

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 724**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2007 E 07703962 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1978936**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas, que contienen mezclas de polímeros y de sustancias activas difícilmente solubles en agua**

30 Prioridad:

03.02.2006 DE 102006005485

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

31.10.2013

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
KIRSCHENALLEE
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**MEIER, CHRISTIAN;
NOLLENBERGER, KATHRIN;
GRYCZKE, ANDREAS;
PETEREIT, HANS-ULRICH y
DRESSMAN, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 427 724 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

Composiciones farmacéuticas, que contienen mezclas de polímeros y de sustancias activas difícilmente solubles en agua

- 5 El invento se refiere a diferentes composiciones farmacéuticas, que contienen mezclas de unos polímeros y de unas sustancias activas difícilmente solubles en agua.

Estado de la técnica

10 El documento de patente europea EP 0 058 765 B1 describe unas masas de revestimiento hinchables, solubles en los jugos gástricos, y a su utilización en un procedimiento para el revestimiento de formas medicamentosas. Se trata en particular de unos copolímeros de (met)acrilatos solubles en agua, que se componen parcial o totalmente de acrilatos de alquilo y/o de metacrilatos de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

15 El documento de patente de los EE.UU. US 6.391.338 describe el mejoramiento de la solubilidad o respectivamente la elevación de la biodisponibilidad de sustancias activas esencialmente insolubles en agua, tales como p.ej. ibuprofeno, itraconazol y nifedipina mediante un proceso Flash Flow (de fluencia con evaporación súbita) o de extrusión de las sustancias activas y de unos polímeros del tipo de **EUDRAGIT® E**. Durante el tratamiento, en este caso las sustancias activas se pueden convertir a un estado energéticamente más alto (dispersión sólida) y a continuación se pueden liberar en forma de nanopartículas en un estado disuelto.

20 El documento US 6.319.520 describe unas composiciones farmacéuticas destinadas a la liberación controlada de sustancias activas, que se componen de unas mezclas conformables térmicamente de por lo menos una sustancia activa y de uno o varios polímeros independientes del pH, tomados entre el conjunto de los polimetacrilatos. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar mediante moldeo por inyección, moldeo por inyección concomitante, extrusión o extrusión concomitante. Los polímeros de (met)acrilatos preferidos son **EUDRAGIT® RL** y **RS**, que eventualmente se pueden utilizar también en común con **EUDRAGIT® E** o **EUDRAGIT® L100**, **L100-55** y/o **S100**. En los Ejemplos, entre otras sustancias, se elaboran mediante extrusión o moldeo por inyección las sustancias activas hidrocloreto de benfluorex, dihidrógeno rilmetidina e hidrocloreto de fenspirida con **EUDRAGIT® RL**, **RS** y sus mezclas.

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/39751 A1 describe un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados mediante moldeo por inyección. Las etapas de procedimiento comprenden

- 30 a) una fusión de un copolímero de (met)acrilato, que se compone de 30 a 80 % en peso de ésteres alquílicos de C1 hasta C4 del ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y de 70 a 20 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio terciario en el radical alquilo, presentándose el copolímero de (met)acrilato en mezcla con 1 a 70 % en peso de un agente plastificante y de un agente de ajuste de la desecación en la relación de 1 : 1 a 1 : 20, estando contenidos por lo menos 1 % en peso de un agente plastificante, así como de 0,05 a 5 % en peso de un agente de separación (= de desmoldeo) y pudiendo estar contenidos en la mezcla adicionalmente otros aditivos o materiales auxiliares usuales y eventualmente una sustancia activa farmacéutica y teniendo la mezcla antes de la fusión un contenido de componentes que hierven a bajas temperaturas, con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C, de por encima de 0,5 % en peso,
- 35 b) una desgasificación de la mezcla en el estado termoplástico a unas temperaturas de por lo menos 120 °C, con lo que el contenido de los componentes que hierven a bajas temperaturas con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C es disminuido hasta a lo sumo 0,5 % en peso, y
- 40 c) una inyección de la mezcla fundida y desgasificada en el espacio hueco del molde de una herramienta de moldeo por inyección, teniendo el espacio hueco del molde una temperatura que está situada por lo menos 10 °C por debajo de la temperatura de transición vítrea del copolímero de (met)acrilato, un enfriamiento de
- 45 la mezcla fundida y una retirada del cuerpo moldeado obtenido desde el molde.

El copolímero de (met)acrilato, que puede ser de manera preferida un **EUDRAGIT® E**, se puede presentar en mezcla con otros polímeros para la regulación de la entrega de las sustancias activas. La proporción de otros polímeros debe ser de no más que 20 % en peso, de manera preferida de a lo sumo 10 % en peso, en particular de 0 - 5 % en peso. Como otros polímeros para mezclas se mencionan, entre otros, **EUDRAGIT® NE 30 D**, **EUDRAGIT® RS** y **EUDRAGIT® RL**. El procedimiento se puede usar con cualesquiera sustancias activas, entre otras se menciona también la ranitidina.

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/43935 A2 describe un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados mediante moldeo por inyección con las siguientes etapas de procedimiento:

A) una fusión de una mezcla de

- a) un copolímero de (met)acrilato, que se compone de 40 a 100 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o ácido metacrílico, polimerizados por radicales, y de 0 a 60 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo aniónico en el radical alquilo, que contiene
- 5 b) de 0,1 a 3 % en peso de un agente de separación, y eventualmente pueden estar contenidos en la mezcla,
- c) de 0 a 50 % en peso de un agente de ajuste de la desecación
- d) de 0 a 30 % en peso de un agente plastificante
- e) de 0 a 100 % en peso de unos aditivos o materiales auxiliares
- 10 f) de 0 a 100 % en peso de una sustancia activa farmacéutica
- g) de 0 a 20 % en peso de otro polímero o copolímero,

refiriéndose los datos cuantitativos de los componentes b) hasta g) al copolímero de (met)acrilato a) y teniendo la mezcla antes de la fusión un contenido de componentes que hierven a bajas temperaturas con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C, de por encima de 0,5 % en peso,

- 15 B) una desgasificación de la mezcla en el estado termoplástico a unas temperaturas de por lo menos 120 °C, con lo que el contenido de los componentes que hierven a bajas temperaturas con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C es disminuido hasta a lo sumo 0,5 % en peso, y

- 20 C) una inyección de la mezcla fundida y desgasificada en el espacio hueco del molde de una herramienta de moldeo por inyección, teniendo el espacio hueco del molde una temperatura que está situada por lo menos 10 °C por debajo de la temperatura de transición vítrea del copolímero de (met)acrilato, un enfriamiento de la mezcla de masa fundida y una retirada del cuerpo moldeado obtenido desde el molde.

- 25 La mezcla puede contener de 0 a 20 % en peso de otro polímero o copolímero g). Para la regulación de la entrega de sustancias activas puede ser ventajoso en algún caso individual añadir a la mezcla otros polímeros. La proporción de otros polímeros en la mezcla es sin embargo de no más que 20 % en peso, de manera preferida de a lo sumo 10 % en peso, en particular de 0 - 5 % en peso, referida al copolímero de (met)acrilato.

- 30 Ejemplos de tales otros polímeros son: poli(vinilpirrolidonas), poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de (met)acrilatos catiónicos a base de metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo y metacrilato de 2-dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100), sales de carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPMC), copolímeros de (met)acrilatos neutros a base de metacrilato de metilo y acrilato de etilo (sustancia seca de EUDRAGIT® NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metilo y metacrilato de butilo (PLASTOID® B) o copolímeros de (met)acrilatos con grupos de amonio cuaternarios, que contienen como monómero el cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo, (EUDRAGIT® RL o respectivamente EUDRAGIT® RS).

- 35 El documento WO 2004/019918 describe un procedimiento para la producción de un granulado o un polvo, que es apropiado como agente de revestimiento y aglutinante para formas medicamentosas orales o dérmicas, para cosméticos o para agentes de complemento de la nutrición, que se compone en lo esencial de (a) un copolímero, que se compone de ésteres de C₁ hasta C₄ de los ácidos acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y de otros monómeros de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, (b) de 3 a 25 % en peso, referido a (a), de un agente emulsionante con un valor de HLB (equilibrio hidrófilo lipófilo) de por lo menos 14, (c) de 5 a 50 % en peso, referido a (a), de un ácido monocarboxílico de C₁₂ hasta C₁₈ o de un compuesto hidroxílico de C₁₂ hasta C₁₈, en donde los componentes (a), (b) y (c) se reúnen o mezclan unos con otros al mismo tiempo o unos tras de otros, eventualmente mediando la adición de una sustancia activa farmacéutica y/o de otras sustancias aditivas usuales; se funden en un mezclador calentable, se mezclan, la masa fundida se enfría y se desmenuza para formar un granulado o polvo. Los granulados y polvos obtenidos conforme al procedimiento son apropiados en particular para la formulación de sustancias activas farmacéuticas sensibles a la humedad, tales como p.ej. ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipramina, yoduro de potasio, ketoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprusiatos, oxitetraciclina-HCl, prometazina, omeprazol o otros derivados de bencimidazol, ranitidina o estreptomina.
- 45

Problema y solución

- 50 El documento US 6.391.338 describe el mejoramiento de la solubilidad o respectivamente la elevación de la biodisponibilidad de sustancias activas esencialmente insolubles en agua tales como p.ej. ibuprofeno, itraconazol y nifedipina mediante fluencia con evaporación súbita (Flash Flow) o extrusión de las sustancias activas y de unos polímeros del tipo de EUDRAGIT® E. Durante la elaboración, en este caso las sustancias activas pueden convertirse a un estado energéticamente más alto (dispersión sólida) y a continuación se pueden liberar en forma de

nanopartículas en un estado disuelto. Se trata de un enfoque científicamente digno de mención, que conduce a buenos resultados en muchos casos.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con este documento US 6.391.338 tienen por regla general la propiedad de poner en libertad una sustancia activa contenida en ellas, con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos después de la disolución de una matriz de EUDRAGIT® E, a un pH de carácter ácido en forma disuelta en una concentración, que inicialmente en primer lugar corresponde por lo menos al doble del valor de la solubilidad de la sustancia activa en agua desmineralizada.

10 Los autores del invento han comprobado sin embargo que este efecto solo se mantiene durante un período de tiempo relativamente corto. Después del aumento inicial de la concentración de la sustancia activa disuelta de una madera medible, ésta disminuye de nuevo por debajo del límite del doble del valor de la solubilidad de la sustancia activa en agua desmineralizada. La medición de la sustancia activa disuelta se puede vigilar en tal caso, según sea el tipo de la sustancia activa o la especie de la sustancia activa, p.ej. mediante métodos de cromatografía o espectrometría, p.ej. una medición de rayos UV (ultravioletas) o una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento), o con otros métodos. Los autores del invento suponen que el estado al principio energéticamente más alto de la sustancia activa se puede formar de retorno rápidamente de nuevo después de la disolución de la matriz de EUDRAGIT® E y que la sustancia activa se convierte en una forma difícilmente soluble o insoluble, que entonces tampoco está ya biodisponible o en el mejor de los casos está biodisponible de una manera restringida, eventualmente incluso se cristaliza, aglomera y/o precipita. De esta manera esta proporción de la sustancia activa está a disposición solamente de una manera condicionada en la transición al duodeno. Existe el peligro de que no se alcancen los valores de nivel en sangre originalmente pretendidos.

25 En el caso de unas sustancias activas difícilmente solubles en agua, que deben de ser liberadas inmediatamente y resorbidas en el estómago o respectivamente después del paso por el estómago, en cuyos casos se debe de alcanzar un cierto nivel en sangre para conseguir el efecto terapéutico, existe por consiguiente el problema de que este efecto con frecuencia no se puede conseguir, puesto que la sustancia activa se recrystaliza o precipita de nuevo con demasiada rapidez y por consiguiente se pierde de nuevo su biodisponibilidad elevada originalmente.

30 El documento WO 01/39751 A1 describe un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados mediante moldeo por inyección. En particular se debe de resolver el problema de poner a disposición unos copolímeros de (met)acrilatos con grupos amino terciarios en una forma elaborable mediante moldeo por inyección, de manera tal que se obtengan unos correspondientes piezas moldeadas en una calidad farmacéutica. Se menciona que, junto a los copolímeros de (met)acrilatos con grupos amino terciarios a solas, también se pueden elaborar mezclas con EUDRAGIT® NE, EUDRAGIT® RS o RL. Ejemplos de tales mezclas a solas o en combinación con sustancias activas no están contenidos en ese documento. Un experto en la especialidad no obtiene a partir de dicho documento WO 01/39751 A1 ninguna indicación para la resolución del problema más arriba mencionado, de dar lugar a un mejoramiento de la solubilidad más largamente persistente para sustancias activas difícilmente solubles en agua.

40 El documento WO 01/43935 A2 describe un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados mediante moldeo por inyección. En particular se debe de resolver el problema de poner a disposición unos copolímeros de (met)acrilatos con grupos aniónicos en una forma elaborable mediante moldeo por inyección, de manera tal que se obtengan unas correspondientes piezas moldeadas en una calidad farmacéutica. Se menciona que, junto a los copolímeros de (met)acrilatos con grupos aniónicos a solas, también se pueden elaborar mezclas con EUDRAGIT® NE, EUDRAGIT® RS o RL. Ejemplos de tales de tales mezclas a solas o en combinación con sustancias activas no están contenidos en este documento. Un experto en la especialidad no obtiene a partir de dicho documento WO 01/43935 A2 ninguna indicación para la resolución del problema más arriba mencionado, de dar lugar a un mejoramiento de la solubilidad más largamente persistente para sustancias activas difícilmente solubles en agua.

45 Partiendo del estado de la técnica se debería poner a disposición, por lo tanto, una formulación farmacéutica para sustancias activas difícilmente solubles en agua, en cuyo caso se consigan una solubilidad aumentada y una biodisponibilidad de la sustancia activa, vinculada con ella, en un entorno similar a los jugos gástricos, de pH 1,2, y que permanezca estable total o por lo menos parcialmente a lo largo de un período de tiempo de por lo menos 120 minutos. El entorno de ensayo similar a los jugos gástricos plantea en tal caso la alta exigencia de que se debe de partir por lo menos de que el estado de solubilidad aumentada, cuando se pueda conseguir establemente in vitro a un pH de 1,2 después de 120 min, tampoco in vivo después de la transición al tramo intestinal se modifica esencialmente de un modo desventajoso a los valores del pH más altos que allí predominan.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante una

55 composición farmacéutica, que contiene una mezcla de por lo menos un copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, de por lo menos un polímero insoluble en agua y de por lo menos una sustancia activa con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos,

que está caracterizada por que

- 5 el polímero insoluble en agua y la sustancia activa se presentan en una relación de a lo sumo 3,5 por 1 parte(s) en peso, por que el o eventualmente los copolímero(s) de (met)acrilatos catiónico(s), soluble(s) en agua y el o eventualmente los polímero(s) insoluble(s) en agua se presentan en una relación entre ellos de 40 por 60 hasta 99 por 1 parte(s) en peso, y la composición farmacéutica tiene la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella en un medio tamponado a un pH de 1,2 en forma disuelta en una concentración, que corresponde después de 2 horas a un pH de 1,2, por lo menos a dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH 1,2, siendo el polímero insoluble en agua un copolímero de (met)acrilato neutro, un copolímero de (met)acrilato con grupos de amonio cuaternarios, un poli(acetato de vinilo) o un copolímero de poli(acetato de vinilo).
- 10 El invento se refiere además a dos procedimientos alternativos para la producción de las composiciones farmacéuticas conformes al invento.
El invento se refiere además a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa, que contiene la composición farmacéutica conforme al invento, así como a la forma medicamentosa resultante a partir de esto.
- 15 El invento se refiere además a la utilización de las composiciones farmacéuticas conformes al invento para la producción de una forma medicamentosa.

Realización del invento

- 20 El invento se refiere a una composición farmacéutica, de manera preferida en forma de un polvo, que contiene una mezcla de por lo menos un copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, de por lo menos un polímero insoluble en agua y de por lo menos una sustancia activa con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos,

que está caracterizada por que

- 25 el polímero insoluble en agua y la sustancia activa se presentan en una relación de a lo sumo 3,5 por 1 parte(s) en peso, por que el o eventualmente los copolímero(s) catiónico(s), soluble(s) en agua, y el o eventualmente los polímero(s) insoluble(s) en agua se presentan en una relación entre ellos de 40 por 60 hasta 99 por 1 parte(s) en peso, y la composición farmacéutica tiene la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en un medio tamponado a un pH de 1,2 (SGFsp, acrónimo de Simulated Gastric Fluid sine pancreatin = fluido gástrico simulado sin pancreatina) en forma disuelta en una concentración, que corresponde después de 2 horas a un pH de 1,2 por lo menos a dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, siendo el
- 30 polímero insoluble en agua un copolímero de (met)acrilato neutro, un copolímero de (met)acrilato con grupos de amonio cuaternarios, un poli(acetato de vinilo) o un copolímero de poli(acetato de vinilo).

Copolímeros de (met)acrilatos catiónicos, solubles en agua

- 35 Por el concepto de "copolímeros de (met)acrilatos catiónicos, solubles en agua" se entienden aquellos copolímeros de (met)acrilatos con grupos catiónicos, que son solubles en agua por lo menos en un determinado intervalo de valores de pH. Por regla general, en la composición farmacéutica está contenido solamente un copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua. Sin embargo se pueden presentar unos junto a otros o en mezcla entre ellos eventualmente también dos o más copolímeros de (met)acrilatos catiónicos, solubles en agua.

- 40 El copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, tiene posiblemente la función de transformar a la sustancia activa difícilmente soluble en agua en el caso de una extrusión de masa fundida similar a la del documento US 6.391.338, a un estado de solubilidad más alta en la mezcla de polímeros.

Ejemplos de preferidos copolímeros de (met)acrilatos catiónicos, solubles en agua, son en particular unos copolímeros de (met)acrilatos con grupos amino terciarios:

Tipo EUDRAGIT® E

- 45 El copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, se puede componer de manera parcial o total de acrilatos de alquilo y/o metacrilatos de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo. Unos apropiados copolímeros de (met)acrilatos son conocidos p.ej. a partir del documento de patente europea EP 0 058 765 B1.

El copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, se puede componer p.ej. de 30 a 80 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y de 70 a 20 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

5 Unos apropiados monómeros con grupos amino terciarios funcionales se exponen en el documento US 4 705 695, desde la columna 3, línea 64 hasta la columna 4, línea 13. Se han de 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 y metacrilato de dietilamino-2,2-dimetil)propilo. Es especialmente preferido el metacrilato de dimetilaminoetilo.

10 El contenido de los monómeros con grupos amino terciarios en el copolímero puede estar situado de manera ventajosa entre 20 y 70 % en peso, de manera preferida entre 40 y 60 % en peso. La proporción de los ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico es de 70 a 30 % en peso. Se han de mencionar metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un apropiado copolímero de (met)acrilato con grupos amino terciarios se puede componer p.ej. de 20 - 30 % en peso de metacrilato de metilo, de 20 - 30 % en peso de metacrilato de butilo y de 60 - 40 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

15 Un apropiado copolímero de (met)acrilato con grupos amino terciarios, usual en el comercio, apropiado de modo concreto, se compone p.ej. de 25 % en peso de metacrilato de metilo, de 25 % en peso de metacrilato de butilo y de 50 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 o respectivamente EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). El EUDRAGIT® E100 y respectivamente el EUDRAGIT® E PO son solubles en agua por debajo de un valor del pH de aproximadamente 5,0 y por consiguiente son también solubles en los jugos gástricos.

Polímeros insolubles en agua

20 Por el concepto de "polímeros insolubles en agua" se entienden aquellos polímeros que son insolubles en agua o respectivamente sólo hinchables en agua a lo largo de todo el intervalo de valores del pH de 1 a 14. Por regla general, en la composición farmacéutica está contenido solamente un polímero insoluble en agua. Sin embargo, se pueden presentar unos junto a otros o en mezcla eventualmente también dos o más polímeros insolubles en agua.

25 El polímero insoluble en agua tiene presumiblemente la función de estabilizar a la sustancia activa difícilmente soluble en agua, después de la liberación desde la forma medicamentosa, durante un más prolongado período de tiempo, en el estado de solubilidad más alta y de esta manera ralentizar o impedir una aglomeración, recristalización o precipitación que disminuya la solubilidad.

Ejemplos de preferidos polímeros insolubles en agua son en particular copolímeros de (met)acrilatos neutros así como copolímeros de (met)acrilatos con grupos de amonio cuaternarios.

30 Copolímeros de (met)acrilatos neutros (tipo EUDRAGIT® NE o tipo Eudragit® NM)

Los copolímeros de metacrilatos neutros o esencialmente neutros se componen por lo menos en un 95, en particular en por lo menos un 98, de manera preferida en por lo menos un 99, más en particular en por lo menos un 99, de manera especialmente preferida en un 100 % en peso, de monómeros de (met)acrilatos con radicales neutros, en particular con radicales alquilo de C₁ hasta C₄.

35 Unos apropiados monómeros de (met)acrilatos con radicales neutros son p.ej. metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo. Se prefieren metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

40 En unas pequeñas proporciones, de menos que 5, de manera preferida de a lo sumo 2, de manera especialmente preferida de a lo sumo 1 o 0,05 a 1 % en peso pueden estar contenidos unos monómeros de (met)acrilatos con radicales aniónicos, p.ej. ácido acrílico y/o ácido metacrílico.

Son apropiados p.ej. unos copolímeros de (met)acrilatos neutros o casi neutros a base de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo, de 60 a 80 % en peso de metacrilato de metilo y de 0 hasta menos que 5, de manera preferida de 0 a 2 o de 0,05 a 1 % en peso (del tipo EUDRAGIT® NE).

45 El EUDRAGIT® NE y el Eudragit® NM son unos copolímeros a base de 30 % en peso de acrilato de etilo y de 70 % en peso de metacrilato de metilo.

Son preferidos unos copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutros, que se habían preparado de acuerdo con el documento WO 01/68767 en forma de dispersiones mediando utilización de 1 - 10 % en peso de un agente emulsionante no iónico con un valor de HLB de 15, 2 a 17,3. Estos últimos ofrecen la ventaja de que se

suprime una separación de fases mediando formación de estructuras cristalinas por medio del agente emulsionante (Eudragit® NM).

- 5 Según el documento de solicitud de patente europea EP 1 571 164 A2 se pueden preparar unos correspondientes copolímeros de (met)acrilatos casi neutros, con unas pequeñas proporciones, de 0,05 a 1 % en peso de ácidos carboxílicos de C3-C8 monoolefínicamente insaturados, pero también mediante una polimerización en emulsión en presencia de unas proporciones comparativamente pequeñas de agentes emulsionantes aniónicos, p.ej. de 0,001 a 1 % en peso.

Copolímeros de (met)acrilatos con grupos de amonio cuaternarios (tipo EUDRAGIT® RS/RL)

- 10 Otros apropiados copolímeros de (met)acrilatos insolubles en agua son conocidos p.ej. a partir del documento EP-A 181 515 o del documento de patente alemana DE-PS 1 617 751. Se trata de unos polímeros insolubles en agua o respectivamente solo hinchables en agua de modo independiente del valor del pH, que son apropiados para revestimientos de medicamentos. Como posible procedimiento de preparación ha de mencionarse la polimerización en sustancia (en masa) en presencia de un agente iniciador formador de radicales que está disuelto en la mezcla de monómeros. Asimismo, el polímero se puede preparar también mediante una polimerización en solución o por precipitación. El polímero se puede obtener de esta manera en forma de un polvo fino, lo cual se puede conseguir en el caso de la polimerización en sustancia mediante una molienda, en el caso de una polimerización en solución y por precipitación, p.ej. mediante una desecación por atomización.

- 20 Un apropiado copolímero de (met)acrilato insoluble en agua se compone de 85 a 98 % en peso de radicales de ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y de 15 a 2 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo.

Unos preferidos ésteres alquílicos de C₁ hasta 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 grupos de amonio cuaternarios se prefiere especialmente el 2-cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo.

- 25 Un correspondiente copolímero se puede componer p.ej. 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 2-cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo.

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

- 30 Otro apropiado copolímero de (met)acrilato se puede componer p.ej. de 85 hasta menos que 93 % en peso de ésteres alquílicos de C1 hasta C4 del ácido acrílico o metacrílico y de más que 7 a 15 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo. Tales monómeros de (met)acrilatos son usuales en el comercio y se utilizan desde hace mucho tiempo para revestimientos retardadores.

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

- 35 En particular entran en cuestión también mezclas de los mencionados copolímeros de (met)acrilatos, en particular mezclas de EUDRAGIT® RS y EUDRAGIT® RL p.ej. en la relación de 9 : 1 hasta 1 : 9 partes en peso.

Poli(acetato de vinilo)/copolímeros de poli(acetato de vinilo), etil- y metil-celulosas.

- 40 La composición farmacéutica puede contener como polímero insoluble en agua también un poli(acetato de vinilo), un copolímero de poli(acetato de vinilo) (p.ej. del tipo Kollicoat® SR 30D o Kollidon® SR) y, pero no como parte del invento reivindicado, una etilcelulosa o una metilcelulosa.

Proporciones cuantitativas

- 45 El o eventualmente los copolímero(s) de (met)acrilatos soluble(s) en agua y el o eventualmente los polímero(s) insoluble(s) en agua se presentan en la composición farmacéutica en una relación entre ellos de 40 por 60 hasta 99 por 1, de manera preferida en una relación entre ellos de 50 por 50 hasta 95 por 5, en particular en una relación entre ellos de 70 por 30 hasta 92 por 8 partes en peso. De manera sorprendente ya son suficientes unas pequeñas adiciones del polímero insoluble al copolímero de (met)acrilato soluble en agua, para conseguir el efecto conforme al invento.

La proporción del polímero insoluble en agua, referida a la sustancia activa con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos, no debe de ser demasiado alta, puesto que en caso contrario no se consigue la pretendida mejoría de la solubilidad después de 120 min a un pH de 1,2 en un múltiplo de por lo menos 16 veces.

- 5 El polímero insoluble en agua y la sustancia activa deben de presentarse en una relación de a lo sumo 3,5 partes en peso del polímero insoluble en agua por 1 parte en peso de la sustancia activa, de manera preferida de a lo sumo 3,5 por 1 hasta 0,25 por 1 parte(s) en peso, en particular de a lo sumo 2,5 por 1 hasta 0,25 por 1 parte(s) en peso. En el caso de la presencia de varios polímeros insolubles en agua y/o de varias sustancias activas unos/as junto a otros/as, las proporciones cuantitativas se refieren en cada caso a su suma.

Sustancias activas

- 10 La composición farmacéutica contiene por lo menos una, por regla general solamente una, pero eventualmente también unas combinaciones de dos o más sustancia(s) activa(s). Por lo tanto, la sustancia activa contenida se puede componer de una única sustancia activa o eventualmente también de varias sustancias activas individuales.

La o las sustancia(s) activa(s) tiene(n) una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos, de manera preferida de 2,2 g/l o menos, en particular de 1,1 g/l o menos.

- 15 La o las sustancia(s) activa(s) puede(n) pertenecer p.ej. al conjunto de las clases de BCS II y IV (BCS acrónimo de Bio-Pharmaceutical-Classification-System = Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) de acuerdo con el Prof. Amidon; Amidon y colaboradores, Pharm. Res. 12, 413 - 420 (1995)) y/o al conjunto de los agentes antiandrógenos, antidepresivos, antidiabéticos, antirreumáticos, glucocorticoides, citostáticos, agentes contra la migraña, neurolépticos, antibióticos, estrógenos, vitaminas, psicofármacos, inhibidores de la ACE, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de Ca, diuréticos, cardioglicósidos, antiépilépticos, diuréticos y antiglaucoma, uricostáticos, bloqueadores de receptores H₂ y virustáticos.
- 20

- 25 Las sustancias activas de las clases II y IV del BCS tienen una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos. Las sustancias activas de la clase II del BCS son bien permeables, las de la clase IV del BCS son mal permeables. Las ventajas conformes al invento se desarrollan por lo tanto en particular en el caso de las sustancias activas de la clase II del BCS, puesto que aquí la disponibilidad de la sustancia activa en una solución constituye la única limitación para su biodisponibilidad. No obstante, también en el caso de sustancias activas de la clase IV del BCS puede ser útil y ayudar una disponibilidad aumentada de la sustancia activa en una solución, con el fin de conseguir, a pesar de la limitación de la mala asimilación en las células (permeabilidad) de estas sustancias activas, por lo menos gradualmente una cierta mejoría en la biodisponibilidad.

- 30 Pueden estar contenidas p.ej. la o eventualmente las sustancia(s) activa(s) bicalutamida, anastrozol, albendazol, amitriptilina, arteméter, clorpromazina, ciprofloxacina, clofazimina, dapsona, diloxanida, efavirenz, ácido fólico, furosemida, glibenclamida, griseofulvina, haloperidol, ivermectina, ibuprofeno, idinavir, lopinavir, lumefantrina, mebendazol, mefloquina, niclosamida, nelfinavir, nifedipina, nitrofurantoína, fenitoína, pirantel, piremetamina, retinol, ritonavir, espirolactona, sulfadiacina, sulfasalazina, sulfametoxazol, triclabendazol, trimetoprima, ácido valproico, verapamil, warfarina, ácido nalidíxico, nevirapina, praziquantel, rifampicina, glimepirida, nilutamida, bromocriptina,
- 35 ketotifeno, letrozol, naratriptán, ganciclovir, orlistato, mesoproszto, granistrón, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolamida, alopurinol, cimetidina, ranitidina u oxcabazepina.

Solubilidad en agua

- 40 El invento se refiere a unas sustancias activas con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos, de manera preferida de 3,3 g/l o menos, en particular de 1,1 g/l o menos.

- 45 La solubilidad en agua para la sustancia activa puede ser definida de acuerdo con el DAB 10 (Deutsches Arzneibuch = farmacopea alemana, 10ª edición con 3º suplemento de 1994, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart y Govi Verlag, Frankfurt a. M., 2º suplemento (de 1993), IV Prescripciones generales, páginas 5 - 6, "Löslichkeit und Lösungsmittel" [Solubilidad y disolventes]; véase la farmacopea europea Ph. Eur. 4.07, 2004).

Solubilidad a un pH de 1,2

- 50 La solubilidad a un pH 1,2, o respectivamente la cantidad de la sustancia activa presente en una forma disuelta, se puede determinar en un medio tamponado según la farmacopea norteamericana USP (método de Paddle, 100 rpm (revoluciones por minuto) tamponado a un pH de 1,2 (SGFsp = fluido gástrico simulado sin pancreatina) p.ej. por cromatografía y/o espectrometría. Se comparan los valores de la sustancia activa formulada conforme al invento y de la sustancia activa no formulada después de 120 min. Esto simula las condiciones de un tiempo promedio de paso por el estómago. En esta comparación se debe de aumentar la solubilidad de la sustancia activa formulada

conforme al invento en por lo menos un múltiplo de 16 veces, de manera preferida en por lo menos un múltiplo de 18 veces y en particular en por lo menos un múltiplo de 20 veces.

5 Para un experto en la especialidad es suficientemente conocida la metodología según la USP, método de Paddle (así, p.ej. USP 28-NF23, Capítulo general <711>, *Dissolution* (disolución) aparato 2 (Paddle), método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General Drug Release Standard" artículos de liberación retardada, revestidos entéricamente, patrón general de liberación de fármacos, método B (100 rpm (revoluciones por minuto, a 37 °C)).

Procedimiento para la producción de la composición farmacéutica

"Procedimiento del disolvente"

10 El invento se refiere además

15 a un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica en forma de una sustancia sólida con la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella en un medio tamponado a un pH de 1,2 en forma disuelta en una concentración que, después de 2 horas a un pH de 1,2, corresponde por lo menos a dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, caracterizado por que en primer lugar se produce una solución en un disolvente orgánico o en una mezcla de tales disolventes, a base del copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, de la sustancia activa y del polímero insoluble en agua, a continuación el disolvente se elimina p.ej. por evaporación o aplicación de una depresión, p.ej. mediante una desecación por congelación (liofilización) o una desecación por atomización, con lo que se obtiene una sustancia sólida con las propiedades mencionadas.

20 El disolvente orgánico puede ser eventualmente también una mezcla de disolventes con otros disolventes orgánicos y/o agua. Si es que está contenida agua, la proporción debe ser solamente tan alta que, a pesar de ello, todos los componentes, los dos tipos de polímeros y la sustancia activa, se conviertan en una solución. Unos disolventes apropiados son p.ej. acetona, isopropanol o etanol o mezclas de ellos. Es apropiada p.ej. una mezcla de isopropanol y acetona con 6 por 4 partes en peso. Son apropiados también p.ej. unas mezclas de etanol y agua, de manera preferida con no más que 50 % en peso de agua.

30 El procedimiento aprovecha el hecho de que la sustancia activa es difícilmente soluble en agua y por lo tanto puede ser disuelta comparativamente bien en un disolvente orgánico. Los copolímeros de (met)acrilatos catiónicos, solubles en agua, son al mismo tiempo también solubles en un disolvente orgánico. En una forma apropiada, son usuales en el comercio p.ej. los polímeros del tipo EUDRAGIT® E también en la forma de soluciones orgánicas con un contenido de 12,5 % de sustancias sólidas. El polímero insoluble en agua es a su vez fácilmente soluble en un disolvente orgánico. Por lo tanto es posible producir una solución de la totalidad de los tres componentes, conservando la sustancia activa el estado disuelto también después de la eliminación del disolvente en la sustancia sólida. El contenido del polímero insoluble en agua en la mezcla da lugar, por causas desconocidas, a que la solubilidad originalmente presente de la sustancia activa no disminuya, después de la liberación en un medio similar a los jugos gástricos a un pH de 7,2, de nuevo por debajo del valor de umbral, que corresponde después de 4 horas por lo menos al doble de la solubilidad de la sustancia activa en agua desmineralizada.

35 El procedimiento del disolvente tiene la ventaja de una sencilla realizabilidad.

"Procedimiento de extrusión de masa fundida"

40 En comparación con el procedimiento del disolvente, el procedimiento de la extrusión de masa fundida es preferido, entre otras cosas puesto que desaparece el trato con disolventes, que es problemático por motivos de trabajo, protección de la salud y protección del medio ambiente.

El invento se refiere conforme al invento a

45 un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica en forma de un material extrudido con la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella, en forma disuelta en un medio tamponado a un pH de 1,2 en una concentración, que después de 2 horas a un pH de 1,2 corresponde por lo menos a dieciséis veces la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, que está caracterizado por que se mezclan el copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, la sustancia activa y el polímero insoluble en agua y se extruden a partir de una masa fundida a una temperatura situada en el intervalo de 60 a 220 °C, de manera preferida de 80 a 180 °C.

El procedimiento de extrusión de masa fundida se puede realizar con ayuda de una extrusora, en particular por medio de una extrusora de doble husillo. Es favorable que la extrusora o respectivamente la extrusora de doble husillo esté equipada con una zona de desgasificación. El polímero catiónico, soluble en agua, y el polímero insoluble en agua se pueden incorporar como sustancias sólidas, como una solución de polímeros o como una dispersión de polímeros. La adición de la sustancia activa puede efectuarse como una sustancia sólida, como una solución o como una suspensión. El material extrudido se puede transformar en gránulos redondeados preferiblemente mediante una granulación de cordones y un desmoronamiento en caliente para formar unos granulados extrudidos alargados y cilíndricos o mediante un desmoronamiento en caliente mediando refrigeración. El documento EP 1 563 987 A1 describe un apropiado dispositivo para la producción de gránulos redondeados (granulador). Los granulados pueden ser molidos de manera preferida para formar un polvo que p.ej. tiene unos tamaños de granos menores o iguales que 1 mm, de manera preferida en el intervalo de 50 a 500 µm.

Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa

El invento se refiere además a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa conforme al invento, que contiene una composición farmacéutica conforme al invento, que está caracterizado por que se produce una composición farmacéutica de acuerdo con el procedimiento del disolvente o el procedimiento de extrusión de masa fundida que más arriba se han descrito, se transforma ulteriormente en granulados, gránulos o polvos y eventualmente se formula mediante sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales y se elabora de manera en sí conocida p.ej. por mezcladura, prensado, extensión de polvos en capas (en inglés Powder-Layering) y/o encapsulación para dar una forma medicamentosa, p.ej. para dar tabletas, o de manera preferida para dar una forma medicamentosa de múltiples partículas, en particular para dar tabletas que contienen gránulos, minitables, cápsulas, bolsitas o zumos secos.

Producción de tabletas y formas medicamentosas de partículas múltiples

La composición farmacéutica conforme al invento es apropiada en particular para la producción de formas medicamentosas en forma de tabletas y para el empleo en formas medicamentosas de partículas múltiples. De manera preferida la composición farmacéutica conforme al invento se presenta en forma de un polvo y se puede utilizar directamente en prácticamente todas las formulaciones farmacéuticas conocidas, en las que la sustancia activa se incorpora en forma de un polvo, en lugar de la sustancia activa. De esta manera, p.ej. tal como se describe en los documentos WO 01/68058 o WO 2005/046649, unos núcleos neutros (conocidos como Non-Pareilles) se pueden revestir por el procedimiento de extensión de polvos con la composición farmacéutica en forma de polvo y con un agente aglutinante. A continuación los núcleos revestidos se pueden formular con otras sustancias auxiliares y unas capas de polímeros, tal como se expone en los documentos WO 01/68058 o WO 2005/046649, para dar unas formas medicamentosas acabadas.

Para una forma medicamentosa de partículas múltiples, la composición farmacéutica se puede transformar en forma de un polvo también sin ningún núcleo neutro con unos agentes aglutinantes por redondeo, prensado para dar partículas o gránulos que contienen sustancias activas, que a su vez se pueden proveer de unas correspondientes capas de revestimiento poliméricas para la regulación de la entrega de sustancias activas.

La producción de formas medicamentosas de partículas múltiples para dar unas tabletas por prensado de un agente aglutinante farmacéuticamente usual con unas partículas que contienen sustancias activas, se describe detalladamente p.ej. en el artículo de *Beckert y colaboradores (1996)*, "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets" [Compresión de gránulos revestidos entéricamente para dar tabletas desintegrables], *International Journal of Pharmaceutics* 143, páginas 13 - 23, y en el documento WO 96/01624.

Los revestimientos de películas sobre gránulos que contienen sustancias activas se aplican usualmente en unos aparatos de capa turbulenta. Los agentes formadores de películas se mezclan usualmente con agentes plastificantes y agentes de separación de acuerdo con un procedimiento apropiado. En este caso los agentes formadores de películas se pueden presentar en forma de una solución o suspensión. Las sustancias auxiliares para la formación de las películas pueden ser disueltas o suspendidas. Se pueden utilizar agentes disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden utilizar adicionalmente unos agentes estabilizadores (ejemplo: Tween 80 u otros apropiados agentes emulsionantes o respectivamente estabilizadores).

Ejemplos de agentes de separación son monoestearato de glicerol u otros apropiados derivados de ácidos grasos, derivados de ácido silícico o talco. Ejemplos de agentes plastificantes son propilenglicol, ftalatos, poli(etilenglicoles), sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

Entre la capa de copolímero que contiene la sustancia activa y una capa de copolímero soluble en jugos gástricos eventualmente presente, puede estar aplicada una capa separadora, que sirve para la separación de la sustancia activa y como material de revestimiento con el fin de impedir interacciones. Esta capa puede componerse de agentes inertes formadores de películas (p.ej. HPMC o HPC) o p.ej. talco u otras sustancias farmacéuticas

apropiadas. Asimismo se pueden utilizar unas combinaciones de agentes formadores de películas y talco o sustancias similares.

También es posible aplicar una capa separadora a base de dispersiones de copolímeros parcial o respectivamente totalmente neutralizadas, que pueden contener p.ej. copolímeros de (met)acrilatos aniónicos.

5 Unas mezclas para la producción de tabletas a partir de partículas revestidas se producen por mezclado de los
gránulos con unos agentes aglutinantes apropiados para la compresión de tabletas, en caso necesario por la adición
de sustancias fomentadoras de la descomposición y en caso necesario por la adición de agentes lubricantes. La
mezcladura puede tener lugar en unas máquinas apropiadas. Son inapropiados unos mezcladores que conducen a
daños en las partículas revestidas, p.ej. los mezcladores del tipo de reja de arado. Para la consecución de unos
10 períodos de tiempo de desintegración apropiadamente cortos, puede ser necesario un orden de sucesión especial al
realizar la adición de las sustancias auxiliares a las partículas revestidas. Mediante una mezcladura previa con las
partículas revestidas junto con el agente lubricante o de desmoldeo estearato de magnesio se puede hidrofugar la
superficie de éstas y por consiguiente se pueden evitar pegamientos.

15 Unas mezclas apropiadas para la compresión de tabletas contienen usualmente de 3 a 15 % en peso de un agente
auxiliar de desintegración, p.ej. Kollidon CL, y p.ej. de 0,1 a 1 % en peso de un agente lubricante y de desmoldeo tal
como estearato de magnesio. La proporción del agente aglutinante se determina de acuerdo con la proporción
solicitada de partículas revestidas.

20 Unos agentes aglutinantes típicos son p.ej. Cellactose®, una celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, Ludipress®,
lactosa u otros apropiados azúcares, sulfatos de calcio o derivados de almidones. Se prefieren unas sustancias con
pequeña densidad aparente (a granel).

Unos típicos agentes auxiliares de la desintegración (agentes disgregantes) son ciertos derivados reticulados de
almidones o celulosas, así como una poli(vinilpirrolidona) reticulada. Asimismo son apropiados ciertos derivados de
celulosas. Por elección de un agente aglutinante apropiado puede suprimirse la utilización de agentes auxiliares de
la desintegración

25 Unos típicos agentes lubricantes y de desmoldeo son estearatos de magnesio u otras apropiadas sales de ácidos
grasos o las sustancias que se exponen en la bibliografía para esta finalidad (p.ej. ácido láurico, estearato de calcio,
talco, etc). En el caso de la utilización de apropiadas máquinas (p.ej. una prensa de tabletas con lubricación externa)
o de unas formulaciones apropiadas puede suprimirse la utilización de un agente lubricante y de desmoldeo en la
mezcla.

30 A la mezcla se le puede haber añadido eventualmente un agente auxiliar para el mejoramiento de la fluidez (p.ej.
derivados de ácido silícico altamente dispersos, talco, etc.). La conformación de tabletas puede efectuarse en unas
usuales prensas para tabletas, prensas excéntricas o prensas rotatorias de tabletas; en el caso de unas fuerzas de
prensado situadas en el intervalo de 5 a 40 kN, de manera preferida de 10 - 20 kN. Las prensas de tabletas pueden
estar equipadas con unos sistemas para la lubricación externa.

35 **Sustancias auxiliares**

A la composición conforme al invento se le añaden de manera preferida durante la producción de los granulados, los
gránulos o los polvos, de una manera en sí conocida, unas sustancias auxiliares o aditivas usuales.
Fundamentalmente, de un modo natural, todas las sustancias auxiliares empleadas deben ser inocuas
toxicológicamente y poder utilizarse en particular en medicamentos sin riesgo para los pacientes.

40 Las cantidades empleadas y la utilización de las sustancias aditivas usuales en revestimientos de medicamentos o
recubrimientos son habituales para un experto en la especialidad. Unas usuales sustancias aditivas pueden ser p.ej.
agentes de separación, pigmentos estabilizadores, agentes antioxidantes, formadores de poros, fomentadores de la
penetración, agentes de brillo, sustancias aromatizantes o agentes saboreantes. Ellas sirven como agentes
auxiliares de la elaboración y deben de garantizar un procedimiento seguro y reproducible de producción así como
45 una buena estabilidad a largo plazo, o ellas alcanzan unas adicionales propiedades ventajosas dentro de la forma
medicamentosa. Ellas se añaden a las formulaciones poliméricas antes de la elaboración y pueden influir sobre la
permeabilidad de los revestimientos, lo cual se puede aprovechar como un parámetro adicional de regulación.

● Agentes de separación

50 Los agentes de separación poseen por regla general propiedades lipófilas y se añaden por regla general a las
suspensiones para atomizar. Ellos evitan una aglomeración de los núcleos durante la formación de las películas. De
manera preferida se emplean talco, estearato de Mg o Ca, ácido silícico molido, caolín o agentes emulsionantes no
iónicos con un valor de HLB comprendido entre 3 y 8. Unas usuales proporciones empleadas para agentes de

separación están situadas entre 0,5 y 100 % en peso, referidas a la suma de una sustancia activa, un copolímero de (met)acrilato soluble en agua y un polímero insoluble en agua.

- Pigmentos:

5 Los pigmentos que se han de utilizar no son tóxicos y son apropiados para finalidades farmacéuticas. Véanse acerca de ello p.ej. también: la obra de Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel (Colorantes para alimentos)*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); y la del Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, nº 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung (Ordenanza para colorantes de medicamentos) AmFarbV del 25.08.1980. Unos pigmentos apropiados son p.ej. pigmentos de óxidos de aluminio o Gelborange (anaranjados amarillentos), un barniz de rojo de cochinilla, pigmentos cromáticos constituidos sobre la base de óxido de aluminio o respectivamente
10 de colorantes azoicos, colorantes de ácidos sulfónicos, Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), índigo carmín (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), amarillo de quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorrubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), amaranto (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), verde ácido brillante (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

15 Los números E de los pigmentos que se indican se refieren a una numeración de la Unión Europea. Véanse acerca de ello también la obra "Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); la *Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, Nr. 4, páginas 156 (1978)*; y la *Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980*. Los números de FD&C se refieren a la Autorización en Food, Drugs and Cosmetics por medio de la U.S. Food and Drug (FDA) que se describe en: U.S. Food and Drug
20 Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations [Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU., Centro de Seguridad de los Alimentos y de Nutrición Aplicada, Oficina de Cosméticos y Colores: Código de Reglamentaciones Federales] Título 21 Color Additive Regulations [Reglamentaciones de aditivos en colores], Parte 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications [Lista de Colores Certificados Provisionalmente Enumerados y Especificaciones] (CFR 21
25 Parte 82) .

- Agentes plastificantes

Otras sustancias aditivas pueden ser también agentes plastificantes. Unas cantidades usuales están situadas entre 0 y 50, de manera preferida entre 5 y 20 % en peso.

30 Los agentes plastificantes, dependiendo del tipo (lipófilo o hidrófilo) y de la cantidad añadida, pueden influir sobre la funcionalidad de la capa polimérica. Los agentes plastificantes consiguen, mediante una interacción física con el polímero, una disminución de la temperatura de transición vítrea y favorecen la formación de películas en dependencia de la cantidad añadida. Unas sustancias apropiadas 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 de amina.

35 Unos ejemplos de apropiados agentes plastificantes son ésteres alquílicos de ácido cítrico, ésteres de glicerol, ésteres alquílicos de ácido ftálico, ésteres alquílicos de ácido sebácico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, y los poli(etilenglicoles) 200 hasta 12.000. Unos preferidos agentes plastificantes son citrato de trietilo (TEC), acetil-citrato de trietilo (ATEC) y sebacato de dibutilo (DBS). Por lo demás se han de mencionar los ésteres que por regla general son líquidos a la temperatura ambiente, tales como citratos,
40 ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. De manera preferida se utilizan ésteres de ácido cítrico y ésteres de ácido sebácico.

La adición de los agentes plastificantes a la formulación puede efectuarse de una manera conocida, directamente, en una solución acuosa, o después de un tratamiento térmico previo de una mezcla. También se pueden emplear mezclas de agentes plastificantes.

45 **Forma medicamentosa**

El invento se refiere además a una forma medicamentosa, que contiene una composición farmacéutica conforme al invento.

Utilización

50 El invento se refiere además a la utilización de la composición farmacéutica conforme al invento para la producción de una forma medicamentosa. La composición farmacéutica puede ser incorporada en tal caso de manera preferida en forma de polvo, en lugar de una sustancia activa en forma de polvo. En la formulación conforme al invento, el polvo tiene la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella, en forma disuelta en un medio

tamponado a un pH de 1,2 en una concentración, que corresponde después de 2 horas a un pH de 1,2 a por lo menos dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2. De esta manera se hace posible incorporar unas sustancias activas que de por sí son difícilmente solubles en un estado de solubilidad aumentada en formas medicamentosas de todo tipo.

5 Efectos ventajosos del invento

Un ventajoso efecto de la composición farmacéutica conforme al invento consiste en particular en el hecho de que unas sustancias activas difícilmente solubles en agua se transforman en un estado de solubilidad más alta, en donde este estado, en deslinda con el estado de la técnica (véase el Ejemplo 1), se conserva estable durante un periodo de tiempo de 120 min a un pH de 1,2. El periodo de tiempo de 120 min a un pH de 1,2 simula en tal caso un período de tiempo promedio de paso por el estómago. De esta manera es posible, después de una solubilidad inicialmente elevada de la sustancia activa, disminuir o incluso impedir la recristalización de ésta en el transcurso del período de tiempo de permanencia en el estómago. Esto aumenta considerablemente la biodisponibilidad en el aspecto cronológico y en particular en el momento de la transición al tracto intestinal.

El entorno similar a los jugos gástricos establece en tal caso una alta exigencia al ensayo, de manera tal que se puede partir del hecho de que el estado de solubilidad aumentada, cuando éste se alcanza establemente en el ensayo a un pH de 1,2 después de 120 min, ya no se modifica esencialmente de una manera desventajosa después de la transición al tramo intestinal en el caso de los valores del pH más altos que allí predominan.

La composición farmacéutica conforme al invento es apropiada por lo tanto no solamente para sustancias activas que deben de ser puestas en libertad en el estómago, sino prácticamente también para todas las otras formas medicamentosas, p.ej. para formas medicamentosas revestidas de un modo resistente a los jugos gástricos y/o formuladas de manera retardadora, que ponen en libertad la sustancia activa tan solo en los intestinos. De esta manera es posible mejor que hasta ahora ajustar unos valores comparativamente altos de los niveles en sangre, terapéuticamente necesarios, también en el caso de sustancias activas difícilmente solubles en agua, y conservarlos también durante unos prolongados períodos de tiempo.

La composición farmacéutica se presenta de manera preferida en forma de polvo y, en todas las formulaciones en las que la sustancia activa se elabora en forma de polvo, prácticamente se puede utilizar en su lugar. A causa de la solubilidad aumentada de esta manera se abren unas posibilidades de terapias fundamentalmente nuevas.

Los ventajosos efectos del invento se pueden explicar p.ej. con ayuda de los Ejemplos.

Ejemplos

30 A) Polímeros

EI EUDRAGIT® E es un copolímero soluble en agua a base de 25 % en peso de metacrilato de metilo, de 25 % en peso de metacrilato de butilo y de 50 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo

EI EUDRAGIT® NE es un copolímero insoluble en agua a base de 30 % en peso de acrilato de etilo y de 70 % en peso de metacrilato de metilo.

35 EI EUDRAGIT® RL es un copolímero insoluble en agua a base de 60 % en peso de metacrilato de metilo, de 30 % en peso de acrilato de etilo y de 10 % en peso de 2-cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo

EI Kollicoat® SR es un polímero insoluble en agua (un copolímero de poli(acetato de vinilo))

EI Kollicoat® IR (un copolímero de bloques de acetato de vinilo y etilenglicol) es un polímero soluble en agua.

40 EI PEG 6000: Poli(etilenglicol) 6000 (un polímero soluble en agua).

B) Producción de los materiales extrudidos para los Ejemplos 1 hasta 14

Las muestras se producen mediante una extrusión de masa fundida en una extrusora de doble husillo (Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma). La temperatura se escogió de tal manera que por lo menos una zona esté situada por encima del punto de fusión de la sustancia activa. La extrusión se llevó a cabo en un intervalo de temperaturas entre 45 70 y 170 °C.

5 La felodipina, el copolímero de (met)acrilato soluble en agua EUDRAGIT® E y eventualmente el “segundo” polímero se incorporan dosificadamente a través de unos dispositivos dosificadores de sustancias sólidas o respectivamente líquidas, se mezclan en la extrusora, se funden y se extruden. En los Ejemplos conformes al invento, el “segundo” polímero es insoluble en agua y se presenta en una relación con respecto a la sustancia activa de a lo sumo de 3,5 por 1. El número de revoluciones es de 200 - 250 rpm. La masa fundida obtenida es retirada a través de una cinta transportadora de retirada refrigerada por aire y a continuación es desmenuzada en un granulador de extrusión. A continuación, el granulado es tamizado en un molino centrífugo Retsch Ultra con un tamiz insertado de 250 µm a 6.000 1/min y a continuación se tamiza (< 250 µm).

Composición de los materiales extrudidos individuales en % en peso

10 Tabla 1

Ejemplo	Felodipina	EUDRAGIT® E	EUDRAGIT® NE	Kollocoat® SR	EUDRAGIT® RL	PEG 6000	Kollocoat® IR
1	10,0	90,0					
2	9,5	85,7	4,8				
3	9,1	81,8	9,1				
4	8,3	75,0	16,7				
5	7,1	64,3	28,6				
6	6,3	56,3	37,5				
7	9,1	81,8		9,1			
8	8,3	75,0		16,7			
9	9,1	81,8			9,1		
10	8,3	75,0			16,7		
11	9,1	81,8				9,1	
12	8,3	75,0				16,7	
13	9,1	81,8					9,1
14	8,3	75,0					16,7

Conformes al invento: Ejemplos 2 – 4, 7 – 10

No son de acuerdo con el invento: Ejemplos 1 – 5, 6 – 11 – 14

Ejemplos 1 a 14**Liberación de la sustancia activa felodipina a partir de los granulados molidos:**

La liberación de la sustancia activa a partir de los granulados molidos se realizó en un equipo de Paddle (DT 700 Dissolutiontester, Erweka) USP 26 método 2. Las muestras se pesaron e introdujeron de una manera correspondiente en cada caso a 10 mg de felodipina. Se utilizaron como medio 500 ml de SGFsp (fluido gástrico simulado sin pancreatina, USP) de pH 1,2 (37 °C ± 0,5) y la velocidad de agitación fue de 100 rpm. Se tomaron muestras de 5 ml en determinados intervalos de tiempo, se filtraron a través de un filtro de membrana (Rezist® 30/0,45 µm PTFE, de Schleicher&Schüll) y se diluyeron a 1:1 con metanol. Los primeros 2 ml fueron desechados. El volumen retirado se reemplazó con un medio atemperado, de nueva aportación. La cantidad de felodipina puesta en libertad fue detectada mediante una HPLC. (Columna utilizada: RP 18 (Lichrospher 100,5 µm, 125x4, Merck.), agente eluyente : acetonitrilo : metanol : tampón de fosfato pH 3, caudal: 1 ml/min, longitud de onda: 362 nm)

Determinación de la solubilidad de felodipina a un pH de 1,2:

La felodipina tiene una solubilidad en agua < 1 mg/l (0,0001 g/l). La solubilidad para la felodipina fue determinada como comparación en un medio tamponado a un pH de 1,2 (SGFsp pH 1,2). Para esto, 10 mg fueron mantenidos en movimiento en 20 ml del medio durante 24 horas en una placa sacudidora orbital (en inglés "orbital shaker") a 37 °C. La concentración se determinó mediante una HPLC. Para la felodipina a solas, sin la formulación de acuerdo con el invento, se determinó una solubilidad de 0,5 mg/l.

Las Tablas acerca de los Ejemplos 1 hasta 14 reproducen los valores de la solubilidad de la felodipina a un pH de 1,2 en el transcurso del tiempo. Se realizaron tres ensayos paralelos (en unos recipientes 1 hasta 3).

Ejemplo 1 (no es de acuerdo con el invento):

Material extrudido a base de EUDRAGIT ® E y felodipina 90/10 (no es de acuerdo con el invento)

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0126	0,0142	0,0164	0,0144
10	0,0129	0,0139	0,0158	0,0142
15	0,0111	0,0123	0,0144	0,0126
30	0,0073	0,0086	0,0107	0,0089
45	0,0055	0,0077	0,0077	0,0068
60	0,0048	0,0051	0,0059	0,0052
90	0,0042	0,0046	0,0043	0,0044
120	0,0037	0,0037	0,0038	0,0037

El máximo de la solubilidad se alcanza aquí después de 5 min, pero después de ello disminuye grandemente

Ejemplo 2:

Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT ® E y EUDRAGIT® NE 9,5/85,7/4,8

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio
0	0	0	0	0
5	0,0120	0,0160	0,0159	0,0146
10	0,0141	0,0163	0,0168	0,0157
15	0,0154	0,0163	0,0164	0,0160
30	0,0160	0,0162	0,0155	0,0159
45	0,0158	0,0156	0,0152	0,0155
60	0,0154	0,0167	0,0153	0,0158
90	0,0150	0,0152	0,0153	0,0151
120	0,0150	0,0145	0,0141	0,0146

Ejemplo 3:

Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® NE 9,1/81,8/9,1

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio
0	0	0	0	0
5	0,0099	0,0113	0,0121	0,0111
10	0,0127	0,0122	0,0123	0,0124
15	0,0128	0,0119	0,0120	0,0122
30	0,0121	0,0117	0,0119	0,0119
45	0,0120	0,0115	0,0123	0,0119
60	0,0124	0,0114	0,0120	0,0119
90	0,0133	0,0114	0,0114	0,0120
120	0,0116	0,0112	0,0111	0,0113

Ejemplo 4:

5 Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® NE 8,3/75/16,7

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0044	0,0087	0,0087	0,0072
10	0,0094	0,0097	0,0099	0,0096
15	0,0097	0,0096	0,0093	0,0095
30	0,0095	0,0093	0,0094	0,0094
45	0,0098	0,0092	0,0099	0,0096
60	0,0094	0,0094	0,0096	0,0095
90	0,0095	0,0094	0,0099	0,0096
120	0,0103	0,0097	0,0095	0,0098

Ejemplo 5 (no es de acuerdo con el invento):

Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® NE 7,14/64,28/28,58

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0028	0,0046	0,0041	0,0039
10	0,0043	0,0044	0,0037	0,0041
15	0,0044	0,0041	0,0051	0,0045
30	0,0053	0,0053	0,0055	0,0054
45	0,0056	0,0051	0,0058	0,0055
60	0,0053	0,0056	0,0060	0,0056
120	0,0046	0,0055	0,0050	0,0051

10 **Ejemplo 6 (no es de acuerdo con el invento):**

Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® NE 6,25/56,25/37,5

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0008	0,0024	0,0024	0,0019
10	0,0022	0,0028	0,0027	0,0026
15	0,0026	0,0032	0,0028	0,0029
30	0,0036	0,0033	0,0030	0,0033
45	0,0031	0,0034	0,0032	0,0033
60	0,0037	0,0038	0,0034	0,0036
120	0,0011	0,0023	0,0010	0,0015

ES 2 427 724 T3

Ejemplo 7:

Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y Kollicoat® SR 9,1/81,8/9,1

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0090	0,0116	0,0116	0,0107
10	0,0109	0,0119	0,0126	0,0118
15	0,0113	0,0119	0,0122	0,0118
30	0,0114	0,0116	0,0112	0,0114
45	0,0113	0,0116	0,0118	0,0116
60	0,0116	0,0123	0,0117	0,0119
120	0,0110	0,0119	0,0117	0,0115

Ejemplo 8:

5 Material extrudido a base de felodipina, EUDRAGIT® E y Kollicoat® SR 8,3/75/16,7

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0069	0,0102	0,0095	0,0088
10	0,0100	0,0100	0,0101	0,0100
15	0,0117	0,0094	0,0101	0,0104
30	0,0096	0,0095	0,0098	0,0096
45	0,0094	0,0096	0,0103	0,0098
60	0,0096	0,0097	0,0098	0,0097
120	0,0097	0,0092	0,0099	0,0096

Ejemplo 9:

Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® RL 9,1/81,8/9,1

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0112	0,0130	0,0131	0,0124
10	0,0128	0,0135	0,0139	0,0134
15	0,0136	0,0144	0,0140	0,0140
30	0,0135	0,0142	0,0138	0,0138
45	0,0134	0,0132	0,0139	0,0135
60	0,0130	0,0123	0,0130	0,0128
120	0,0117	0,0113	0,0121	0,0117

10 **Ejemplo 10:**

Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT®E y EUDRAGIT® RL 8,3/75/16,7

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0077	0,0087	0,0117	0,0093
10	0,0101	0,0092	0,0101	0,0098
15	0,0103	0,0103	0,0101	0,0102
30	0,0101	0,0105	0,0103	0,0103
45	0,0101	0,0098	0,0104	0,0101
60	0,0102	0,0100	0,0097	0,0100
120	0,0095	0,0097	0,0106	0,0099

Ejemplo 11 (no es de acuerdo con el invento):

Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT® E y PEG 6000 9,1/81,8/9,1

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0125	0,0161	0,0161	0,0149
10	0,0144	0,0158	0,0158	0,0153
15	0,0139	0,0147	0,0147	0,0144
30	0,0100	0,0106	0,0106	0,0104
45	0,0075	0,0076	0,0076	0,0075
60	0,0052	0,0058	0,0058	0,0056
120	0,0038	0,0043	0,0043	0,0041

Ejemplo 12 (no es de acuerdo con el invento):

5 Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT® E y PEG 6000 8,3/75/16,7

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0152	0,0168	0,0203	0,0174
10	0,0156	0,0157	0,0145	0,0153
15	0,0144	0,0146	0,0152	0,0147
30	0,0109	0,0105	0,0092	0,0102
45	0,0087	0,0082	0,0081	0,0083
60	0,0073	0,0074	0,0072	0,0073
120	0,0062	0,0063	0,0058	0,0061

Ejemplo 13 (no es de acuerdo con el invento):

Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT®E y Kollicoat® IR 9,1/81,8/9,1

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0135	0,0224	0,0164	0,0174
10	0,0157	0,0180	0,0159	0,0165
15	0,0166	0,0168	0,0162	0,0165
30	0,0148	0,0151	0,0147	0,0149
45	0,0122	0,0122	0,0117	0,0120
60	0,0100	0,0105	0,0103	0,0103
120	0,0068	0,0067	0,0072	0,0069

10 **Ejemplo 14 (no es de acuerdo con el invento):**

Material extrudido con felodipina, EUDRAGIT® E y Kollicoat® IR 8,3/75/16,7

Tiempo	Recipiente 1 (g/l)	Recipiente 2 (g/l)	Recipiente 3 (g/l)	Valor medio (g/l)
0	0	0	0	0
5	0,0104	0,0130	0,0140	0,0125
10	0,0130	0,0137	0,0139	0,0136
15	0,0137	0,0141	0,0138	0,0139
30	0,0134	0,0140	0,0138	0,0138
45	0,0111	0,0125	0,0134	0,0123
60	0,0095	0,0116	0,0115	0,0109
90	0,0072	0,0079	0,0096	0,0082
120	0,00674	0,0084	0,00768	0,0076

Recopilación de los Ejemplos 1 hasta 14 en lo que se refiere a la elevación de la solubilidad de felodipina a un pH de 1,2 después de 120 min

Los resultados están recopilados en la Tabla 2 que aparece más abajo

Tabla 2

Ejemplo	Sustancia activa disuelta [g/l] después de 120 min a un pH de 1,2	Partes en peso de un polímero insoluble en agua por una parte en peso de sustancia activa	Elevación de la concentración (en un múltiplo) referida a la solubilidad de la sustancia activa a solas
Felodipina a solas	0,0005	-	-
1	0,0037	-	7,4
2	0,0146	0,5	29,2
3	0,0113	1	22,6
4	0,0098	2	19,6
5	0,0050	4	10,0
6	0,0015	6	3,0
7	0,0115	1	23,0
8	0,0096	2	19,2
9	0,0117	1	23,4
10	0,0099	2	19,8
11	0,0041	1*)	8,2
12	0,0061	2*)	12,2
13	0,0069	1*)	13,8
14	0,0076	2*)	15,2

5

*) se indica la relación con el "segundo" polímero, que sin embargo es soluble en agua en los Ejemplos 11 - 14

Ejemplos 2 – 4, 7 – 10 conformes al invento

10

En todos los Ejemplos se comprueba una elevación de la solubilidad después de 120 min a un pH de 1,2 en por lo menos 16 veces el valor de la felodipina a solas a un pH de 1,2.

Ejemplos 1, 5, 6, 11 – 14 que no son conformes al invento

15

Ejemplo 1: Sin la adición conforme al invento de un polímero insoluble en agua, la solubilidad, inicialmente buena (después de 5 min, véanse los valores individuales del Ejemplo 1) disminuye al factor de 7,4 después de 120 min.

Ejemplos 5 y 6: Si se ajusta el polímero soluble en agua referido a la sustancia activa en una relación de más que 3,5 por 1 parte(s) en peso, entonces la mejoría de la solubilidad está situada por debajo de 16 veces el valor de la sustancia activa a solas.

20

Ejemplos 11 hasta 14: Si en lugar de un polímero insoluble en agua, se emplea un polímero soluble en agua, entonces la mejoría de la solubilidad está por debajo de 16 veces el valor de la sustancia activa a solas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que contiene una mezcla de por lo menos un copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, por lo menos un polímero insoluble en agua y por lo menos una sustancia activa con una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos,

5 caracterizada por que

el polímero insoluble en agua y la sustancia activa se presentan en una relación de a lo sumo 3,5 por 1 parte(s) en peso, por que el o eventualmente los copolímero(s) de (met)acrilato(s) catiónico(s) soluble(s) en agua y el o eventualmente los polímero(s) insoluble(s) en agua se presentan en una relación entre ellos de 40 por 60 hasta 99 por 1 parte(s) en peso y la composición farmacéutica tiene la propiedad de poner en libertad la sustancia activa
10 contenida en forma disuelta en un medio tamponado a un pH de 1,2 en una concentración, que después de 2 horas a un pH de 1,2 corresponde a por lo menos dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, siendo el polímero insoluble en agua un copolímero de (met)acrilato neutro, un copolímero de (met)acrilato con grupos de amonio cuaternarios, un poli(acetato de vinilo) o un copolímero de poli(acetato de vinilo).

15 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el copolímero de (met)acrilato catiónico soluble en agua se compone parcial o totalmente de acrilatos de alquilo y de metacrilatos de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, es un polímero a base de 30 a 80 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico y de 70 a 20 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo amino terciario en el radical alquilo.
20

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, caracterizada por que el copolímero de (met)acrilato soluble en agua es un polímero a base de 20 - 30 % en peso de metacrilato de metilo, de 20 - 30 % en peso de metacrilato de butilo y de 60 - 40 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada por que el polímero insoluble en agua es un polímero a base de 98 a 88 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico y de 2 hasta 12 % en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo amino cuaternario.
25

6. Composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizada por que el polímero insoluble en agua es un copolímero a base de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo y de 60 a 80 % en peso de metacrilato de metilo y de 0 hasta menos que 5 % en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico.
30

7. Composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizada por que la sustancia activa se selecciona entre el conjunto de las clases de BCS II y IV (Bio-Pharmaceutical-Classification-System) de acuerdo con el Prof. Amidon) y/o al conjunto de los agentes antiandrógenos, antidepresivos, antidiabéticos, antirreumáticos, glucocorticoides, citostáticos, agentes contra la migraña, neurolépticos, antibióticos, estrógenos, vitaminas, psicofármacos, inhibidores de la ACE, β-bloqueadores, bloqueadores de canales de Ca, diuréticos, cardiológicos, antiepilépticos, diuréticos y antiglaucoma, uricostáticos, bloqueadores de receptores H₂ y virustáticos.
35

8. Composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizada por que la sustancia activa es bicalutamida, anastrozol, albendazol, amitriptilina, arteméter, clorpromazina, ciprofloxacina, clofazimina, dapsona, diloxanida, efavirenz, ácido fólico, furosemida, glibenclamida, griseofulvina, haloperidol, ivermectina, ibuprofeno, idinavir, lopinavir, lumefantrina, mebendazol, mefloquina, niclosamida, nelfinavir, nifedipina, nitrofurantoína, fenitoína, pirantel, pirometamina, retinol, ritonavir, espirolactona, sulfadiacina, sulfasalazina, sulfametoxazol, triclabendazol, trimetoprima, ácido valproico, verapamil, warfarina, ácido nalidixico, nevirapina, praziquantel, rifampicina, glimiprida, nilutamida, bromocriptina, ketotifeno, letrozol, naratriptán, ganciclovir, orlistato, mesoprosztol, granistrón, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolamida, alopurinol, cimetidina, ranitidina u oxcabazepina.
40
45

9. Composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizada por que ella se presenta en forma de un polvo.

10. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, en forma de un material extrudido granulado o molido con la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella en forma disuelta en un medio tamponado a un pH de 1,2 en una concentración, que corresponde después de 2 horas a un pH de 1,2 por lo menos a dieciséis veces el valor de la
50

solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, caracterizado por que se mezclan el copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, la sustancia activa y el polímero insoluble en agua, y se extruden a partir de una masa fundida a una temperatura situada en el intervalo de 60 a 220 °C y el material extrudido es desmenuzado o respectivamente molido para formar un granulado.

- 5 11. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, en forma de una sustancia sólida con la propiedad de poner en libertad la sustancia activa contenida en ella en forma disuelta en un medio tamponado a un pH de 1,2 en una concentración, que después de 2 horas a un pH de 1,2 corresponde a por lo menos dieciséis veces el valor de la solubilidad de la sustancia activa a solas a un pH de 1,2, caracterizado por que en primer lugar se produce una solución en un disolvente orgánico o en una mezcla de tales disolventes a partir del copolímero de (met)acrilato catiónico, soluble en agua, de la sustancia activa y del polímero insoluble en agua, a continuación el disolvente orgánico se elimina p.ej. por evaporación o aplicación de una depresión, con lo que se obtiene una sustancia sólida con las mencionadas propiedades.
- 10
- 15 12. Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa, que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado por que se produce una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, se transforma ulteriormente en granulados, gránulos o polvos, eventualmente se formula mediante sustancias auxiliares farmacéuticamente usuales y se transforma de manera en sí conocida, p.ej. mediante mezcladura, prensado, extensión de polvos y/o encapsulación, para dar una forma medicamentosa, p.ej. para dar tabletas, o de manera preferida se transforma en una forma medicamentosa de partículas múltiples, en particular para dar tabletas, minitables, cápsulas, bolsitas o zumos secos, que contienen gránulos.
- 20
13. Forma medicamentosa, que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9.
- 25 14. Utilización de una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9 para la producción de una forma medicamentosa.