [%]		-	24,25	-	-	-	-
Otros excipientes calculados sobre a.) [%] peso	Talco	-	30	-	-	-	-
	Lustre rojo Candurin	-	10	-	-	-	-
Tiempo de preparación [h]		1,3	2,0	> 4	> 4	> 4	> 4
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	-	x	x	x	-	-
	20	x	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	x	x
Viscosidad bajo=x; media=xx; alta=xxx		x	x	-	x	xxx	-
Observación		-	-	no dispersión (para c.) bajo	No dispersión	No dispersión gel	no dispersión para b.) bajo

* Compuesto extraído de formulación del ejemplo 4 con EUDRAGIT® E 100 ([%] mol)=([%] mol) de los componentes (b) o (c) respecto a los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Tabla 3

Componentes	Ejemplo	C18	C19	C20	C21	C22
Componente a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100
Sal no inventiva de ácido graso calculada sobre a)	Araquidato sódico (C ₂₀)	10 (9,3)	-	-	-	-
[%] peso	Caprilato sódico (C ₈)	-	10 (18,8)	-	-	10 (18,8)
([%] mol)	Succinato disódico (C ₄)	-	-	10 (19,2)	-	-
Componente b) sal de ácido graso calculada sobre a)	Caprato sódico (C ₁₀)	-	-	-	10 (16,0)	-
[%] peso	Ac. araquídico (C ₂₀)	-	-	-	15 (15,0)	-
([%] mol)	Ac. hexanoico (C ₆)	-	-	-	-	15 (40,3)
Componente c) ácido graso/alcohol graso calculado sobre a) [%] peso	Ac. esteárico (C ₁₈)	17 (18,6)	15 (16,4)	15 (16,4)	-	-
([%] mol)	(a+b+c)	100	100	100	100	100
Contenido [%]		-	-	-	-	-
Contenido de otros excipientes [%]		> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
Tiempo de preparación [h]		x	x	x	x	x
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	-	-	-	-	-
	20	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-
Viscosidad		xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
baja=x; media=xx; alta=xxx		no dispers./ disol.	no dispers./ disol.	no dispers./ disol.	no dispers./ disol.	no dispers./ disol.
Observación						

([%] mol)=([%] mol) de los componentes (b) o (c) referido a los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Tabla 4

Componentes	Ejemplo	23	24	25
Componente a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100
Componente b) calculado sobre a.) [%] peso [%] mol)	Caprato sódico (C ₁₀)	10 (16,0)	12 (19,3)	12 (19,3)
Componente c) calculado sobre a.) [%] peso [%] mol)	Ácido cáprico (C ₁₀) 1-Dodecanol (C ₁₂)	- 15 (25,1)	10 (18,1) -	10 (18,1) -
Contenido (a+b+c) [%]		100	100	100
Contenido de otros excipientes calculado sobre a.) [%] peso	Syloid 244 FP Estearato de magnesio	- 35	35 -	- -
Isopropanol [%]		-		
Agua desmineralizada [%]		-		
Tiempo de preparación [h]		1,0	1,3	1,3
Contenido seco en peso dispersión [%]	15 20 30	- x -	- x -	- x -
Viscosidad baja=x; media=xx; alta=xxx		x	x	x
Observación		dispersión	dispersión	disolución

([%] mol) =([%] mol) de los componentes (b) o (c) referido a los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Tabla 5

Componentes	Ejemplo	26	27	28	29	30	31	32	33	C34
Componente a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Componente b) calculado sobre a) [%] peso ([%] mol)	Caprato sódico (C ₁₀)	10 (16,0)	15 (24,1)		20 (32)	20 (32)	10* (16)	-	15 (24,1)	15 (24,1)
	Laurato sódico (C ₁₂)							17 (23,9)	-	-
	Estearato sódico (C ₁₈)	8 (8,1)	4 (4,1)	17 (17,3)	-	-	10 (10,2)	-	10 (10,2)	15 (15,3)
Componente c) calculado sobre a) [%] peso ([%] mol)	Ác. esteárico (C ₁₈)	10 (10,9)	15 (16,4)	15 (16,4)	-	15 (16,4)	10 (10,9)	-	15 (16,4)	15 (16,4)
	Ác. cáprico (C ₁₀)	10 (18,1)	-		15 (27,1)	-	-	-	-	-
	1-Octanol (C ₈)	-	5 (12)	-	-	-	10 (23,9)	15 (35,9)	-	-
	1-Dodecanol (C ₁₂)	-	-	10 (19,7)	-	-	-	-	-	-
Contenido (a+b+c) [%]		100	100	100	100	100	100	100	100	100
Contenido de otros excipientes [%]		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo de preparación [h]		1,8	1,5	4,0	1,5	1,5	2,0	1,5	2,5	2,8
Contenido seco en peso dispersión [%]	15	x	x	x	x	x	x	-	x	x
	20	-	-	-	x	-	-	x	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Viscosidad baja=x; media=xx; alta=xxx		x	x	xx	x	xx	x	x	xx	xxx

([%] mol) = ([%] mol) de los componentes (b) o (c) respecto a los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Ejemplo 35

Preparación de suspensión de recubrimiento :

5 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 1 con talco (50% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

10 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de quinidina en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 2 mg/cm² de superficie del comprimido. Después del recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 45°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

15 Todos los comprimidos proporcionaron sabor neutro durante más de 10 minutos.

Ejemplo 36

Preparación de suspensión de recubrimiento:

20 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación de ejemplo 1 con talco (50% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

25 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de quinidina en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 10 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 45°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

30 En todos los comprimidos se ensayó la liberación de fármaco en medio de disolución 1 y 2 y proporcionaron más de 90% de liberación de fármaco en 15 min., en ambos medios. Los mismos comprimidos ensayados en agua purificada proporcionaron una liberación de fármaco menor que 5% después de 60 min.

Ejemplo 37

Preparación de suspensión de recubrimiento:

35 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 11 con talco (100% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

40 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de quinidina en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 2 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 45°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

45

Resultados:

Todos los comprimidos proporcionaron un sabor neutro durante más de 10 minutos.

Ejemplo 38

Preparación de suspensión de recubrimiento:

5 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 11 con talco (100% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

10 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de quinidina en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 10 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 45°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

15 Todos los comprimidos se disgregaron en medio 1 en 2 - 5 min y en agua purificada en 30 - 60 min. Todos los comprimidos se ensayaron en medio de disolución 1 y 2 y proporcionaron más de 90% de liberación de fármaco en 15 min. Los mismos comprimidos ensayados en agua purificada proporcionaron una liberación de fármaco menor que 5% después de 60 min.

Ejemplo 39

20 Preparación de suspensión de recubrimiento:

Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 1 con talco (50% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

25 Procedimiento de recubrimiento:

30 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de comprimidos de gel de sílice en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 10 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 45°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

35 Se almacenaron comprimidos recubiertos y no recubiertos en envases abiertos a 40°C y 75% de humedad rel. Después de 8 horas de ensayo la absorción de humedad de los comprimidos recubiertos fue menor que 15% comparado con los comprimidos no recubiertos fijados como 100%.

Ejemplo 40

Preparación de suspensión de recubrimiento:

40 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 11 con talco (100% p/p ref. a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada mediante agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

45 Se cargaron 1.800 g de comprimidos de sulfato de comprimidos de gel de sílice en un recipiente de recubrimiento con descarga lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se cargó con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir una velocidad de pulverización de aproximadamente 7 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 30 - 35°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 10 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento los comprimidos se secaron en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 50°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

50 Se almacenaron comprimidos recubiertos y no recubiertos en envases abiertos a 40°C y 75% de humedad rel.

Después de 8 horas de ensayo la absorción de humedad de los comprimidos recubiertos fue menor que 15% comparado con los comprimidos no recubiertos fijados como 100%.

REIVINDICACIONES

1. Una composición pulverulenta o granulada que comprende al menos 30% en peso de una mezcla de:
- 5 (a) un copolímero constituido por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
- (b) 5 a 28% en peso basado en (a) de una sal de un ácido monocarboxílico graso que tiene 10 a 18 átomos de carbono y
- (c) 10 a 30% en peso basado en (a) de ácido monocarboxílico graso que tiene 8 a 18 átomos de carbono y/o un alcohol graso que tiene 8 a 18 átomos de carbono.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente (a) es un copolímero constituido por unidades polimerizadas de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que el componente (a) es un copolímero constituido por unidades polimerizadas de 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.
4. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el componente (b) es una sal de ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico o mezclas de los mismos.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que el componente (b) es caprato de sodio.
- 20 6. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el componente (c) es ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido palmítico o ácido esteárico o mezclas de los mismos.
7. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el componente (c) es alcohol caprílico (1-octanol) o 1-dodecanol.
- 25 8. Composición según una o más Reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que está contenido hasta 70% en peso basado en el peso total de los componentes (a), (b) y (c) de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c).
- 30 9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada por que los excipientes se seleccionan de las clases de antioxidantes, abrillantadores, agentes saborizantes, agentes auxiliares de flujo, fragancias, antiapelmazantes, agentes que favorecen la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poro o estabilizantes.
10. Composición según una o más Reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la composición está presente en una forma disuelta de un dispersión acuosa con un contenido en peso seco de 5 a 40% (peso/volumen).
- 35 11. Composición según una o más Reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por un tiempo de preparación de la dispersión o disolución menor que 3 horas medido a partir de agitación de la mezcla pulverulenta o granulada seca en agua a temperatura ambiente, agitación además y disolución de ese modo de los componentes hasta que se ha producido una disolución o una dispersión clara, respectivamente.
12. Procedimiento para preparar una composición según una o más Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí por mezcla de polvo, granulación seca, granulación húmeda, granulación de fundido, secado por pulverización o liofilización.
- 40 13. Procedimiento según la Reivindicación 12, caracterizado por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí por granulación húmeda según lo cual el componente (a) del polímero se usa en la forma de disolución orgánica.
14. Uso de una composición según una o más Reivindicaciones 1 a 11, como un agente de recubrimiento o aglutinante para composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o cosméticas.