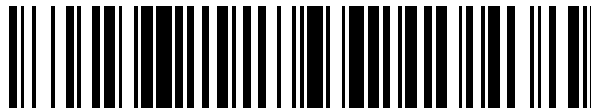


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 953**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2007 E 07727027 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2046304**

54 Título: **Forma medicamentosa con una capa separadora de tres estratos**

30 Prioridad:

27.07.2006 DE 102006035549

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

07.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIZIO, ROSARIO;
ROTH, ERNA y
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 441 953 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

Forma medicamentosa con una capa separadora de tres estratos

5 Sector del invento

El invento se refiere a una forma medicamentosa con una capa separadora de tres estratos.

Estado de la técnica

10 El documento de solicitud de patente europea EP 0 088 951 A2 describe un procedimiento para el revestimiento de unas formas medicamentosas mediante un agente de revestimiento dispersado en agua. Para el redispersamiento de unos copolímeros de (met)acrilatos que contienen grupos carboxilo a partir de unos polvos para dar unas dispersiones, se recomienda la neutralización parcial de los grupos carboxilo. La formación de sales de los grupos de carácter ácido se produce por medio de una reacción con una base. Como bases entran en cuestión ciertos álcalis tales como p.ej. una lejía de sosa, una lejía de potasa, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, fosfato de trisodio, citrato de trisodio o amoníaco, o unas aminas fisiológicamente compatibles, tales como trietanolamina o tris-(hidroximetil)-aminometano. En lo que respecta al redispersamiento es favorable un grado de neutralización de 0,1 a 10 % en peso de los grupos carboxilo que están contenidos en el copolímero.

20 El documento de solicitud de patente internacional WO 2004/096185 describe una forma medicamentosa y un procedimiento para su producción. La forma medicamentosa es revestida con un copolímero de (met)acrilato aniónico, que en caso necesario puede ser neutralizado parcialmente. Con el fin de preparar una solución del copolímero aniónico, por regla general es necesaria una neutralización parcial o completa de los grupos de ácidos. 25 El copolímero aniónico se puede introducir con agitación poco a poco en agua hasta llegar a una concentración final de 1 a 40 % en peso y en este caso se puede neutralizar parcial o totalmente mediante la adición de una sustancia de carácter básico tal como p.ej. NaOH, KOH, hidróxido de amonio o unas bases orgánicas tales como p.ej. trietanolamina. También es posible emplear un polvo del copolímero, al que ya se le había añadido una base, p.ej. NaOH, al realizar su preparación, con la finalidad de producir una neutralización (parcial), de tal manera que el polvo sea un polímero ya (parcialmente) neutralizado. El valor del pH de la solución se sitúa por regla general por encima de 4, p.ej. en el intervalo de 4 hasta aproximadamente 7.

35 El documento WO 2005/007139 describe unas formas medicamentosas de partículas múltiples, que contienen unas sustancias activas a base de péptidos o proteínas, formuladas de un modo mucoadhesivo. La solicitud menciona el hecho de que entre una capa de un copolímero, que contiene la sustancia activa y es soluble en los intestinos, se puede haber aplicado una capa separadora, que sirve para la separación de la sustancia activa y del material de revestimiento con la finalidad de la evitación de unas interacciones. Esta capa se puede componer de unos agentes formadores de películas inertes (p.ej. una HPMC, una HPC o unos copolímeros a base de ácido (met)acrílico) o p.ej. de talco o de otras sustancias farmacéuticas adecuadas. Asimismo, se pueden utilizar unas combinaciones a base 40 de agentes formadores de películas y de talco o unas sustancias similares. También es posible aplicar una capa separadora constituida a base de unas dispersiones neutralizadas de manera parcial o respectivamente total de unos copolímeros de (met)acrilatos. La capa separadora se puede componer también a base del mismo o de otro polímero mucoadhesivo, tal como en la capa de matriz situada debajo de ella. De esta manera se pueden contrarrestar unas eventuales interacciones o incompatibilidades de la sustancia activa o del polímero mucoadhesivo con la capa formadora de películas constituida a base del copolímero de (met)acrilato 45

50 El documento WO 2005/027890 describe unas formas de presentación con un núcleo (a), un revestimiento soluble en el jugo intestinal y, entre medias, una capa separadora de dos estratos constituida a base de un estrato interno formador de películas y de un estrato externo insoluble en agua.

Misión y solución

55 Mientras que hasta ahora, en el caso de una forma medicamentosa revestida de una manera soluble en el jugo intestinal, se intentaba con bastante éxito conseguir una alta reproducibilidad de la entrega de la sustancia activa, mediante el recurso de que se desarrollaron unos revestimientos que se disuelven lo más rápidamente que sea posible al alcanzarse unos valores específicos del pH, el presente invento parte de un concepto alternativo.

60 Los autores del invento han comprobado que en el caso de unas formas medicamentosas, que están provistas de unos revestimientos solubles en el jugo intestinal a base de unos copolímeros de (met)acrilatos, tienen lugar unas interacciones permanentes entre la sustancia activa, que ya está saliendo, y unas sustancias asociadas con la sustancia activa, eventualmente presentes, y la capa polimérica que todavía está implicada en la disolución. Esta interacción contrarresta fundamentalmente la reproducibilidad de la liberación de la sustancia activa.

Con ayuda de unas imágenes, obtenidas en un microscopio electrónico de barrido, de unos gránulos revestidos, que se sacan desde un jugo intestinal artificial en un momento en el que ya se ha iniciado la entrega de la sustancia

5 activa, se puede observar que, en la mayoría de los casos, la capa polimérica circundante no se ha desprendido todavía o se ha desprendido sólo parcialmente con respecto del núcleo de la forma medicamentosa. Este efecto influye sobre la entrega de la sustancia activa, puesto que una parte de la sustancia activa se escapa localmente en mayor o menor grado sin obstáculos, mientras que otras partes tienen que penetrar primeramente a través de los
 10 restos de la envoltura circundante. Puesto que en este caso los parámetros se modifican permanentemente de un modo prácticamente incontrolado, esto se opone a una entrega óptimamente controlada de la sustancia activa con una alta reproducibilidad. Por lo tanto, de acuerdo con el concepto del presente invento, se debe de poner a disposición una forma medicamentosa revestida de un modo soluble en el jugo intestinal, en la que la envoltura polimérica circundante se disuelva o respectivamente desprenda primeramente por lo menos de una manera
 15 aproximadamente completa, antes de que la entrega de la sustancia activa comience de la manera más inmediata que sea posible después de esto.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante una forma medicamentosa, que contiene un núcleo con un contenido de una sustancia activa, que está envuelto con una capa de revestimiento a base de un copolímero de
 20 (met)acrilato resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal, encontrándose entre el núcleo y la capa de revestimiento una capa separadora, que contiene un polímero soluble en agua formador de películas, caracterizada por que la capa separadora se realiza en forma de tres estratos, estando presente un estrato interno con una sustancia repelente del agua y encerrando dos estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, a este estrato con la sustancia repelente del agua.

Realización del invento

Núcleo con un contenido de una sustancia activa

25 La forma medicamentosa tiene un núcleo con un contenido de una sustancia activa. El núcleo contiene por regla general de 5 a 100, de manera preferida de 10 a 50 % en peso de una sustancia activa, así como hasta 95, de manera preferida de 50 a 90 % en peso de otras sustancias auxiliares farmacéuticas.

30 Unos núcleos con un contenido de una sustancia activa se pueden obtener mediante unos usuales procedimientos de producción tales como los de compresión directa, compresión de granulados secos, húmedos o sinterizados, extrusión y subsiguiente redondeo, granulación en húmedo o en seco, o granulación directa (p.ej. sobre unos platos), o mediante aglutinación de polvos (en inglés "powder layering" = extensión de polvos en capas) sobre unas esferas exentas de sustancias activas (en francés "nonpareilles") o sobre unas partículas que contienen una sustancia activa, p.ej. unos cristales de una sustancia activa.

35 Como otras sustancias auxiliares farmacéuticas, los núcleos pueden contener, junto a la sustancia activa, p.ej.: unos agentes aglutinantes, tales como una celulosa y sus derivados, una poli(vinil-pirrolidona) (PVP), unos agentes retenedores de la humedad, unos agentes favorecedores de la desintegración, unos agentes de deslizamiento, unos agentes disgregantes, unos (met)acrilatos, un almidón y sus derivados, o unos azúcares, unos agentes solubilizadores y otras usuales sustancias auxiliares farmacéuticas.

Capa separadora de tres estratos

45 Entre el núcleo y la capa de revestimiento se encuentra una capa separadora, que se realiza en forma de tres estratos, realizándose que dos estratos de un polímero soluble en agua, que forma películas, encierran a un estrato con una sustancia repelente del agua.

50 Por regla general y para esta función es suficiente realizar la capa separadora en forma de tres estratos. En principio también es posible o concebible añadir otros estratos, p.ej. otros estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, y unos estratos con una sustancia repelente del agua encerrados allí, sin perjudicar a la función de la capa separadora como tal.

Una capa separadora de tres estratos tiene en particular la función de decelerar la salida de la sustancia activa hasta que se haya disuelto o respectivamente desprendido la envoltura polimérica externa. El estrato con una sustancia repelente del agua, encerrado entre dos estratos de un polímero soluble en agua, que forma películas, separa en este caso, por lo menos durante un cierto período de tiempo, a la sustancia activa con respecto del entorno acuoso externo, lo que debe de contribuir al retraso pretendido de la entrega de la sustancia activa.

60 La estructura de tres o eventualmente más de tres estratos de la capa separadora tiene la ventaja de que el revestimiento polimérico se disuelve completamente en más de un 95 % de los gránulos, antes de que comience la liberación de la sustancia activa de una manera ligeramente retardada. La disolución completa del revestimiento polimérico se puede detectar con ayuda de unas imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido (REM o respectivamente SEM) de unos gránulos, en cuyos casos precisamente acaba de comenzar la liberación de la sustancia activa en el ensayo de liberación in vitro. Se prefieren dos estratos a base de en cada caso 3 - 15 % en

peso de una HPMC con un estrato situado entre medias a base de 3 - 15 % en peso de ácido cáprico, en cada caso referido al peso del núcleo con un contenido de una sustancia activa.

Polímero soluble en agua, que forma películas

El polímero soluble en agua, que forma películas, es de manera preferida especialmente bien y rápidamente soluble en agua, lo que favorece la disolución o respectivamente el desprendimiento de la capa de revestimiento. El efecto del estrato a base del polímero soluble en agua, que forma películas, está realizado para conseguir este breve efecto.

El polímero soluble en agua, que forma películas, puede comprender unos derivados no iónicos de celulosas, tales como una hidroxipropil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), así como una carboximetil-celulosa de sodio, unos polisacáridos, tales como un almidón, una amilosa, un alginato, una pectina, un xantano así como unas gelatinas, unos poli(etilenglicoles) y/o una poli(vinil-pirrolidona).

El polímero soluble en agua puede ser de manera especialmente preferida una hidroxipropil-metil-celulosa con una viscosidad de 1 a 20, de manera preferida de 2 a 10, de manera especialmente preferida de 4 a 8 mPa's, referida a una solución al 1 % (en peso/peso, medible p.ej. según la Farmacopea Europea Pharm.Eur 5.0, método 2.2.10, con un viscosímetro rotatorio), es adecuado p.ej. el Methocel® E5.

Los estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, pueden constituir en cada caso de 1 a 50, de manera preferida de 2 a 12, de manera preferida de 3 a 8 % en peso referido al peso del núcleo con un contenido de una sustancia activa.

El polímero soluble en agua, que forma películas, puede tener una solubilidad en agua desmineralizada de por lo menos 50 g/l a 20 °C (solubilidad en agua determinada apoyándose en unos métodos clásicos, tales como p.ej. el de Pharmeuropa - Technical Guide for the Elaboration of Monographs (Guía técnica para la elaboración de monografías), 3ª edición (1999), capítulo IV, apéndice IV, mediando agitación enérgica durante 1 min, y dejando reposar durante 15 min a 20 °C en agua purificada).

Sustancia repelente del agua

La sustancia repelente del agua forma de manera preferida un estrato que, en condiciones fisiológicas, a partir de un valor de pH de 5,5, se desprende rápidamente desde el núcleo en forma de micelas. El desprendimiento en forma de micelas se efectúa, sin embargo, tan sólo después de la disolución del estrato que se encuentra encima, con el polímero soluble en agua, que forma películas, cuando se ha establecido el contacto con el medio circundante. El estrato con la sustancia repelente del agua está realizado por lo tanto para conseguir un breve efecto, en el que se decelera la salida de la sustancia activa. Por regla general, la sustancia repelente del agua no es ningún polímero.

La sustancia repelente del agua puede ser en particular un alcohol graso de C₈ a C₂₄, un éster de alcoholes grasos de C₈ a C₂₄ con ácidos orgánicos, un ácido graso de C₈ a C₂₄, tal como p.ej. ácido esteárico o ácido cáprico, un éster de ácidos grasos de C₈ a C₂₄ con unos alcoholes o polialcoholes, tales como p.ej. monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol. Se prefieren especialmente unas sustancias con un punto de fusión según la DAB ("Deutsches Arzneimittelbuch" = Farmacopea Alemana) situado en el intervalo de 30 a 40 °C.

La capa con la sustancia repelente del agua puede constituir de 0,1 a 25, de manera preferida de 1 a 10, de manera especialmente preferida de 3 a 8 % en peso referido al peso del núcleo con un contenido de una sustancia activa.

La sustancia repelente del agua puede tener una solubilidad en acetona de por lo menos 50 g/l a 20 °C (la determinación de la solubilidad en acetona se realiza apoyándose en unos métodos clásicos, véase p.ej. el de Pharmeuropa - Technical Guide for the Elaboration of Monographs, 3ª edición (1999), capítulo IV, apéndice IV, mediando agitación enérgica durante 1 min y dejando reposar durante 15 min a 20 °C en acetona).

Forma medicamentosa con una sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa

La capa separadora de tres estratos conduce a otro aspecto del invento.

El invento se refiere por consiguiente también a una forma medicamentosa, que comprende un núcleo, así como un revestimiento polimérico soluble en el jugo intestinal y resistente al jugo gástrico, que envuelve al núcleo, conteniendo el núcleo una sustancia activa y una sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa, estando situada entre el núcleo y la capa de revestimiento una capa separadora, que contiene un polímero soluble en agua, que forma películas, caracterizado por que está presente una capa separadora de tres estratos, que se compone de dos estratos de un agente formador de películas

polimérico, soluble en agua, con un estrato situado entre medias a base de una sustancia hidrófoba.

Por el concepto de "asociada" se ha de entender que la sustancia, está destinada al favorecimiento de la administración de la sustancia activa contenida concretamente y por lo tanto a la consecución del efecto terapéutico pretendido, es una parte imprescindible de la forma medicamentosa. Por regla general, la sustancia se presenta en un entorno inmediato de la sustancia activa y puede estar embebida p.ej. en común con ésta, en una matriz, que puede contener eventualmente todavía otras sustancias asociadas u otras sustancias auxiliares farmacéuticas.

El invento se puede usar de una manera especialmente ventajosa cuando la sustancia activa contenida sea un péptido, una proteína, un ácido nucleico o un polisacárido, p.ej. heparina, o un derivado de las mencionadas clases de sustancias, y esté combinada con una sustancia asociada, que favorece la administración de la sustancia activa (véanse los documentos WO 2005/007139 y WO 2006/061069). Precisamente en estos casos se exige frecuentemente una reproducibilidad extremadamente alta de la entrega de la sustancia activa (véanse los documentos WO 2005/007139 y WO 2006/061069).

La sustancia asociada con la sustancia activa puede ser de manera preferida un agente favorecedor de la penetración y/o un polímero mucoadhesivo. La sustancia asociada con la sustancia activa puede ser además una sustancia, que inhibe o respectivamente reprime la degradación enzimática de la sustancia activa mediante unas enzimas que están presentes en el tracto digestivo. La sustancia asociada con la sustancia activa puede ser además también un agente inhibidor de la bomba de eflujo (un inhibidor de Pgp).

Ejemplos de los agentes favorecedores de la penetración son unos copolímeros a base de (met)acrilatos de aminoalquilo tales como p.ej. el Eudragit[®] E100 o Eudragit[®] E PO (véase el documento EP 1 302 201 A1). Unos adecuados agentes favorecedores de la penetración son en particular unos agentes plastificantes tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, acetil-citrato de trietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, unos polímeros tales como un Carbómero, un quitosán, una quitosán-cisteína, una carboximetil-celulosa de sodio, un quitosano trimetilado en N, unas policarbofil-cisteínas, unos ácidos grasos de cadena larga, sus ésteres (por ejemplo, unos mono- y diglicéridos) y sus sales, tales como ácido láurico, ácido laurino-sulfónico, ácido palmítico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido oleico, unas acil-carnitinas, unos agentes formadores de quelatos tales como EDTA, unos salicilatos, unas ciclodextrinas, unos poli(ácidos acrílicos), unos ácidos biliares tales como ácido cólico, colil-aurina, colil-sarcosina, ácido quenodesoxicólico y sus sales, tales como colato de Na, glicocolato de Na, taurocolato de Na, taurodihidrofusidato de Na, glicodihidrofusidato de Na, unos agentes tensioactivos y unos agentes emulsionantes tales como en particular un 12-hidroxi-estearato de polietileno-660 (Solutol[®] HS15) (Solutol HS15), polisorbato 80 (Tween 80), un aceite de ricino poli(oxietilado) (Cremophor EL), un poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-glicol (Pluronic[®] F68), la toxina "Zonula Occludens Toxin" (ZOT) así como unas vitaminas tales como vitamina E (tocoferol) y sus derivados o vitamina B12.

Ejemplos de unos polímeros con un efecto mucoadhesivo son en particular unos quitosanos (un quitosán y sus derivados, quitosanos). Unos copolímeros de (met)acrilatos, que se componen de 20 - 45 % en peso de metacrilato de metilo y de 55 a 80 % en peso de ácido metacrílico, unas celulosas con un efecto mucoadhesivo, en particular unas metil-celulosas, tales como una carboximetil-celulosa de Na (p.ej. Blanose[®]).

Ejemplos de unos agentes inhibidores de enzimas son el inhibidor del tipo de Bowman Birk (véase el documento de patente de los EE.UU. 2004/0219216 A1), unos aditivos de ácidos (véanse los documentos EP 0 929 270 B1 y US 6.086.918) o unos copolímeros de (met)acrilatos de aminoalquilo tales como p.ej. el Eudragit[®] E100 o Eudragit[®] E PO (véase el documento EP 1 466 626 A1). Unos agentes inhibidores de proteasas, adecuados farmacéuticamente, son, por ejemplo, antipafina, aprotinina, bacitracina, benzamidina, bestatina, captopril, quimostatina, el ovoinhibidor de gallinas, EDTA-Na₂, unos conjugados a base de quitosán y EDTA, glicocolato de Na, leupeptina, pepstatina, unos agentes inhibidores de la tripsina de haba de soja, tiorfán, Tos-Lys-clorometil-cetona y el agente inhibidor de la carboxipeptidasa de patata.

Ejemplos de unos agentes inhibidores de la bomba de eflujo son p.ej. ketoconazol o un 12-hidroxi-estearato de polietileno-660 (Solutol[®] HS15).

Con ayuda de unas imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido (REM o respectivamente SEM) de unos gránulos, en los cuales acaba de comenzar precisamente la liberación de la sustancia activa en el ensayo de liberación controlada de la sustancia activa *in vitro*, se puede comprobar que la capa separadora de tres estratos conforme al invento da lugar de un modo bastante fiable a que en este momento la capa de revestimiento ya se haya separado casi siempre completamente del núcleo o respectivamente que se haya disuelto.

La capa separadora de por lo menos dos estratos da lugar en particular a que las formas medicamentosas conformes al invento en forma de unos gránulos revestidos inicialmente, que en el momento comprendido entre las entregas de un 10 y de un 30 % de la sustancia activa son sacados a partir de un ensayo de liberación *in vitro* de la sustancia activa según la USP (Farmacopea de los Estados Unidos), en unas imágenes obtenidas con un

microscopio electrónico de barrido, en el caso de una muestra aleatoria de 100 gránulos en por lo menos un 95 %, de manera preferida en por lo menos un 98 % ya no tengan ningún resto manifiestamente reconocible de la envoltura polimérica.

5 Esto evita que a causa de los restos remanentes del revestimiento se produzca una separación prematura incontrolada de la sustancia activa con respecto de la sustancia mucoadhesiva y/o inhibidora de enzimas, que favorece la penetración, formulada con la sustancia activa y adaptada a la sustancia activa. Esto puede suceder, por cierto, cuando uno de los componentes se escapa de manera preferida a través de unas aberturas parciales, localmente restringidas, del revestimiento polimérico, mientras que el otro componente se queda todavía atrás.
10 Conforme al invento, se consigue así, con una seguridad más alta, que la sustancia activa y la pertinente sustancia mucoadhesiva y/o inhibidora de enzimas, que favorece la penetración, alcancen simultáneamente el lugar de acción tal como se pretende.

15 Este efecto ventajoso no está restringido a unas determinadas sustancias activas, siempre y cuando que esté presente una sustancia asociada, que está destinada a favorecer la administración de la sustancia activa contenida concretamente, y de esta manera a asegurar la actividad terapéutica de la forma medicamentosa. La capa separadora de por lo menos dos o tres estratos sirve para impedir también unas pequeñas disgregaciones de las mezclas y unas separaciones prematuras e indeseadas de la sustancia activa y de su sustancia asociada.

20 En el caso de unas sustancias activas difícilmente solubles y en particular en el caso de unas sustancias activas, que son un péptido, una proteína, un ácido nucleico o un polisacárido, o un derivado de las mencionadas clases de sustancias, la formulación con unas sustancias mucoadhesivas y/o que favorecen la penetración es, sin embargo, especialmente crítica, de tal manera que el invento se puede usar de manera preferida para estas sustancias activas. En particular, este aspecto del invento se puede usar también cuando las mencionadas clases de sustancias
25 activas estén combinadas con una sustancia que inhibe la degradación enzimática de la sustancia activa, puesto que en este caso el efecto terapéutico depende de un modo especialmente crítico de que la sustancia activa sea protegida contra una degradación enzimática hasta su aparición en el lugar de la acción.

Copolímeros de (met)acrilatos resistentes al jugo gástrico y solubles en el jugo intestinal

30 La forma medicamentosa conforme al invento tiene un revestimiento a base de un copolímero de (met)acrilato resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal. Se adecuan unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos.

35 El copolímero de (met)acrilato aniónico puede componerse en un 25 a 95, de manera preferida en un 40 a 95, en particular en un 60 a 40 % en peso de unos ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y en un 75 a 5, de manera preferida en un 60 a 5, en particular en un 40 a 60 % en peso de unos monómeros de (met)acrilatos con un grupo aniónico.

40 Por regla general, las mencionadas proporciones se suman hasta llegar a 100 % en peso. Sin embargo, pueden estar contenidas adicionalmente, sin que esto de lugar a ningún perjuicio ni a ninguna modificación de las propiedades esenciales, unas pequeñas proporciones comprendidas en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, tales como p.ej. metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. De manera preferida, no está contenido ningún otro monómero copolimerizable vinílicamente.

45 Los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acrílico o metacrílico son en particular metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un monómero de (met)acrilato con un grupo aniónico es p.ej. el ácido acrílico, y se prefiere el ácido metacrílico.

50 Se adecuan unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos a base de 40 a 60 % en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40 % en peso de metacrilato de metilo o de 60 a 40 % en peso de acrilato de etilo (los tipos EUDRAGIT[®] L o EUDRAGIT[®] L 100-55).

55 El EUDRAGIT[®] L es un copolímero a base de 50 % en peso de metacrilato de metilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico. El valor del pH del comienzo de la liberación específica de la sustancia activa en un jugo intestinal o un jugo intestinal artificial se puede indicar con un pH de 6,0.

60 El EUDRAGIT[®] L 100-55 es un copolímero a base de 50 % en peso de acrilato de etilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT[®] L 30 D-55 es una dispersión que contiene 30 % en peso de EUDRAGIT[®] L 100-55. El valor del pH del comienzo de la liberación específica de la sustancia activa en un jugo intestinal o un jugo intestinal artificial se puede indicar con un pH de 5,5.

Asimismo, se adecuan unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos a base de 20 a 40 % en peso de ácido metacrílico y de 80 a 60 % en peso de (met)acrilato de metilo (del tipo EUDRAGIT[®] S). El valor del pH del comienzo

de la liberación específica de la sustancia activa en un jugo intestinal o un jugo intestinal artificial se puede indicar con un pH de 7,0.

5 Se adecuan unos copolímeros de (met)acrilatos, que se componen de 10 a 30 % en peso de (met)acrilato de metilo, de 50 a 70 % en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15 % en peso de ácido metacrílico (del tipo EUDRAGIT® FS). El valor del pH del comienzo de la liberación específica de la sustancia activa en un jugo intestinal o un jugo intestinal artificial se puede indicar con un pH de 7,0.

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

Además se adecua un copolímero, que se compone de

15 20 a 34 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
20 a 69 % en peso de acrilato de metilo y
0 a 40 % en peso de acrilato de etilo y/o eventualmente
0 a 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente

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

Además se adecuan unos copolímeros a base de

25 20 a 33 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
5 a 30 % en peso de acrilato de metilo y
20 a 40 % en peso de acrilato de etilo y
30 desde más de 10 hasta 30 % en peso de metacrilato de butilo y
eventualmente
0 a 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente,
sumándose las proporciones de los monómeros hasta llegar a 100 % en peso,

35 con la condición de que la temperatura de transición vítrea (en inglés "glass transition temperature") del copolímero, según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3 (temperatura en el punto central, en inglés "midpoint temperature" T_{mg}), ha de ser de 55 a 70 °C. Los copolímeros de este tipo se adecuan en particular para la compresión de gránulos para dar tabletas debido a sus buenas propiedades mecánicas.

El copolímero arriba mencionado se compone en particular de unas unidades polimerizadas por radicales

40 de 20 a 33, de manera preferida de 25 a 32, de manera especialmente preferida de 28 a 31 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico; se prefiere el ácido metacrílico,

45 de 5 a 30, de manera preferida de 10 a 28, de manera especialmente preferida de 15 a 25 % en peso de acrilato de metilo,

de 20 a 40, de manera preferida de 25 a 35, de manera especialmente preferida de 18 a 22 % en peso de acrilato de etilo, así como

50 desde más de 10 hasta 30, de manera preferida de 15 a 25, de manera especialmente preferida de 18 a 22 % en peso de metacrilato de butilo,

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

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

60 El copolímero se compone de manera preferida desde en lo esencial hasta exclusivamente de 90, 95 o 99 hasta 100 % en peso de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos cuantitativos antes indicados.

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

5 Preparación de los copolímeros de (met)acrilatos aniónicos

La preparación de los copolímeros de (met)acrilatos aniónicos se puede efectuar de un modo en sí conocido mediante una polimerización por radicales de los monómeros (véanse p.ej. los documentos EP 0 704 207 A2 y EP 0 704 208 A2). El copolímero conforme al invento se puede preparar de un modo en sí conocido mediante una polimerización en emulsión por radicales en una fase acuosa en presencia de unos agentes emulsionantes preferiblemente aniónicos, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento de patente alemana DE-C 2 135 073.

El copolímero se puede preparar según unos procedimientos habituales de polimerización por radicales de una manera continua o discontinua (procedimiento por tandas) en presencia de unos agentes iniciadores que forman radicales y eventualmente de unos agentes reguladores para el ajuste del peso molecular, en sustancia (en masa), en solución, mediante una polimerización de perlas o en emulsión. El peso molecular medio M_w (su media ponderada, determinada p.ej. mediante una medición de la viscosidad en solución) puede estar situado p.ej. en el intervalo de 80.000 a 1.000.000 (g/mol). Se prefiere la polimerización en emulsión en fase acuosa en presencia de unos agentes iniciadores solubles en agua y de unos agentes emulsionantes (preferiblemente aniónicos).

En el caso de la polimerización en sustancia, el copolímero se puede obtener en una forma sólida mediante una rotura o machacadura, una extrusión, una granulación o un desmoronamiento en caliente.

Los copolímeros de (met)acrilato se obtienen de un modo en sí conocido mediante una polimerización en sustancia, en solución, de perlas o en emulsión por radicales. Ellos, antes de la elaboración, deben de ser llevados al intervalo de tamaños de partículas conforme al invento por medio de unos adecuados procesos de molienda, desecación o atomización. Esto se puede efectuar mediante una sencilla rotura o machacadura de cordones de granulados extrudidos y enfriados o un desmoronamiento en caliente.

En particular, en el caso de una mezcla con otros polvos o líquidos, puede ser ventajoso el empleo de unos polvos. Unos adecuados equipos de maquinaria para la producción de los polvos son habituales para un experto en la especialidad, p.ej. molinos de chorros de aire, molinos de púas y molinos de compartimientos. Eventualmente, se pueden incluir unas correspondientes etapas de tamizado. Un molino adecuado para unas cantidades a gran escala industrial es por ejemplo un molino de chorros opuestos (Multi n° 4200), que se hace funcionar p.ej. con una sobrepresión de aproximadamente 6 bares.

35 Neutralización parcial

En una forma preferida de realización, el revestimiento, constituido por un copolímero de (met)acrilato, de la forma medicamentosa conforme al invento se emplea en una forma parcialmente neutralizada. La neutralización parcial acelera la disolución o respectivamente el desprendimiento de la capa de revestimiento de la forma medicamentosa. De esta manera se favorece la cooperación de una disolución o respectivamente de un desprendimiento de la capa de revestimiento con el valor del pH específico en una primera etapa, y de la liberación de la sustancia activa que tan sólo entonces sigue inmediatamente.

El copolímero de (met)acrilato aniónico del revestimiento puede ser neutralizado parcialmente en suma en su totalidad o en porciones mediante una base. Cuando no se presenta ninguna mezcla, el copolímero de (met)acrilato presente está neutralizado parcialmente de un modo uniforme. En el caso de unas mezclas, el copolímero de (met)acrilato no neutralizado se puede presentar en mezcla con unos copolímeros de (met)acrilatos total y/o parcialmente neutralizado. Eventualmente, también se pueden presentar unas mezclas de copolímeros de (met)acrilatos con diferentes grados de neutralización o respectivamente de neutralización parcial.

Los grupos aniónicos del copolímero de (met)acrilato, que está presente en total, deben de estar neutralizados en este caso de manera preferida en suma, es decir eventualmente en la media numérica, en un 0,1 hasta 25, de manera especialmente preferida en un 5 hasta 15 %.

Es conocido emplear los copolímeros de (met)acrilatos aniónicos en una forma parcialmente neutralizada. De esta manera se consiguen una solubilidad mejorada del polímero en agua y una estabilización de las dispersiones poliméricas. Como bases para la neutralización parcial se indican por regla general unas sustancias tales como NaOH, KOH, hidróxido de amonio o unas bases orgánicas, tales como p.ej. trietanolamina (véase p.ej. el documento EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185).

Si se comparan unas películas neutralizadas parcialmente p.ej. mediante NaOH y unas películas no neutralizadas parcialmente a base de unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos, entonces se comprueba que las películas neutralizadas parcialmente se disuelven más rápidamente en un sistema tamponadora, con su valor específico de pH de disolución que las películas no neutralizadas.

5 Hasta ahora no se ha conocido el siguiente efecto: Los autores del invento han comprobado que el comportamiento arriba descrito de las películas neutralizadas parcialmente y de unas formas medicamentosas revestidas con unas películas neutralizadas parcialmente se establece solamente de un modo disminuido, cuando para la neutralización parcial se emplean unas bases, que son conocidas a partir del documento EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185 (p.ej. NaOH), cuando las películas o las formas medicamentosas se dejan reposar primeramente a un pH de 1,2 durante 2 horas, antes de que se cambie de tampón al valor de pH específico para el comienzo de la liberación de la sustancia activa. Precisamente estas condiciones se presentan sin embargo *in vivo*, cuando una forma medicamentosa llega primeramente al estómago y solamente entonces es transportada al tracto intestinal. Por lo tanto, la neutralización parcial arriba mencionada de unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos es adecuada solamente de un modo condicionado, con el fin producir un comportamiento acelerado de liberación de la sustancia activa.

20 Un mejorado efecto de aceleración *in vivo* se puede conseguir cuando para la neutralización parcial se emplee conjuntamente lisina (con el M_w de 146) o una base orgánica catiónica, con un $M_w > 150$, de manera preferida > 155 , de manera especialmente preferida > 160 , p.ej. de > 150 a 20.000. Particularmente se adecua(n) la lisina o los aminoácidos catiónicos de carácter básico, histidina y arginina. Los aminoácidos glutamina y asparagina apenas son adecuados o no son adecuados en absoluto, puesto que ellos tienen una función de amida de ácido no protonada, y por consiguiente no pueden ser incluidos entre las bases catiónicas.

25 Para la neutralización parcial pueden ser adecuados además unos oligómeros o polímeros naturales o sintéticos, p.ej. a base de 3 a 100, de manera preferida de 5 a 25, unidades de histidina, arginina o lisina, unas poli(histidinas), unas poli(argininas), unas poli(lisinas), unos fosfolípidos catiónicos o respectivamente iónicos híbridos, tales como p.ej. fosfatidilcolina.

30 Para la neutralización parcial pueden ser adecuados además unos ribonucleósidos: Los productos de condensación de la función hidroxilo situada junto al átomo de carbono 1 de la ribosa con la función amino heterocíclica de las bases adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, correspondientemente a su presencia en el ARN (ácido ribonucleico).

35 Además, para la neutralización parcial pueden ser adecuados unos desoxirribonucleósidos: Los productos de condensación de la función hidroxilo situada junto al átomo de carbono 1 de la desoxirribosa con la función amino heterocíclica de las bases adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, correspondientemente a su presencia en el ADN.

40 Para la neutralización parcial se adecuan además una bases constituidas por unas sustancias auxiliares tensioactivas catiónicas o unos agentes emulsionantes, tales como benzalconio (Nº de Registro de CAS: 8001-54-5), bencetonio (CAS 121-54-0), cetalconio (CAS 122-18-9), cetrimida (CAS 8044-71-1), cetrimonio (CAS 57-09-0), cetilpiridinio (CAS 123-03-5), estearalconio (CAS 122-19-0) y dialildimetilamonio (CAS 230-993-8).

45 Para las finalidades del invento se adecuan de una manera condicionada unas bases, que se mencionan en el documento EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185. En particular: una lejía de sosa, una lejía de potasa, (KOH), hidróxido de amonio o unas bases orgánicas, tales como p.ej. trietanolamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, fosfato de trisodio, citrato de trisodio o amoníaco, o unas aminas fisiológicamente compatibles, tales como trietanolamina o tris-(hidroximetil)-aminometano.

50 Estas bases tienen un M_w de a lo sumo 150 (la trietanolamina). A pesar de que la trietanolamina se sitúa con su peso molecular cerca del de los aminoácidos histidina, arginina y lisina, el efecto acelerador de la disolución con esta sustancia se presenta *in vivo* solamente en pequeña medida. El fosfato de trisodio y el citrato de trisodio no son de naturaleza catiónica, sino que constituyen unas sales de los correspondientes ácidos. Los compuestos hidróxido de amonio, lejía de sosa, lejía de potasa (KOH), carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio tienen solamente unos pequeños pesos moleculares o respectivamente se deben de incluir entre las bases inorgánicas.

60 De manera preferida, el revestimiento polimérico contiene lisina o arginina o arginina y lisina como agentes de neutralización parcial.

De manera especialmente preferida, el revestimiento polimérico contiene lisina en una concentración de 10 a 30 % en peso, referida a la sustancia seca del polímero.

En particular, el revestimiento polimérico puede contener lisina o arginina, o arginina y lisina como agentes de

neutralización en combinación con 5 hasta 25, de manera preferida con 8 hasta 20 % en peso de un agente plastificante, referido al polímero.

5 El peso molecular de las mencionadas sustancias es conocido o respectivamente se puede calcular con ayuda de los átomos que están presentes en la molécula y con ayuda de los pesos atómicos.

Ajuste del grado de neutralización parcial mediante unas mezclas

10 Las ventajas técnicas de procedimiento en el caso del ajuste del grado de neutralización parcial pueden establecerse también por medio de las mezclas arriba mencionadas.

15 Por ejemplo, es posible mezclar un copolímero de (met)acrilato aniónico, no neutralizado parcialmente, que se compone de unas unidades polimerizadas por radicales a base de 25 a 95 % en peso de ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acrílico o metacrílico y de 5 a 75 % en peso de unos monómeros de (met)acrilatos con un grupo aniónico, con un copolímero de (met)acrilato neutralizado parcialmente que tiene la misma composición de monómeros, de modo tal que, de una manera preferida, en el promedio calculado de la mezcla sean neutralizados de 0,1 a 25 % de los grupos aniónicos contenidos en ésta.

20 La mezcla se puede preparar p.ej., mediante el recurso de que en una dispersión de un copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado parcialmente se introduce con agitación un polvo, que se había obtenido a partir de una dispersión de un copolímero de (met)acrilato aniónico neutralizado parcialmente, p.ej. mediante una desecación por atomización o liofilización.

Mezclas

25 El copolímero de (met)acrilato resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal y eventualmente neutralizado parcialmente se emplea por regla general sin la adición de otros polímeros. El copolímero de (met)acrilato se adecua sin embargo también para la mezcla con otros copolímeros usados farmacéuticamente, con el fin de modificar las propiedades. Las mezclas aumentan las libertades de configuración de un experto en la especialidad en el caso del
30 ajuste de unos perfiles de liberación especialmente modificados.

Por lo tanto, se pueden presentar unas mezclas del copolímero de (met)acrilato que envuelve al núcleo, resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal y eventualmente neutralizado parcialmente, con:

35 Unos copolímeros a base de metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo y eventualmente menos que 5 % en peso de ácido metacrílico, con unos copolímeros a base de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetiletilo, con unos copolímeros a base de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y trimetilamonio-metacrilato de etilo, poli(vinil-pirrolidonas) (PVP), poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de injerto (en inglés "Graft") de poli(alcoholes-vinílicos) y poli(etilenglicoles) (Kollicoat[®]), un almidón y sus derivados, un poli(acetato de vinilo - ftalato) (PVAP, Coateric[®]), un poli(acetato de vinilo) (PVAc, Kollicoat), un copolímero de acetato de vinilo y vinil-pirrolidona (Kollidon[®] VA64), un copolímero 9:1 de acetato de vinilo y ácido crotónico (VAC:CRA, Kollicoat[®] VAC), unos poli(etilenglicoles) con un peso molecular situado por encima de 1.000 (g/mol), un quitosán, un poli(ácido acrílico) reticulado y/o no reticulado, un alginato de Na y/o una pectina.

45 De manera preferida, la proporción en la mezcla de los copolímeros de (met)acrilatos resistentes al jugo gástrico, solubles en el jugo intestinal, es de por lo menos 50 % en peso, de manera especialmente preferida de por lo menos 75 % en peso, en particular de por lo menos 90 o de manera más preferida de por lo menos 95 % en peso, de tal manera que predominen sus propiedades.

50 Dispersiones

El copolímero de (met)acrilato eventualmente neutralizado parcialmente se puede presentar p.ej. en forma de una dispersión acuosa con una proporción de materiales sólidos de 10 a 50 por ciento.

55 El copolímero de (met)acrilato, eventualmente neutralizado parcialmente, se puede presentar en forma de un polvo redispersable, que se había obtenido a partir de una dispersión p.ej. mediante una desecación por atomización.

Dispersiones / neutralización parcial

60 El polímero en emulsión se produce y usa de manera preferida en forma de una dispersión acuosa al 10 hasta 50 por ciento en peso, en particular al 20 hasta 40 por ciento. Como una forma comercial se prefiere un contenido de materiales sólidos de 30 % en peso. Para la elaboración, se puede prescindir de una neutralización parcial de las unidades de ácido metacrílico, pero ésta es posible, no obstante, por ejemplo, en una extensión hasta de 5 o 10 % en moles, cuando se desee una estabilización o un espesamiento de la dispersión del agente de revestimiento. El

valor de la media ponderada del tamaño (radio) de las partículas de látex es por regla general de 40 a 100 nm, preferiblemente de 50 a 70 nm, lo que garantiza una viscosidad situada por debajo de 1.000 mPa·s, que es favorable desde el punto de vista de la elaboración. El tamaño de partículas se puede determinar mediante difracción de rayos láser, p.ej. con el Mastersizer 2000 (de la entidad Malvern).

5 En el caso de un más alto grado de neutralización, de p.ej. 10 a 50 % en moles, o de una neutralización completa, es posible transformar el copolímero a un estado disuelto.

10 Con el fin de preparar una solución del copolímero aniónico, por regla general es necesaria una neutralización parcial o total de los grupos de ácidos. El copolímero aniónico puede ser introducido, p.ej. con agitación poco a poco en una concentración final de 1 a 40 % en peso, en agua y en este caso puede ser neutralizado parcial o totalmente mediante una adición de una sustancia de carácter básico tal como p.ej. lisina o arginina. También es posible emplear un polvo del copolímero, al que ya en el caso de su producción se le había añadido una base, tal como p.ej. lisina, con la finalidad de efectuar una neutralización (parcial), de tal manera que el polvo ya sea un polímero (parcialmente) neutralizado. El valor del pH de la solución se sitúa por regla general por encima de 4, p.ej. en el intervalo de 4 hasta aproximadamente 7. En este caso, también se pueden llevar a cabo unas mezclas de unas tandas de unas dispersiones neutralizadas total o parcialmente con unas dispersiones no neutralizadas, y éstas se pueden elaborar ulteriormente del modo descrito, es decir que la mezcla se puede utilizar para unos revestimientos o primeramente se puede secar por liofilización o atomización para dar un polvo.

20 La dispersión se puede secar por atomización o liofilizar p.ej. también de una manera en sí conocida, y puede ser puesta a disposición en forma de un polvo redispersable (véase p.ej. el documento EP-A 0.262.326). Unos procedimientos alternativos son la liofilización o la coagulación y una expulsión del agua por exprimadura en una extrusora con una subsiguiente granulación (véase el documento EP-A 0.683.028).

25 Unas dispersiones de copolímeros a base de polvos secados por atomización o por congelación (liofilizados) y redispersados tienen una estabilidad aumentada frente a la cizalladura. Esto es ventajoso en particular en el caso de una aplicación por atomización. Esta ventaja aparece de manera particularmente reforzada cuando el copolímero contenido en la dispersión se presenta en un 2 a 10, de manera preferida en un 5 a 7 % en moles, en una forma neutralizada parcialmente (referida a los grupos de ácidos que están contenidos en el copolímero). Para esta finalidad se prefiere la neutralización parcial mediante una adición de lisina o arginina. De manera preferida, está contenido un agente emulsionante aniónico en una proporción de 0,1 a 2 % en peso. Como agente emulsionante se prefiere especialmente el lauril-sulfato de sodio.

35 **Utilización del copolímero de (met)acrilato neutralizado parcialmente**

El copolímero de (met)acrilato aniónico neutralizado parcialmente con una base orgánica catiónica que tiene un $M_w > 150$ o con lisina, se puede utilizar de manera preferida como agente de revestimiento para la forma medicamentosa conforme al invento. En este caso, se libera aproximadamente un 90 %, de manera preferida un 95 o 100 % de la sustancia activa en el ensayo de liberación de acuerdo con la USP 28 durante 2 horas a un pH de 1,2 y con un subsiguiente cambio de tampón hasta llegar al valor del pH del comienzo de la liberación de la sustancia activa, después del cambio de tampón en a lo sumo un 90 %, de manera preferida en a lo sumo un 75 %, en particular en a lo sumo un 50 % del período de tiempo, que transcurre para ello en el caso de una forma medicamentosa comparable con el mismo paso de revestimiento de polímero pero sin ninguna neutralización o con una neutralización parcial por medio de otras bases.

50 Si una forma medicamentosa no neutralizada parcialmente con lisina o con una base orgánica catiónica, que tiene un $M_w > 150$, libera a la sustancia activa en el ensayo de liberación de acuerdo con la norma USP 28 durante 2 horas a un pH de 1,2, y con un subsiguiente cambio de tampón hasta llegar al valor del pH del comienzo de la liberación de la sustancia activa, p.ej. a un pH de 5,5, en p.ej. 120 min después del cambio de tampón, en un 90 %, una forma medicamentosa comparable, cuyo revestimiento había sido neutralizado parcialmente por medio de lisina o de una base orgánica catiónica que tiene un $M_w > 150$, requiere para ello a lo sumo 108 min (un 90 % del período de tiempo), a lo sumo 90 min (un 75 %) o a lo sumo 60 min (un 50 %).

55 El ensayo de liberación indicado de acuerdo con la USP 28, en particular de acuerdo con la USP 28 <711> método de Paddle (= Aparato 2), es suficientemente conocido por un experto en la especialidad.

La evolución típica del ensayo es la siguiente:

- 60
1. Los recipientes del equipo de liberación se rellenan en cada caso con 360 ml de HCl 0,1 M (a un pH de 1,2) y la temperatura del baño de agua se ajusta a $37 \pm 0,5$ °C.
 2. El agitador de paletas planas se pone en marcha con un número de revoluciones de 100 rpm (= revoluciones por minuto).

3. En cada recipiente del equipo se introduce 1 g de gránulos comprimidos. Se presta atención a que no haya ninguna burbuja de aire sobre la superficie de los gránulos.
- 5 4. Después de 120 min se añaden 140 ml de una solución tamponadora de fosfato (atemperada a 37 °C), de tal manera que en el volumen final de 500 ml resulte el deseado valor del pH: pH de 5,5; 5,6; 5,7; 5,8 o 7,0.
- 10 5. Determinación del momento con la liberación de la sustancia activa en un 100 %, según sea la sustancia activa, p.ej. en el caso de teofilina fotométricamente a 271 nm, en el procedimiento de circulación.

Forma medicamentosa

15 El invento se refiere a una forma medicamentosa, que contiene un núcleo que tiene un contenido de una sustancia activa, el cual está envuelto con una capa de revestimiento a base de un copolímero de (met)acrilato resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal, encontrándose entre el núcleo y la capa de revestimiento una capa separadora, que contiene un polímero soluble en agua, que forma películas, caracterizado por que la capa separadora se realiza en forma de tres estratos, estando presente un estrato interno con una sustancia repelente del agua y encerrando dos estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, al estrato con la sustancia repelente del agua.

La capa separadora se realiza en forma de tres estratos, encerrando dos estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, a un estrato con la sustancia repelente del agua.

25 La forma medicamentosa puede contener de manera preferida un revestimiento polimérico con lisina o arginina como agente de neutralización parcial en combinación con 5 hasta 25 % en peso de un agente plastificante, referido al polímero.

30 La forma medicamentosa conforme al invento puede presentarse p.ej. como una forma medicamentosa de partículas múltiples, de tabletas que contienen gránulos, minitabledas, cápsulas, bolsitas, tabletas efervescentes o zumos secos.

Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa

35 El invento se refiere además a un procedimiento para la producción de la forma medicamentosa conforme al invento de un modo en sí conocido mediante unos procedimientos farmacéuticos usuales, tales como los de compresión directa, de compresión de granulados secos, húmedos o de sinterización, de extrusión y de subsiguiente redondeo, de granulación en húmedo o en seco o una granulación directa, o por una aglutinación de polvos (powder layering), mediante una atomización de suspensiones o soluciones sobre unas esferas exentas de sustancias activas o respectivamente sobre unos núcleos neutros (nonpareilles) o unas partículas que contienen sustancias activas, y mediante aplicación del revestimiento polimérico según el procedimiento de atomización o mediante granulación en capa turbulenta.

Producción de unas formas medicamentosas de partículas múltiples

El invento se adecua en particular para la producción de unas formas medicamentosas de partículas múltiples, puesto que el copolímero de (met)acrilato que las envuelve soporta las altas presiones que se presentan al comprimir los gránulos con el material de relleno.

50 La producción de unas formas medicamentosas de partículas múltiples mediante compresión de un agente aglutinante usual farmacéuticamente con unas partículas que contienen una sustancia activa, se ha descrito detalladamente p.ej. en la cita de *Beckert y colaboradores* (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", (Compresión de unos gránulos revestidos entéricamente para dar tabletas desintegrables), *International Journal of Pharmaceutics* 143, páginas 13-23, y en el documento WO 96/01624.

60 Unos gránulos que contienen una sustancia activa se pueden producir aplicando la sustancia activa mediante un proceso de extensión en capas. Para esto, una sustancia activa se homogeneiza en común con otras sustancias auxiliares (agentes de separación, y eventualmente agentes plastificantes) y se disuelve o suspende en un agente aglutinante. Mediante un procedimiento en capa turbulenta, el líquido se puede aplicar sobre unos gránulos de placebo u otros adecuados materiales de soporte, evaporándose el disolvente o el agente de suspensión (Bibliografía: *International Journal of Pharmaceutics* 143, páginas 13 - 23). Después del procedimiento de producción puede seguir una etapa de desecación. La sustancia activa se puede aplicar en varios estratos.

Algunas sustancias activas, p.ej. el ácido acetil-salicílico, son usuales en el comercio en forma de cristales de sustancias activas y se emplean en esta forma en lugar de unos gránulos que contienen una sustancia activa.

5 Unos revestimientos de películas sobre unos gránulos que contienen una sustancia activa se aplican usualmente en aparatos de capa turbulenta. En esta solicitud se mencionan unos ejemplos de recetas. Los agentes formadores de películas se mezclan usualmente con agentes plastificantes y agentes de separación de acuerdo con un procedimiento adecuado. En este caso, los agentes formadores de películas se presentan en forma de una solución o suspensión. Las sustancias auxiliares para la formación de películas pueden estar asimismo disueltas o suspendidas. Se pueden utilizar unos disolventes o agentes dispersivos orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden utilizar adicionalmente unos agentes estabilizadores (ejemplo: Tween 80 u otros adecuados agentes emulsionantes o respectivamente estabilizadores).

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

20 Entre la capa que contiene una sustancia activa y la capa del copolímero soluble en los intestinos se puede aplicar una capa separadora, que sirve para la separación de la sustancia activa y del material de revestimiento para la finalidad de la evitación de interacciones. Esta capa se puede componer de unos agentes formadores de películas inertes (p.ej. una HPMC, una HPC o unos copolímeros de ácido (met)acrílico) o p.ej. de talco u otras sustancias farmacéuticas adecuadas. Asimismo se pueden utilizar unas combinaciones de agentes formadores de películas y talco o unas sustancias similares.

25 También es posible aplicar una capa separadora a partir de unas dispersiones de copolímeros parcial o totalmente neutralizadas.

30 Unas mezclas para la producción de tabletas a base de partículas revestidas se preparan mediante mezclado de los gránulos con unos adecuados agentes aglutinantes para la formación de tabletas, en caso necesario mediante la adición de unas sustancias que favorecen la descomposición y en caso necesario mediante la adición de unos agentes lubricantes. La mezclado puede tener lugar en unas máquinas adecuadas. Son inapropiados los mezcladores que conducen a daños para las partículas revestidas, p.ej. unos mezcladores de reja de arado. A fin de conseguir unos períodos de tiempo de desintegración adecuadamente cortos, puede ser necesaria una secuencia especial al realizar la adición de las sustancias auxiliares a las partículas revestidas. Mediante una mezcla previa con las partículas revestidas con el agente lubricante o de desmoldeo (de separación desde el molde) estearato de magnesio, se puede hidrofugar su superficie y se puede evitar, por consiguiente, un pegamiento.

35 Las mezclas adecuadas para la formación de tabletas contienen usualmente de 3 a 15 % en peso de un agente auxiliar de la 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 según sea la proporción solicitada de partículas revestidas.

40 Unos agentes aglutinantes típicos son p.ej. Cellactose[®], una celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, Ludipress[®], lactosa u otros adecuados azúcares, sulfatos de calcio o derivados de almidones. Se prefieren las sustancias que tienen una pequeña densidad aparente.

45 Unos típicos agentes auxiliares de la desintegración (agentes disgregantes) son unos derivados reticulados de almidones o celulosas, así como una poli(vinil-pirrolidona) reticulada. Asimismo se adecuan unos derivados de celulosas. Mediante elección de un agente aglutinante adecuado se puede suprimir la utilización de unos agentes auxiliares de la desintegración.

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

55 A la mezcla se le puede haber añadido eventualmente un agente auxiliar para el mejoramiento de la fluidez (p.ej. unos derivados de ácido silícico altamente dispersos, talco, etc.).

60 La formación de tabletas se puede efectuar en unas usuales prensas para la producción de tabletas, prensas excéntricas o prensas para la producción de tabletas excéntricas o rotatorias (de cursor circular), con unas fuerzas de prensado situadas en el intervalo de 5 a 40 kN, preferiblemente de 10 - 20 kN. Las prensas para la producción de tabletas pueden estar equipadas con unos sistemas para la lubricación externa. Eventualmente pueden pasar a emplearse unos sistemas especiales para el llenado de matrices, que evitan el llenado de matrices por medio de

paletas agitadoras.

Otros procedimientos de producción para la forma medicamentosa conforme al invento

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

10 Acerca de unos procedimientos de aplicación de acuerdo con el estado de la técnica véase p.ej. la obra de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" [Formas medicamentosas revestidas] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, capítulo 7, páginas 165 - 196.

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

Otros detalles se pueden deducir de unos libros de texto habituales, p.ej. :

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

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

25 - Gennaro, A., R. (compilador), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, páginas 1.567 - 1.573.

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

30 Sustancias auxiliares

A las formulaciones conformes al invento se les pueden añadir, al realizar su preparación, unas sustancias auxiliares o respectivamente aditivas usuales. De manera fundamental, naturalmente todas las sustancias empleadas han de ser toxicológicamente inocuas y se deben de poder utilizar en particular en medicamentos sin riesgo para los pacientes.

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

• Agentes de separación:

50 Los agentes de separación poseen, por regla general, unas propiedades lipófilas, y se añaden generalmente a las suspensiones para atomización. Ellos impiden una aglomeración de los núcleos durante la formación de las películas. Preferiblemente, se emplean talco, estearato de Mg o Ca, un ácido silícico molido, caolín, o unos agentes emulsionantes no iónicos con un valor del HLB comprendido entre 3 y 8. Las proporciones empleadas que son usuales para agentes de separación en los agentes de revestimiento y aglutinantes conformes al invento se sitúan entre 0,5 y 100 % en peso, referidas al copolímero.

• Pigmentos:

60 Unos pigmentos incompatibles con el agente de revestimiento son en particular aquellos pigmentos que, cuando son añadidos directamente a la dispersión del copolímero de (met)acrilato, p.ej. mediante una introducción con agitación, en unas proporciones de uso usuales de p.ej. 20 a 400 % en peso, referidas al peso en seco del copolímero de (met)acrilato, conducen a la desestabilización de la dispersión, a la coagulación, a unos fenómenos de disgregación de las mezclas o a unos efectos similarmente indeseados. Además, los pigmentos que se han de utilizar naturalmente no son tóxicos y son adecuados para finalidades farmacéuticas. Véanse a este fin p.ej. también las

citadas: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel (Colorantes para alimentos)*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, nº 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV del 25.08.1980.

5 Unos pigmentos incompatibles con los agentes de revestimiento pueden ser p.ej. pigmentos de óxido de aluminio. Unos pigmentos incompatibles son p.ej. anaranjado amarillento, laca de rojo de cochinilla, pigmentos cromáticos constituidos sobre la base de óxido de aluminio o respectivamente colorantes azoicos, colorantes de ácidos sulfónicos, anaranjado amarillento S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), carmín indigo (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 de ácido brillante (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

15 Los números con E indicados de los pigmentos se refieren a una numeración de la UE (Unión Europea). Véanse acerca de esto también las obras "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel", Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, nº 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV del 25.08.1980. Los números con FD&C se refieren a la admisión en Food, Drugs und Cosmetics [Alimentos, fármacos y cosméticos] en la U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Administración de alimentos y fármacos de los EE.UU.] descrita en: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations [Código de reglamentaciones federales] - Título 21 Color Additive Regulations [Reglamentaciones de aditivos colorantes] Parte 20 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications [Lista de agentes colorantes certificados enumerados provisionalmente y especificaciones] (CFR 21 Parte 82).

25 • Agentes plastificantes

Otras sustancias aditivas pueden ser también unos agentes plastificantes. Las proporciones usuales se sitúan entre 0 y 50, preferiblemente entre 2 y 20, en particular entre 5 y 10 % en peso.

30 Los agentes plastificantes pueden influir sobre la funcionalidad de la capa polimérica, según sean su tipo (lipófilos o hidrófilos) y la cantidad añadida. Los agentes plastificantes alcanzan, 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. Las sustancias adecuadas 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, éster o amino.

35 Ejemplos de agentes plastificantes adecuados son ésteres alquílicos de ácido cítrico, ésteres de glicerol, ésteres alquílicos de ácido ftálico, ésteres alquílicos de ácido sebáico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y los poli(etilenglicoles) desde 200 hasta 12.000. Los agentes plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC) y acetyl-citrato de trietilo (ATEC). Además, se han de mencionar los ésteres que por regla general son líquidos a la temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se utilizan de manera preferida unos ésteres de los ácidos cítrico y sebáico.

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

Agentes emulsionantes

50 Los agentes emulsionantes se emplean por regla general con el fin mejorar la aptitud para la atomización y la flexibilidad de las capas o películas resultantes. La proporción empleada de agentes emulsionantes puede estar p.ej. en una concentración de 0,1 a 50 % en peso, referida al peso total de la capa afectada o de la película.

55 Para unas/os capas/estratos a base de unos polímeros solubles en agua, tales como p.ej. el o los estrato(s) de la capa separadora con el polímero soluble en agua, que forma películas, se pueden emplear unos agentes emulsionantes con un valor de HLB según Griffin mayor que 8. Se prefieren p.ej. dodecilsulfato de sodio, unos polisorbatos (Tween® desde 20 hasta 80), unos copolímeros de bloques de un poli(oxietileno) y un poli(oxipropileno) (Poloxamer®, Pluronic®), un poli(etilenglicol)-alcohol graso-éter (Cremophor®), un poli(oxietileno)-alcohol graso-éter (Brij®), un éster de ácido graso de sacarosa (Crodesta®) o unos poli(oxietileno)-alcoholes estearílicos (Emulgin®, Cetomacrogol®).

60 Para unas/os capas/estratos a base de sustancias repelentes de agua, tales como p.ej. el estrato de la capa separadora que contiene la sustancia repelente del agua, se pueden emplear unos agentes emulsionantes con un valor de HLB según Griffin de 8 o menor que 8. De esta manera se puede acelerar de nuevo en particular la

disolución micelar de la capa repelente del agua. La adición del agente emulsionante se puede utilizar por consiguiente como otro elemento de control.

Ejemplos de agentes emulsionantes con unos valores de HLB de 8 o menores que 8 son: alcoholes de cera de lana (= lanolina) (Agnowax[®], Hartolan[®], Eucerit[®]), unos ésteres glicéricos de ácidos grasos, tales como p.ej. monooleato de glicerol, monococoato de glicerol o monolaurato de glicerol, unos ésteres de sorbitán, tales como p.ej. trioleato de sorbitán (Span[®] 85), monoestearato de sorbitán, (Span[®] 60, Arlacel[®] 80), monopalmitato de sorbitán (Crill[®] 1, Arlacel[®] 20, Span[®] 20), unos ésteres de sacarosa, tales como p.ej. triestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de PEG (200), o un aceite de ricino hidrogenado.

El valor de HLB es una medida de la hidrofilia o respectivamente lipofilia de agentes tensioactivos no iónicos, que se introdujo en 1950 por Griffin. Éste se puede determinar experimentalmente por medio del método de valoración con fenol según Marszall; compárese la obra "Parfümerie, Kosmetik (Perfumería, cosmética)". Tomo 60, 1979, páginas 444 - 448; otras citas bibliográficas en Römpp, Chemie-Lexikon, 8^a edición de 1983, página 1.750. Véase adicionalmente p.ej. el documento de patente de los EE.UU. US 4.795.643 (de Seth)).

Un valor de HLB (= balance hidrófilo/lipófilo) sólo se puede determinar exactamente en el caso de unos emulsionantes no iónicos. En el caso de unos emulsionantes aniónicos, este valor se puede determinar por cálculo, pero está situado prácticamente siempre por encima ampliamente por encima de 14.

Sustancias activas/medicamentos

Unos medicamentos habituales se pueden encontrar en unas obras de consulta, tales como p.ej. la Lista Roja (Rote Liste) o el Merck Index.

Los medicamentos empleados en el sentido del invento están destinados a encontrar utilización junto a o dentro del cuerpo humano o animal, con el fin de

1. curar, aliviar, prevenir o reconocer enfermedades, sufrimientos, daños corporales o trastornos enfermizos,
2. permitir reconocer la condición, el estado o las funciones del cuerpo o los estados anímicos,
3. reemplazar a las sustancias activas o los líquidos corporales que se hayan producido por el cuerpo humano o animal,
4. defenderse de, eliminar o hacer inofensivos/as a agentes patógenos, parásitos o sustancias ajenas al cuerpo, o
5. influir sobre la condición, el estado o las funciones del cuerpo o los estados anímicos.

Clases de terapias

Las sustancias activas farmacéuticamente pueden pertenecer a una o varias clases de sustancias activas tales como los agentes inhibidores de la ACE (acrónimo de acetilcolinesterasa, adrenérgicos, adrenocorticosteroides, agentes terapéuticos contra el acné, agentes inhibidores de la aldosa reductasa, agentes antagonistas de aldosterona, agentes inhibidores de la alfa-glucosidasa, agentes antagonistas de alfa 1, agentes contra el abuso y uso indebido de alcohol, aminoácidos, agentes amebicidas, anabólicos, analépticos, aditivos para anestésicos, anestésicos (no administrados por inhalación), anestésicos (locales), agentes analgésicos, andrógenos, agentes terapéuticos contra la angina, antagonistas, agentes antialérgicos, antialérgicos tales como unos agentes inhibidores de la PDE (acrónimo de fosfodiesterasa), agentes antialérgicos para el tratamiento del asma, otros antialérgicos (p.ej. antagonistas de leucotrienos), agentes antianémicos, antiandrógenos, antiansiolíticos, antiartríticos, antiarrítmicos, antiateroscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antídotos, antieméticos, antiepilépticos, antifibrinolíticos, antiepilépticos, antihelmínticos, antihistamínicos, antihipotensivos, antihipertensivos, antihipertónicos, antihipotónicos, anticoagulantes, antimicóticos, antiestrógenos, antiestrógenos (no esteroides), agentes contra la enfermedad de Parkinson, antiflogísticos, sustancias activas antiproliferativas, sustancias activas antiprotozoos, agentes antirreumáticos, antiesquistosomicidas, antiespasmolíticos, antitrombóticos, antitusivos, inhibidores del apetito, agentes contra la arterioesclerosis, agentes bacteriostáticos, bloqueadores de los receptores beta, broncodilatadores, agentes inhibidores de la carboanhidrasa, agentes quimioterapéuticos, coleréticos, colinérgicos, inhibidores de la colinesterasa, agentes para el tratamiento de la colitis ulcerosa, agentes inhibidores de la ciclooxigenasa, agentes diuréticos, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, agentes inhibidores de enzimas, fibrinolíticos, fungistáticos, agentes contra la gota, agentes terapéuticos contra el glaucoma, glucocorticoides, glucocorticosteroides, agentes hemostáticos, glicósidos cardiacos, antagonistas H2 de histamina, hormonas y sus sustancias inhibidoras, agentes inmunoterapéuticos, cardiopónicos, coccidiostáticos, laxantes, reductores de las concentraciones de lípidos (hipolipemiantes), agentes terapéuticos gastrointestinales, agentes terapéuticos contra la malaria, agentes contra la migraña o jaqueca, microbicidas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, agentes inhibidores de metástasis, agentes contra la migraña o jaqueca, preparados de sustancias minerales, sustancias activas elevadoras de la motilidad, agentes relajantes musculares, neurolépticos, sustancias activas para el tratamiento de la osteoporosis, agentes otológicos, agentes contra la enfermedad de Parkinson, fitofármacos, agentes inhibidores de la bomba de protones, prostaglandinas, sustancias activas para el tratamiento

de la hiperplasia benigna de la próstata, sustancias activas para el tratamiento del prurito, sustancias activas contra la psoriasis, psicofármacos, agentes captadores de radicales, antagonistas de la renina, agentes terapéuticos para la glándula tiroidea, sustancias activas para el tratamiento de la seborrea, agentes espasmolíticos, alfa- y beta-simpatomiméticos, tenatoprazol, agentes inhibidores de la agregación de los trombocitos, agentes inhibidores de la tirosina cinasa, agentes tranquilizantes, agentes terapéuticos contra las úlceras, agentes para el tratamiento de la urolitiasis, agentes virustáticos, vitaminas, citocinas y agentes citostáticos.

Sustancias activas

10 Ejemplos de unas apropiadas sustancias activas son acarbosa, ácido acetilsalicílico, abacavir, aceclofenaco, aclarrubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefovirdipivoxil, adenosilmetionina, adrenalina y derivados de adrenalina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, alemtuzumab, alfuzosina, almotriptán, alopurinol, almotriptán, alosetrona, alfacept, alprazolam, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, ácido 5-aminosalicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anagrelida, anakinra, anastrozol, andrógenos y derivados de andrógenos, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsénico, arteméter, atenolol, atorvastatina, atosibán, azatioprina, ácido azelaico, derivados de ácido barbitúrico, balsalazida, basiliximab, beclapermina, beclometasona, bemiparina, benazepril, benzodiazepinas, beraprost, betahistina, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, bosentán, toxina botulínica, brimonidina, brinzolamida, bromacepam, bromocriptina, budesonida, budipina, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropiona, butizina, calcitonina, agentes antagonistas del calcio, carbonato de calcio, dobesilato de calcio, sales de calcio, camazepam, candesartán, capecitabina, captopril, carbamazepina, carifenacina, carvedilol, caspofungina, cefacloro, cefadroxil, cefalexina cefalosporina, cefditoreno, cefprozil, cefuroxima, celecoxib, cepecitabina, cerivastatim, cetirizina, cetrorrelix, cetuximab, ácido quenodesoxicólico, clordiazepóxido, coriogonadotropina, ciclosporina, cidofovir, cilazapril, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobazam, clobutinol, clonazepam, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicico, cotrimoxazol, cumarina y derivados de cumarina, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristina, danaparoid, dapiprazol, darbepoetina, defepriprona, desferrixamina, desipramina, desirrudina, desloaratadina, desmopresina, desogestrel, desonida, dexibuprofen, dexketoprofeno, didanosina, disoproxil, diazepam y derivados de diazepam, didanosina, dihidralazina, diltiazem, dimenhidrinato, dimetilsulfóxido, dimeticona, dipivoxil, dipiridarnoi, dolasetrona, domperidona y derivados de domperidona, donepzil, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, diclofenaco, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogina alfa, duloxetina, dutasterid, ebastina, econazol, efavirenz, eletripán, emidastina, emtricitabina, enalapril, encepur, entacapona, enfurviritid, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina y derivados de epoetina, eprosartán, eptifibatid, ertapenem, esomeprazol, estrógenos y derivados de estrógenos, etanercept, etenzamida, etinoestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etopósido, etoricoxib, exemestan, ezetimib, famciclovir, famotidina, faropenandoloxato, felodipina, fenofibrato, ácido fenofibrínico, fenoldopam, fentanil, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurazepam, flurbiprofeno, flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsén, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, fosinopril, frovatriptano, furosemida, ácido fusídico, gabapentina, gadobenato, galantamina, gallopamil, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemfibrozil, gemopatrilato, gentamicina, gepirona, gestágenos y derivados de gestágenos, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glimeprida, glipizida, glucagón, glucitol y derivados de glucitol, glucosamina y derivados de glucosamina, antibióticos glucósidos, glutatió, glicerol y derivados de glicerol, hormonas del hipotálamo, goserelina, granisetrona, grepafloxacina, inhibidores de la girasa, guanetidina, inhibidores de la girasa, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de urea como agentes antiabéticos orales, heparina y derivados de heparina, glicósidos cardiacos, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida y derivados de hidroclorotiazida, hydroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofeno, idarrubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipramina, imiquimod, imidapril, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferones, irbesartán, irinotecán, isoconazol, isoprenalina, mononitrato de isorbid, dinitrato de isorbi, itraconazol, ivabradine, yodo y derivados de yodo, corazoncillo, sales de potasio, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipina, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, leminoprazol, lepirudina, lercanidipina, letepirim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodropropicina, levofloxacina, levometadona, licofelona, linezolid, lipinavir, ácido lipoico y derivados de ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartán, lovastatina, lumefantrina, lutropina, sales de magnesio, antibióticos macrólidos, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesatazina, mesoprostol, mesuximida, metamilol, metaxalona, metformina, metadona, metotrexato, (5-amino-4-oxopentanoato) de metilo, metilnaloxona, metilnaltrexona, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradil, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, milnaciprán, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinil, moexipril, moisidomina, montelukast, moroctocog, morfina, morfina y derivados de morfina, moxifloxacina, alcaloides del cornezuelo de centeno, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptán, narcotina, natamicina, nateglinida, nebivolol, nefazodona, nelfiravir, neostigmina, neramexán, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nilutamida, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, nizatidina, norfloxacina, novaminsulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, oktotride, olanzapina, olmesartán, olsalazina, oseltamivir, omapatrilato, omeprazol, omoconazol,

ondansetrona, orlistato, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatino, oxaprocina, oxcarbacepina, oxibutina, oxicondona, oxiconazol, oxibutimina, oxicondonas, oximetazolina, palivizumab, palonosetrona, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargasa, PEG-interferón, pegfilgrastrim, penciclovir, penicilinas orales, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos peptídicos, perindopril, perfenazina, petidina, extractos de plantas, fenazona, feniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazinas, fenserina, fenilbutazona, fenitoína, pimicrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, pirlindol, piroxicam, pitavastatina, posaconazol, pramipexol, pramlintida, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados de ácido propiónico, propifenazona, prostaglandinas, protonamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, rabeprazol, ramipril, ranitidina, raloxifeno, ranolazina, rapamicina, rasburicasa, reboxetina, repaclinide, reproterol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, riluzol, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, risatriptán, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, rotigotina, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rosuvastatina, rutósidos y derivados de rutósidos, sabadilla, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazol, hormonas de la glándula tiroidea, escopolamina, selegilina, sartaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterina, sotalol, ácido espaglumico, esparfloxacina, espectinomina, espiramicina, espirapril, espirolactona, stavudina, estreptomicina, sucralfato, sufentanil, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptán, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, tadalafil, taliolol, talsaclidina, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromicina, telmisartán, temoporfina, temozolomida, tenatoprazol, teneceptasa, tenipósido, tenofovir, tenoxicam, teriparatida, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terlipresina, tertatolol, testosterona y derivados de testosterona, tetraciclinas, tetrizolina, tezosentán, teobromina, teofilina, derivados de teofilina, tiamazol, tiamfenicol, tiotepa, factores de crecimiento con actividad Thr., tiagabina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotropium, tioxelona, tirazetam, tiopramida, trofibán, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinil, triamcinolona y derivados de triamcinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trimetazidina, trimetoprim, trimipramina, tripeleminamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalpa, trovafloxacina, troxerutina, tulobuterol, tripsina, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursodesoxicólico, teofilina ácido ursodesoxicólico, valaciclovir, valdecocix, valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafil, cloruro de vecuronio, venlafaxina, verapamil, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, viloxazina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, vitamina D y derivados de vitamina D, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantanol, ximelagatrán, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplona, zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledroico, zolmitriptán, zolpidem, zoplicona, zotepina y similares.

Las sustancias activas se pueden utilizar en caso deseado también en forma de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, y en el caso de sustancias activas quirales se pueden emplear tanto isómeros ópticamente activos como también racematos o mezclas de diastereoisómeros. En caso deseado, las composiciones conformes al invento pueden contener también dos o más sustancias activas farmacéuticas.

Sustancias activas a base de péptidos o proteínas

La forma medicamentosa conforme al invento se adecua de manera preferida para unas sustancias activas a base de péptidos o proteínas, que son formuladas con una sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa. Unas formulaciones adecuadas son conocidas p.ej. a partir del documento WO 2005/007139.

Sustancias activas a base de péptidos con un peso molecular medio $M_w < 3.000$

Abarelix, angiotensina II, anidulafungina, antide, argipresina, azalina y azalina B, un antagonista de bombesina, bradiquinina, buserelina, cetorelix, ciclosporina A, desmopresina, detirelix, encefalinas (Leu-, Met-) ganirelix, gonadorelina, goserelina, secretagogos de las hormonas del crecimiento, micafungina, nafarelina, leuprolida, leuporelina, octreotida, ornitide, oxitocina, ramorelix, secretina, somatotropina, terlipresina, tetracosactida, teverelix, triptorelina, tiroliberina, tiotropina o vasopresina.

Sustancias activas a base de proteínas o péptidos con un peso molecular medio M_w de 3.000 a 10.000

Calcitonina, corticotropina, endorfinas, un factor de crecimiento epitelial, glucagón, insulina, novolina, la hormona paratiroidea, relaxina, pro-somatostatina o la secretina de salmón.

Sustancias activas a base de proteínas o péptidos con un peso molecular medio M_w de 3.000 a 10.000

Interferón (alfa, beta, gamma), interleucinas (IL1, IL2), somatotropina, eritropoyetina, un factor de necrosis tumoral (TNF alfa, beta), relaxina, endorfina, dornasa alfa, la hormona estimuladora de folículos (FSH), la gonadotropina coriónica humana (HCG), el factor de liberación de hormonas del crecimiento humano (hGRF), la hormona luteinizante (LH) o un factor de crecimiento epidérmico.

Sustancias activas a base de ácidos nucleicos

5 La forma medicamentosa conforme al invento se adecua de manera preferida para unas sustancias activas a base de ácidos nucleicos, que son formuladas con una sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa. Unas formulaciones adecuadas se conocen p.ej. a partir del documento WO 2006/061069.

10 Las sustancias activas a base de ácidos nucleicos tienen por regla general la misión de provocar en el sitio diana *in vivo* una interacción con el ADN de células de mamíferos, en particular de células humanas, que conducen a una estructura modificada del ADN en la célula o, de un modo totalmente general, a unas propiedades modificadas de las células. En primer término, se ha de mencionar aquí la denominada terapia génica, cuyo objetivo es la reparación de unas estructuras génicas defectuosas en el caso de unas enfermedades condicionadas genéticamente. En este caso, se puede tratar p.ej. de una desactivación o una desconexión de actividades génicas indeseadas, tales como p.ej. la actividad de la telomerasa en células tumorales. También se puede tratar de un restablecimiento de unas actividades génicas presentes usualmente en células sanas, p.ej. la actividad del gen p53, un gen supresor de tumores intensamente investigado, que es conocido desde hace mucho tiempo. El invento se refiere por consiguiente a unas formas medicamentosas administrables por vía oral para sustancias activas a base de ácidos nucleicos, en particular para la terapia génica.

20 La sustancia activa a base de un ácido nucleico puede ser un ADN (ácido desoxirribonucleico) mono- o bicatenario o un ARN (ácido ribonucleico) o una quimera de un ADN y un ARN, pudiendo estar contenidos unos nucleótidos modificados sintéticamente, que se presentan en la naturaleza y/o que no se presentan en la naturaleza. La sustancia activa a base de un ácido nucleico puede presentarse en una forma lineal o anular. Se puede tratar de unas unidades de oligonucleótidos, p.ej. con una longitud de 10 a 200 bases o pares de bases. También se puede tratar de unas unidades más largas con p.ej. desde más de 200 hasta 100.000, desde 500 hasta 10.000 o desde 1.000 hasta 5.000 bases o pares de bases. Junto a la secuencia que funciona como la sustancia activa propiamente dicha, p.ej. una secuencia de ácido nucleico, que está presente o debe de ser complementada en la célula diana, en la sustancia activa a base de un ácido nucleico pueden estar contenidas eventualmente unas secuencias de vectores, que por regla general no están presentes en la célula diana y que no deben de interactuar con ésta.

30 Se conocen p.ej. unos sistemas de vectores basados en un ADN bicatenario, que tienen como fundamento unos vectores que se basan en plásmidos o en sistemas víricos. Se conocen p.ej. unos vectores víricos recombinantes adeno-asociados (rAAV). Otros vectores bicatenarios pueden contener unas secuencias de promotores o regulación de citomegalovirus (CMV) o del virus SV40. Otros vectores se pueden basar en un ADN monocatenario, que puede ser protegido contra la degradación con ayuda de unos elementos de ARN adosados. También se conocen unas denominadas construcciones artificiales RDO I y RDO II, en cuyos casos unos fragmentos cortos de ADN, p.ej. de 30 a 60 bases, son provistos junto a los extremos de unos fragmentos cortos de ARN de 1 a 4 bases. Para el aumento adicional del período de tiempo de semidesintegración o respectivamente de la resistencia frente a las nucleasas, en los ARN o ADN se pueden introducir unos nucleótidos que no se presentan en la naturaleza. En este caso, p.ej. unos átomos individuales de oxígeno pueden ser reemplazados por átomos de azufre, de tal manera que se obtengan unos puentes de fósforo y azufre (MSO). La multiplicidad y diversidad de las formas de ácidos nucleicos adecuadas como vectores de reparación de genes o de reemplazamiento de genes, que se pueden emplear como sustancias activas en el sentido del presente invento, se ha descrito p.ej. en *Nature Reviews* tomo 4, 2003, páginas 679 - 689, de Li Liu y colaboradores. Se prefieren unos fragmentos de ácidos nucleicos, que contienen en lo esencial solamente la secuencia de ácido nucleico que actúa como la sustancia activa y ninguna porción, o sólo unas pequeñas porciones, de un ADN de vector.

40 La sustancia activa a base de un ácido nucleico se puede presentar en un compuesto complejo o conjugado, p.ej. con unos polímeros catiónicos o unas proteínas tales como p.ej. anticuerpos. La formación de compuestos complejos o respectivamente la fijación a unos compuestos conjugados puede tener lugar de un modo reversible o irreversible de manera covalente por un enlace de puente químico o a través de una valencia secundaria por medio de fuerzas de van der Waals, enlaces iónicos o un enlace hidrófobo. Las moléculas, que están contenidas junto a la sustancia activa a base de un ácido nucleico en el compuesto complejo o conjugado, no desarrollan sin embargo por sí mismas ningún efecto terapéutico y se deben de considerar, por consiguiente, como agentes auxiliares de la formulación y no como una sustancia activa o una parte de la sustancia activa.

50 La sustancia activa a base de un ácido nucleico se puede formular eventualmente mediando toma de ayuda de proteínas o péptidos. Éstas/os, sin embargo, no desarrollan por sí mismas/os ningún efecto terapéutico y se deben de considerar, por consiguiente, como agentes auxiliares de la formulación y no como una sustancia activa o una parte de la sustancia activa.

60 El ácido nucleico se puede presentar p.ej. de acuerdo con el documento WO 02/094983 en forma de un compuesto complejo con un anticuerpo, que se fija específicamente al ácido nucleico, y con una sustancia catiónica. Se pudo

mostrar que esta medida técnica puede contribuir a una elevada tasa de transfección tanto *in vitro* como también *in vivo*. En este caso, se puede tratar de manera preferida de unos anticuerpos IgG o IgM monoclonales, que tienen que contener de manera completa o también en forma de unos fragmentos, unos fragmentos Fc de anticuerpos, unos fragmentos Fab' de anticuerpos, unos fragmentos F(a,b)'2 de anticuerpos o unas mitades de fragmentos de anticuerpos, los cuales, sin embargo, deben de contener en cada caso por lo menos un sitio de fijación de anti-ADN. La relación molecular del ácido nucleico al anticuerpo anti-ADN puede ser p.ej. de 1 por 20 hasta 1 por 5.

La sustancia activa a base de un ácido nucleico puede tener como objetivo p.ej. la terapia de la hemofilia y puede contener un gen de un factor de la coagulación sanguínea, p.ej. el gen de ADNc del factor IX humano de la coagulación sanguínea (véanse p.ej. el documento WO 03/028657 o las citas de *Palmer y colaboradores*, Blood, 1989, 73(2), páginas 438-445 o de *Yao y colaboradores*, Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(8): páginas 3.357-3.361). Junto a la porción de gen que es activa terapéuticamente, la sustancia activa a base de un ácido nucleico puede contener también un gen que induce una inmunotolerancia, tal como p.ej. el ligando de *Fas*. El ligando de *Fas* o respectivamente el segmento del gen de *Fas*, expresado concomitantemente, puede inducir la apoptosis en células T, que pueden ser activadas específicamente después de la transferencia del gen a las células diana. Unos vectores en conexión con la inducción de la apoptosis en células de leucemia se pueden deducir también de la cita de *Walensky y colaboradores*, 2004, "*Activation of Apoptosis in Vivo by a Hydrocarbon-Stapled BH3 Helix*" (Activación *in vivo* de la apoptosis por una hélice de BH3 sujeta a hidrocarburos), Science, 305 páginas 1.466-1.470. La sustancia activa a base de un ácido nucleico puede contener p.ej. un segmento de gen, en particular la región de promotor, del gen de la telomerasa humana. Se adecuan p.ej., el vector de terapia génica pGT62-codAupp descrito en el documento WO 99/38964 u otros vectores deducibles por un experto en la especialidad a partir del documento WO 99/38964. La sustancia activa a base de un ácido nucleico puede contener un segmento de un gen supresor de tumores, p.ej. el gen p53 supresor de tumores o unos fragmentos de éste. El documento US 6.451.593 B1 describe los principios de construcción para unos vectores de expresión destinados a la terapia génica, que se adecuan para la preparación de unas sustancias activas a base de ácidos nucleicos dentro del sentido del invento.

Ejemplos

Parte A) Efectos de la neutralización parcial con lisina

Ensayo de liberación de los gránulos de teofilina según la USP 28 <711> método de Paddle (= Aparato 2).

Desarrollo

1. Los recipientes del equipo de liberación se rellenan con en cada caso 360 ml de HCl 0,1 M (a un pH de 1,2) y la temperatura del baño de agua se ajusta a 37 ± 0,5 ° C.
2. El agitador de paletas planas se conecta con un número de revoluciones de 100 rpm.
3. En cada recipiente del equipo se introduce 1 g de gránulos. Se presta atención a que no haya ninguna burbuja de aire sobre las superficies de los gránulos.
4. Después de 120 min se añaden 140 ml de una solución de tampón de fosfato (atemperada a 37 °C), de tal manera que en el volumen final de 500 ml resulte el valor del pH deseado: pH 5,5; 5,6; 5,7; 5,8 ó 7,0.
5. Determinación del momento de la liberación del 100 % de la sustancia activa (fotométricamente a 271 nm, en el procedimiento de circulación). Acerca de los resultados véase la Tabla 1:

Tabla 1

	Gránulos de teofilina con un revestimiento de 30 % de un copolímero a base de 50 % en peso en acrilato de etilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® L 30 D-55), Se libera un 90 % de la sustancia activa [min], en el procedimiento según la USP 28 de Paddle,					
	Ejemplo A1		Ejemplo A2		Ejemplo A3	
	neutralización parcial de 15 % con lisina		neutralización parcial de 15 % con NaOH		ninguna neutralización parcial	
antes 2 h a pH 1,2	+	-	+	-	+	-
pH 5,5	45	40	90	45	120	120
pH 5,6	30	28	50	30	60	60
pH 5,7	20	19	30	20	50	50
pH 5,8	18	17	20	18	30	30
pH 7,0	liberación inmediata de la sustancia activa					

Ejemplo A1. Receta con lisina

Unos revestimientos de gránulos con EUDRAGIT® L 30 D-55 (una dispersión al 30 %, que contiene un copolímero a base de 50 % en peso de acrilato de etilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico) son neutralizados parcialmente con lisina. Sobre 100 g de gránulos de teofilina, de la entidad Klinge Pharma, con un tamaño de partículas de 0,7 - 1,0 mm, se aplica como revestimiento 30 % de sustancia seca de una dispersión polimérica (un copolímero de metacrilato a base de 50 % en peso de ácido metacrílico y de 50 % en peso de acrilato de etilo) con las siguientes recetas. La cantidad aplicada del contenido seco total es de 35,7 % en peso, referida a la cantidad formulada. Para la investigación de la liberación de 90 % en peso de la sustancia activa, véase la Tabla 1.

Materiales	(g)
EUDRAGIT® L 30 D-55	100,00
Lisina	3,69
Monoestearato de glicerol	1,50
Polisorbato 80	0,60
Agua desmineralizada	132,81
Suma	238,60

Parámetros de atomización en el Hüttlin Mycrolab:

Tobera de atomización	0,6 mm
Caudal de atomización	26 g/min/kg
Presión de atomización	1,0 bares
Microclima	0,6 bares
Flujo de aire de entrada	20 m ³
Temperatura del aire de entrada	33 - 39 °C
Temperatura del producto	26 - 29 °C
Período de tiempo de desecación posterior en el aparato	10 min a 40 °C
Período de tiempo de atomización	1,5 - 2 h
Desecación durante una noche a la temperatura ambiente (TA)	

Ejemplo A2. Receta con NaOH

Revestimiento de gránulos con EUDRAGIT® L 30 D-55 neutralizado parcialmente con NaOH. Sobre 100 g de gránulos de teofilina, de la entidad Klinge Pharma, con un tamaño de partículas de 0,7 - 1,0 mm, se aplica como revestimiento 30 % de sustancia seca de una dispersión polimérica (un copolímero de metacrilato a base de 50 % en peso de ácido metacrílico y de 50 % en peso de acrilato de etilo) con las siguientes recetas. La cantidad aplicada del contenido seco total es de 33,11 % en peso, referida a la cantidad formulada.

Para la investigación de la liberación de 90 % en peso de la sustancia activa, véase la Tabla 1.

Materiales	(g)
EUDRAGIT® L 30 D-55	100,00
NaOH	1,01
Monoestearato de glicerol	1,50
Polisorbato 80	0,60
Agua desmineralizada	117,62
Suma	220,73

Parámetros de atomización en el Hüttlin Mycrolab:

Tobera de atomización	0,6 mm
Caudal de atomización	27 g/min/kg
Presión de atomización	1,0 bares
Microclima	0,6 bares
Flujo de aire de entrada	20 m ³
Temperatura del aire de entrada	33 - 40 °C
Temperatura del producto	26 - 30 °C
Período de tiempo de desecación posterior en el aparato	10 min a 40 °C
Período de tiempo de atomización	1 - 1,5 h
Desecación durante una noche a la temperatura ambiente T	

Ejemplo A3. Receta sin ninguna neutralización parcial

Revestimiento de gránulos con EUDRAGIT® L 30 D-55 sin ninguna neutralización parcial.

Sobre 100 g de gránulos de teofilina, de la entidad Klinge Pharma, con un tamaño de partículas de 0,7 - 1,0 mm, se aplica como revestimiento 30 % de sustancia seca de una dispersión polimérica (un copolímero de metacrilato a base de 50 % en peso de ácido metacrílico y de 50 % en peso de acrilato de etilo) con las siguientes recetas. La

cantidad aplicada del contenido seco total es de 32,111 % en peso, referida a la cantidad formulada. Para la investigación de la liberación de un 90 % en peso de la sustancia activa, véase la Tabla 1.

Materiales	(g)
EUDRAGIT® L 30 D-55	100,00
Monoestearato de glicerol	1,50
Polisorbato 80	0,60
Agua desmineralizada	136,83
Suma	238,93

5 Parámetros de atomización en el Miniglatt:

	Tobera de atomización	0,5 mm
	Caudal de atomización	1 - 2 g/min
	Presión de atomización	0,8 bares
10	Aire de entrada	0,7 bares
	Temperatura del aire de entrada	35 - 37 °C
	Temperatura del producto	32 - 33 °C
	Período de tiempo de desecación posterior en el aparato	10 min a 40 °C
	Período de tiempo de atomización	aproximadamente 2 - 3 h
15	Desecación durante una noche a	la temperatura ambiente

Parte B) Formas medicamentosas con una capa separadora de tres estratos y eventualmente con unos revestimientos poliméricos neutralizados parcialmente con lisina

20 **Producción de los revestimientos**

Como material de partida para todos los revestimientos se empleó teofilina - en forma de gránulos con un tamaño de 710 - 1.250 µm, de la entidad Klinge Pharm con un contenido de teofilina de 94,13 %.

25 **Ejemplo B1 (comparativo, no conforme al invento)**

Formulación clásica de EUDRAGIT® L 30 D-55:

30 Sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 850 µm, se aplica por atomización una suspensión acuosa de atomización al 15,0 % en cuanto a la sustancia seca en el Hüttlin Mycolab. Composición de la suspensión: 66,7 g de EUDRAGIT® L 30 D-55, 2,0 g de citrato de trietilo, 1,5 g de monoestearato de glicerol, 0,6 g de polisorbato 80. La liberación de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) o respectivamente el contenido residual de sustancia activa después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en un tampón de fosfato de pH 5,8, es:

Período de tiempo	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [µm]	29 - 38	18 - 25	0 - 9
Sustancia activa restante en la formulación [%]	99,5	90,5	78,3

Ejemplo B2 (comparativo, no conforme al invento)

Formulación con EUDRAGIT® L 30 D-55 y parcialmente neutralizada con lisina al 15 %:

40 Sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 850 µm, se aplica por atomización una suspensión acuosa de atomización al 15,0 % en cuanto a la sustancia seca en el Hüttlin Mycolab. Composición de la suspensión: 66,7 g de EUDRAGIT® L 30 D-55, 2,5 g de lisina, 2,0 g de citrato de trietilo, 1,5 g de monoestearato de glicerol, 0,6 g de polisorbato 80. La liberación de sustancia activa o respectivamente el contenido residual de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en un tampón de fosfato de pH 5,8, es:

45

Período de tiempo	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [μm]	18 - 38	19 - 33	9 - 35
Sustancia activa restante en la formulación [%]	93,7	71,0	56,4

Ejemplo B3 (comparativo, no conforme al invento)

- 5 Formulación con EUDRAGIT® L 30 D-55 y HPMC como una capa separadora de un sólo estrato:
A.) 10,0 g de una HPMC (Methocel E 5) disueltos en 132,9 g de agua desmineralizada. Sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 850 μm , se lleva a cabo una aplicación por atomización en el Hüttlin Mycrolab. A continuación, la suspensión de atomización del Ejemplo 1 se aplica por atomización sobre 100 g de los gránulos de A.).
- 10 La liberación de sustancia activa o respectivamente el contenido residual de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en un tampón de fosfato de pH 5,8, es:

Período de tiempo	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [μm]	24 - 35	8 - 15	0
Sustancia activa restante en la formulación [%]	99,4	81,0	36,6

- 15 **Ejemplo B4 (conforme al invento)**
- Formulación con EUDRAGIT® L 30 D-55 y HPMC / ácido cáprico / HPMC como una capa separadora de tres estratos:
- 20 B.) 5,0 g de una HPMC (Methocel E 5) se disuelven en 66,4 g de agua desmineralizada y se aplican por atomización sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 850 μm , en el Hüttlin Mycrolab
C.) 5,0 g de ácido cáprico se disuelven en 61,7 g de etanol absoluto y se aplican por atomización sobre 100,0 g de gránulos procedentes de B.) asimismo en el Hüttlin Mycrolab
D.) 5,0 g de una HPMC (Methocel E 5) se disuelven en 66,4 g de agua desmineralizada y se aplican de nuevo por atomización 100,0 g de gránulos procedentes de C.).
- 25 A continuación, se aplica la suspensión de atomización del Ejemplo 1 sobre 100 g de los gránulos procedentes de D.)
La liberación de sustancia activa o respectivamente el contenido residual de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en un tampón de fosfato, de pH 5,8, es:
- 30

Período de tiempo	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [μm]	34 - 51	4 - 19	0 - 12
Sustancia activa restante en la formulación [%]	99,4	93,6	80,4

Ejemplo B5 (no conforme al invento)

- 35 Formulación con EUDRAGIT® L 30 D-55 neutralizada parcialmente con lisina al 15 % y HPMC en forma de una capa separadora de un sólo estrato:
A.) 10,0 g de una HPMC (Methocel E 5 Premium) se disuelven en 132,9 g de agua desmineralizada y a continuación se aplican por atomización sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 850 μm , en el Hüttlin Mycrolab.
- 40 A continuación, la suspensión de atomización del Ejemplo 2 se aplica sobre 100 g de los gránulos procedentes de A.).

La liberación de sustancia activa o respectivamente el contenido residual de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en un tampón de fosfato, de pH 5,8, es:

Período de tiempo	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [μm]	21 – 42	5 - 20	0 – 18
Sustancia activa restante en la formulación [%]	97,2	43,1	20,9

5

Ejemplo B6 (conforme al invento)

Formulación con EUDRAGIT® L 30 D-55 parcialmente neutralizada con lisina al 15 % y HPMC / ácido cáprico / HPMC como una capa separadora de tres estratos:

10 B.) 5,0 g de una HPMC (Methocel E 5 Premium) se disuelven en 66,4 g de agua desmineralizada y se aplican por atomización sobre 100 g de gránulos de teofilina, con un tamaño de 710 - 1.250 μm , en el Hüttlin Mycrolab

C.) 5,0 g de ácido cáprico se disuelven en 61,7 g de etanol absoluto y se aplican por atomización sobre 100,0 g de los gránulos procedentes de B.) asimismo en el Hüttlin Mycrolab

15 D.) 5,0 g de una HPMC (Methocel E 5 Premium) se disuelven en 66,4 g de agua desmineralizada y se aplican de nuevo por atomización sobre 100 g de gránulos procedentes de C.)

A continuación, la suspensión de atomización del Ejemplo 2 se aplica por atomización sobre 100 g de los gránulos procedentes de D.)

20 La liberación de sustancia activa o respectivamente el contenido residual de sustancia activa de estos gránulos según la USP n° 2 (de Paddle) después de 2 horas en HCl 0,1 N y a continuación en tampón de fosfato, de pH 5,8, es:

	120 min	140 min	145 min
Espesor de capa MW en total después de un tratamiento con un jugo gástrico [μm]	24 - 38	0	0
Sustancia activa restante en la formulación [%]	97,3	81,7	16,6

25

Ensayo de desprendimiento de las películas

En cada caso 250 mg de los gránulos de los Ejemplos B1 - B6 se agitan según la USP n° 2 (de Paddle) durante 2 horas en 700 ml de HCl 0,1 N, a continuación, se ajusta a un pH de 5,8 con una solución de Na_3PO_4 . La toma de muestras de aproximadamente 10 gránulos se efectúa después de 120 min (antes del cambio de tampón), después de 140, 145 o respectivamente 150 min (en un tampón de fosfato de pH 5,8).

30

Los gránulos húmedos se colocan sobre un paño absorbente y se secan a la TA. A continuación, se investigan la superficie y la fractura de los gránulos bajo un microscopio electrónico de barrido (REM) y se determina el espesor de capa restante.

Evaluación del contenido restante de la sustancia activa referido al espesor de capa

	L30 D-55 clásica	L30 D-55 parcialmente neutralizada	HPMC + L30 D-55 clásica	3 estratos + L30 D-55 clásica	HPMC + L30 D-55 parcialmente neutralizada	3 estratos + L30 D-55 parcialmente neutralizada
Ejemplo	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Parcialmente neutralizada con lisina	-	+	-	-	+	+
1 estrato	-	-	+	-	+	-
3 estratos	-	-	-	+	-	+
EUDRAGIT® L 30 D-55 espesor de capa después de 20 min						
Cambio de tampón	+++	+++	++	++	++	+
Sustancia activa restante en la formulación después de 140 min, (20 min después del cambio de tampón) en [%]	90,5	71,0	81,0	93,6	43,1	81,7

+ = ninguna capa de EUDRAGIT® L 30 D-55 (desde 0 hasta menor que 5 µm)

5 ++ = una delgada capa de EUDRAGIT® L 30 D-55 (a partir de 5 hasta aproximadamente 20 µm)

+++ = una gruesa capa de EUDRAGIT® L 30 D-55 (desde mayor que 20 hasta aproximadamente 45 µm)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma medicamentosa, que contiene un núcleo con un contenido de una sustancia activa y que está envuelto con una capa de revestimiento a base de un copolímero de (met)acrilato resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal, encontrándose entre el núcleo y la capa de revestimiento una capa separadora, que contiene un polímero soluble en agua, que forma películas, caracterizada por que la capa separadora se realiza en forma de tres estratos, estando presente un estrato interno con una sustancia repelente del agua y encerrando dos estratos del polímero soluble en agua, que forma películas, a este estrato con la sustancia repelente del agua.
- 10 2. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el polímero soluble en agua, que forma películas, comprende unos derivados no iónicos de celulosas, tales como una hidroxipropil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa, así como una carboximetil-celulosa de sodio, unos polisacáridos, tales como un almidón, una amilosa, un alginato, una pectina, un xantano así como unas gelatinas, unos poli(etilenglicoles) y/o una poli(vinil-pirrolidona).
- 15 3. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que la sustancia repelente del agua es un alcohol graso de C_8 a C_{24} , un éster de alcoholes grasos de C_8 a C_{24} con ácidos orgánicos, un ácido graso de C_8 a C_{24} , tal como p.ej. ácido esteárico o ácido cáprico, un éster de ácidos grasos de C_8 a C_{24} con unos alcoholes o polialcoholes, tales como p.ej. monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol.
- 20 4. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizada por que el revestimiento polimérico resistente al jugo gástrico y soluble en el jugo intestinal, es un copolímero de (met)acrilato aniónico, que se compone de unas unidades polimerizadas por radicales a base de 25 a 95 % en peso de ésteres alquílicos de C_1 - C_4 del ácido acrílico o metacrílico y de 5 a 75 % en peso de unos monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico.
- 25 5. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada por que el copolímero de (met)acrilato aniónico del revestimiento es neutralizado en suma en su totalidad o en porciones por medio de una base.
- 30 6. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada por que como base está contenida una base catiónica orgánica, con un peso molecular situado por encima de 150, o lisina.
- 35 7. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada por que como base se contienen histidina, arginina, una poli(histidina), una poli(arginina), una poli(lisina), un fosfolípido, tal como fosfatidilcolina, un ribonucleósido o un desoxirribonucleósido, una base compuesta por unas sustancias auxiliares catiónicas tensioactivas, o unos agentes emulsionantes.
- 40 8. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, caracterizada por que el revestimiento polimérico contiene lisina y/o arginina en combinación con 5 hasta 25 % en peso de un agente plastificante referido al polímero.
- 45 9. Forma medicamentosa de acuerdo con las reivindicaciones 6 hasta 8, caracterizada por que el revestimiento polimérico contiene lisina y/o arginina en una concentración de 10 a 30 % en peso, referida al polímero.
- 50 10. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizada por que el núcleo contiene una sustancia activa y una sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa.
- 55 11. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que la sustancia activa es un péptido, una proteína, un ácido nucleico o un polisacárido o un derivado de las mencionadas clases de sustancias.
- 60 12. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, caracterizada por que la sustancia asociada con la sustancia activa, que favorece la administración de la sustancia activa, es un agente favorecedor de la penetración y/o o un polímero mucoadhesivo y/o una sustancia, que inhibe la degradación enzimática de la sustancia activa por medio de unas enzimas que se presentan en el tracto digestivo, o un agente inhibidor de la bomba de eflujo (un inhibidor de Pgp).
13. Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12 de un modo en sí conocido mediante unos procedimientos usuales farmacéuticamente, tales como los de compresión directa, compresión de granulados secos, húmedos o sinterizados, extrusión y subsiguiente redondeo, granulación en húmedo o en seco o granulación directa o mediante aglutinación de polvos (extensión de polvos en capas, en inglés "Powder layering"), mediante aplicación por atomización de unas suspensiones o soluciones sobre unas esferas exentas de sustancias activas o respectivamente unos núcleos neutros (en francés "nonpareilles") o sobre unas partículas que contienen una sustancia activa, y mediante

aplicación del revestimiento polimérico por medio del procedimiento de atomización o mediante una granulación en capa turbulenta.

- 5 14. Utilización de una forma medicamentosa con una capa separadora de tres estratos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12 para la formulación de unas formas medicamentosas para sustancias activas a base de proteínas, péptidos, ácidos nucleicos o polisacáridos o de derivados de éstas/os.