

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 023**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09781275 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2459219**

54 Título: **Medio carbonatado acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato**

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;  
DAMM, MICHAEL y  
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 442 023 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**

Medio carbonatado acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato.

**5 Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de disoluciones o dispersiones acuosas que contienen polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato a utilizar en formulaciones farmacéuticas, nutracéuticas o cosméticas.

**10 Antecedentes técnicos**

El polímero o copolímeros de amino(met)acrilato son bien conocidos para utilizar, por ejemplo como agentes de revestimiento o aglutinantes en el sector de farmacia (documento US 4.705.695).

15 Polímero o copolímeros de amino(met)acrilato pueden estar compuestos, por ejemplo, por unidades polimerizadas de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo. EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® EPO son ejemplos de este tipo de polímeros o copolímeros que están constituidas por unidades polimerizadas de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

20 Estos tipos de polímeros son solubles en disolventes orgánicos, pero insolubles en agua pura o desmineralizada. Polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato son solubles en medios tamponados acuosos por debajo de pH 5,0, pero insolubles a valores de pH superiores. Así, polímero o copolímeros de amino(met)acrilato se utilizan a menudo para el revestimiento de composiciones farmacéuticas para conseguir un efecto enmascarador del sabor en la boca en combinación con una liberación rápida del ingrediente activo en el estómago. Polímero o copolímeros de amino(met)acrilato también pueden mostrar efectos positivos sobre la estabilidad al almacenamiento de composiciones farmacéuticas debido a la prevención de la absorción de humedad.

25 El revestimiento con polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato puede aplicarse fácilmente a partir de disoluciones orgánicas mediante aplicaciones de pulverización. Sin embargo, actualmente las disoluciones orgánicas se evitan cada vez más debido a consideraciones medioambientales y de salud generales. Por lo tanto, se prefieren habitualmente dispersiones acuosas de disoluciones de revestimiento frente a disoluciones orgánicas.

30 En el caso de polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato se pueden producir dispersiones acuosas estables mediante neutralización parcial de los grupos amino en el polímero o copolímeros mediante la adición de ácidos (documento US 4.705.695). Sin embargo, la adición de ácidos puros tales como HCl, por ejemplo, puede disminuir la capacidad enmascaradora del sabor o los efectos positivos sobre la estabilidad al almacenamiento. A veces, el uso en formas de polvo y la adición de determinados emulsionantes o ácidos orgánicos grasos o alcoholes puede ayudar a superar estos problemas.

35 El documento WO02067906A1 (US20030064036A1) describe, por ejemplo, un agente de revestimiento y aglutinante con una estabilidad al almacenamiento mejorada, que consiste esencialmente en

- 40
- 45 (a) un polímero o copolímero que consiste en ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico, polimerizados en los radicales, y otros monómeros de (met)acrilato de alquilo que comprenden grupos amino terciarios funcionales, estando el polímero o copolímero en forma de un polvo con un tamaño de partícula medio de 1-40 µm,
  - (b) 3-15% en peso, basado en (a), de un emulsionante con un valor HLB de al menos 14,
  - 50 (c) 5-50% en peso, basado en (a), de un ácido monocarboxílico C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> o un compuesto de hidroxilo C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>.

Uno de los efectos beneficiosos de la invención es el enmascaramiento eficaz del sabor y que se reduce la permeabilidad al vapor. Tiempos de tratamiento de la dispersión de los ejemplos de la invención son de alrededor de 3 a 6 horas. Sin embargo, a veces, el uso de polímero o copolímeros de amino(met)acrilato en forma de polvo puede provocar problemas con el polvo fino. Existe también una tendencia general a evitar la adición al menos de grandes cantidades de excipientes.

**Problema y solución**

60 Era un objeto de la presente invención proporcionar formas acuosas estables de polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato que eviten los problemas tal como se han comentado antes.

El problema se resuelve por un medio acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que no es soluble en agua desmineralizada, caracterizado por que el medio tiene un contenido de la fase acuosa de al menos 60% en peso y un contenido de sólidos de hasta 40% en peso que comprenden el polímero o copolímero de amino(met)acrilato, en que la fase acuosa está cargada por una cantidad suficiente de dióxido de carbono que consigue que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato esté presente en forma de soluto en el medio.

Sorprendentemente, se encontró que se puede utilizar un medio acuoso carbonatado con dióxido de carbono para obtener una disolución o una dispersión de un polímero o copolímero de amino(met)acrilato. Se ha demostrado que los grupos amino son al menos parcialmente neutralizados por el ácido carbónico/hidrógeno-carbonato disuelto en la fase acuosa y, así, el polímero o copolímero de amino(met)acrilato queda al menos dispersado, parcialmente disuelto o incluso completamente disuelto o algo intermedio entre estos estados.

Este comportamiento ha sido reconocido por el análisis de espectroscopía Raman que reveló la presencia de grupos amino protonados del polímero en la disolución carbonatada de polímero de amino(met)acrilato (desaparición de la señal a 1392 y 1406  $\text{cm}^{-1}$  y aparición de un amplio pico de absorción a 1396  $\text{cm}^{-1}$ ).

El polímero o copolímero de amino(met)acrilato de la invención que contiene medio acuoso carbonatado se puede manipular fácilmente de una manera similar a disoluciones de disolventes orgánicos. Sin embargo, en este caso no se separa el disolvente orgánico, sino el agua carbonatada. Esto significa que un revestimiento secado, preparado a partir de la dispersión o disolución de la invención, consistirá más o menos en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato puro, dado que el dióxido de carbono se separa con el vapor. Esta es una ventaja sorprendente con respecto a las dispersiones acuosas conocidas del estado de la técnica, en que los ácidos u otros excipientes permanecen siempre con el polímero o copolímero de amino(met)acrilato secado. Existe un equilibrio de interacción entre el polímero o copolímero de amino(met)acrilato y el dióxido de carbono que permanece en un intervalo estable durante un período de tiempo largo, por ejemplo durante al menos 6 meses o más.

#### Detalles de la invención

La invención se refiere a un medio acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato, que no es soluble en agua desmineralizada.

#### Fase acuosa / Contenido en agua / Contenido en sólidos

Fase acuosa en el sentido de la invención debe significar una fase líquida que contiene al menos predominantemente, esencialmente o casi o exactamente 100% de agua. Es posible sustituir determinadas cantidades del agua por fluidos solubles en agua tales como etanol, acetona o isopropanol. Esto puede ser ventajoso para los fines de prevenir un crecimiento microbiano o con el fin de mejorar las propiedades de la disolución (p. ej. nebulización) o las propiedades del producto final. En el sentido de esta invención, la fase acuosa puede contener una cantidad de fluidos solubles en agua o miscibles con agua que no sea mayor que 40% (peso/peso), más preferiblemente no mayor que 30% (p/p), lo más preferiblemente no mayor que 20% (p/p). En cualquier caso, la disolución resultante no debería presentar propiedades inflamables. En la fase acuosa, agua y fluidos solubles en agua se completan hasta 100%. De modo más preferido, la fase acuosa consiste en 100% de agua.

El medio puede tener un contenido de una fase acuosa de al menos 60%, al menos 70, al menos 80 o al menos 90%, y un contenido en sólidos de hasta 40, hasta 30, hasta 20 o hasta 10% en peso. El contenido en sólidos puede ser idéntico al contenido del polímero o copolímero de amino(met)acrilato. Sin embargo, el contenido en sólidos también puede comprender el polímero o copolímero de amino(met)acrilato y excipientes adicionales. Excipientes líquidos y no evaporantes con un punto de ebullición por encima de 100°C deben considerarse como pertenecientes a la fase sólida. La fase acuosa y los sólidos se añaden habitual o esencialmente hasta 100%. La presencia de dióxido de carbono/ácido carbónico en el medio o en la fase acuosa puede desecharse en el cálculo.

#### Viscosidad

El medio acuoso de la invención se puede caracterizar por que la viscosidad del medio es 5 a 150, preferiblemente 5 a 40, lo más preferiblemente de 8 a 15 mPa·s. En este intervalo de viscosidades, el medio acuoso de la invención se puede utilizar muy bien para revestimientos de pulverización o como disolución o dispersión aglutinante. Menos preferido, pero también posible, especialmente cuando la disolución vaya a ser utilizada como un agente aglutinante, la viscosidad puede ser mucho mayor, por ejemplo superior a 150 hasta 10.000 mPa·s. La viscosidad se puede determinar de acuerdo con la norma ISO 3219: 1993 – Plásticos-Polímeros/Resinas en el estado líquido o como emulsiones o dispersiones – Determinación de la viscosidad utilizando un viscosímetro rotatorio con una velocidad de cizalladura definida.

**Contenido en dióxido de carbono / valores del pH**

5 La fase acuosa está cargada por una cantidad suficiente de dióxido de carbono que hace que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelva soluble o respectivamente esté presente en forma de soluto en el medio, debido a la interacción entre el dióxido de carbono/ácido carbónico/hidrógeno-carbonato en la fase acuosa y los grupos amino del polímero o copolímero. Suficiente debe significar ya suficiente o más.

10 La cantidad de dióxido de carbono que se ha de cargar para hacer que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelva soluble en la fase acuosa y la ventana del pH en la que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato permanezca estable en el estado de soluto, depende del polímero o copolímero de amino(met)acrilato propiamente dicho. Factores que afectan a las propiedades de solubilidad pueden ser principalmente la concentración del polímero o copolímero y su composición de monómeros global, especialmente las cantidades de monómeros con grupos amino. Otros factores tales como, por ejemplo, el peso molecular, también pueden tener influencia sobre la solubilidad. Sin embargo, con el conocimiento de la presente invención, una persona experta puede fácilmente adaptar cantidades adecuadas de dióxido de carbono que han de ser cargadas en la fase acuosa para hacer que diferentes polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato se vuelvan solubles y poder encontrar ventanas de pH adecuadas en las que el determinado polímero o copolímero de amino(met)acrilato permanezca estable en el estado de soluto sobre la base del equilibrio descrito seguidamente:

20



25 La constante de equilibrio de hidratación a 25°C es  $K_h = 1,70 \times 10^{-3}$ ; por lo tanto, la mayoría del dióxido de carbono no se convierte en ácido carbónico y permanece en forma de moléculas de  $\text{CO}_2$ . En ausencia de un catalizador, el equilibrio se alcanza bastante lentamente. Las constantes de velocidad son  $0,039 \text{ s}^{-1}$  para la reacción directa ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ ) y de  $23 \text{ s}^{-1}$  para la reacción inversa ( $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ). El ácido carbónico se utiliza en la producción de sosa (tal como agua con gas), etc.

30 A una temperatura dada, la composición de una disolución de ácido carbónico pura (o de una disolución de  $\text{CO}_2$  pura) se determina por completo por la presión parcial de dióxido de carbono por encima de la disolución. Para calcular esta composición, se han de tener en cuenta los equilibrios anteriores entre las tres diferentes formas carbonato ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{CO}_3^{2-}$ ) así como el equilibrio de hidratación entre  $\text{CO}_2$  disuelto y  $\text{H}_2\text{CO}_3$  con la constante  $K_h = [\text{H}_2\text{CO}_3] / [\text{CO}_2]$  (véase antes) y el siguiente equilibrio entre el  $\text{CO}_2$  disuelto y el  $\text{CO}_2$  gaseoso por encima de la disolución:

35



40 Las ecuaciones de equilibrio correspondientes junto con la relación y la condición de neutralidad dan como resultado seis ecuaciones para seis incógnitas  $[\text{CO}_2]$ ,  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ ,  $[\text{H}^+]$ ,  $[\text{OH}^-]$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$  y  $[\text{CO}_3^{2-}]$ , demostrando que la composición de la disolución está totalmente determinada. La ecuación obtenida para  $[\text{H}^+]$  es cúbica, cuya solución numérica proporciona los siguientes valores para el pH y las diferentes concentraciones de especies:

Presión parcial de $\text{CO}_2$ [atm]	pH	$[\text{CO}_2]$ (mol/L)	$[\text{H}_2\text{CO}_3]$ (mol/L)	$[\text{HCO}_3^-]$ (mol/L)	$[\text{CO}_3^{2-}]$ (mol/L)
$10^{-8}$	7,00	$3,36 \times 10^{-10}$	$5,71 \times 10^{-13}$	$1,42 \times 10^{-9}$	$7,90 \times 10^{-13}$
$10^{-6}$	6,81	$3,36 \times 10^{-8}$	$5,71 \times 10^{-11}$	$9,16 \times 10^{-8}$	$3,30 \times 10^{-11}$
$10^{-4}$	5,92	$3,36 \times 10^{-6}$	$5,71 \times 10^{-9}$	$1,19 \times 10^{-6}$	$5,57 \times 10^{-11}$
<b><math>3,5 \times 10^{-4}</math></b>	<b>5,65</b>	<b><math>1,18 \times 10^{-5}</math></b>	<b><math>2,00 \times 10^{-8}</math></b>	<b><math>2,23 \times 10^{-6}</math></b>	<b><math>5,60 \times 10^{-11}</math></b>
$10^{-3}$	5,42	$3,36 \times 10^{-5}$	$5,71 \times 10^{-8}$	$3,78 \times 10^{-6}$	$5,61 \times 10^{-11}$
$10^{-2}$	4,92	$3,36 \times 10^{-4}$	$5,71 \times 10^{-7}$	$1,19 \times 10^{-5}$	$5,61 \times 10^{-11}$
$10^{-1}$	4,42	$3,36 \times 10^{-3}$	$5,71 \times 10^{-6}$	$3,78 \times 10^{-5}$	$5,61 \times 10^{-11}$
1	3,92	$3,36 \times 10^{-2}$	$5,71 \times 10^{-5}$	$1,20 \times 10^{-4}$	$5,61 \times 10^{-11}$
<b>2,5</b>	<b>3,72</b>	<b><math>8,40 \times 10^{-2}</math></b>	<b><math>1,43 \times 10^{-4}</math></b>	<b><math>1,89 \times 10^{-4}</math></b>	<b><math>5,61 \times 10^{-11}</math></b>
10	3,42	0,336	$5,71 \times 10^{-4}$	$3,78 \times 10^{-4}$	$5,61 \times 10^{-11}$

- 45 Los autores de la invención observan que en el intervalo total de presiones, el pH es siempre ampliamente menor que  $\text{p}K_{a2}$ , de modo que la concentración de  $\text{CO}_3^{2-}$  es siempre despreciable con respecto a la concentración de  $\text{HCO}_3^-$ . De hecho,  $\text{CO}_3^{2-}$  no juega papel cuantitativo alguno en el presente cálculo (véase la observación de más adelante).
- Para la convergencia, el pH es próximo al del agua pura (pH = 7) y el carbono disuelto está esencialmente

en la forma de  $\text{HCO}_3^-$ .

- Para condiciones atmosféricas normales, los autores de la invención obtuvieron una disolución ligeramente ácida ( $\text{pH} = 5,7$ ), y el carbono disuelto está ahora esencialmente en forma de  $\text{CO}_2$ . Partiendo de esta presión,  $[\text{OH}^-]$  se convierte también en despreciable, de modo que la parte ionizada de la disolución es ahora una mezcla equimolar de  $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$ .
- Para una presión de  $\text{CO}_2$  típica a la de las botellas de bebida con gas (aprox. 2,5 atm), los autores de la invención obtuvieron un medio relativamente ácido ( $\text{pH} = 3,7$ ) con una elevada concentración de  $\text{CO}_2$  disuelto. Estas características contribuyen al sabor amargo y de gas de estas bebidas.

Entre 2,5 y 10 atm, el pH atraviesa el valor  $\text{pKa}_1$  (3,60) dando una concentración de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dominante (con respecto a  $\text{HCO}_3^-$ ) a altas presiones.

Una cantidad suficiente de dióxido de carbono que hace que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelva soluble o, respectivamente, esté presente en forma de soluto en el medio, se puede definir como que es al menos suficiente para convertir el polímero o copolímero de amino(met)acrilato cuando está presente en agua desde el estado disperso a un estado de solubilidad. Como norma general, un medio acuoso que haya sido cargado con dióxido de carbono a  $25^\circ\text{C}$  bajo condiciones de presión normales (1 bar), contiene una cantidad suficiente de ácido carbónico para hacer soluble al polímero dispersado. El estado de solubilidad se alcanza cuando la dispersión turbia se vuelve transparente y estable dentro del intervalo de  $\text{pH}$  5,5 y  $\text{pH}$  8,0, de  $\text{pH}$  6,0 y  $\text{pH}$  7,5, de  $\text{pH}$  6,7 y  $\text{pH}$  7,4, de  $\text{pH}$  6,8 y  $\text{pH}$  7,3 a la temperatura ambiente (aprox.  $25^\circ\text{C}$ ) y presión normal (1 bar).

Como norma general, agua desmineralizada que haya sido cargada con dióxido de carbono a  $25^\circ\text{C}$  bajo condiciones de presión normales, contiene una cantidad suficiente de ácido carboxílico cuando su  $\text{pH}$  oscila entre 4,0 y 5,5. En este estado, el agua debería estar suficientemente cargada con dióxido de carbono para convertir al menos 25% en peso de un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que está constituido por unidades polimerizadas de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E) para hacerse soluble, cuando el copolímero se disuelve en el agua.

Bajo presión, por ejemplo de 2 a 10 bar, incluso más dióxido de carbono puede ser cargado en el agua, de modo que se pueden alcanzar valores de  $\text{pH}$  en torno a  $\text{pH}$  3,5. En este estado, incluso cantidades mayores de hasta 40% de un polímero o copolímero de amino(met)acrilato pueden convertirse en soluto en el agua.

Cuando el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se agita en el agua cargada y se convierte en soluto, el  $\text{pH}$  aumenta y puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 5,5 a 8,0.

Una cantidad suficiente de dióxido de carbono en el agua puede estar presente, por ejemplo, cuando un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que está constituido por unidades polimerizadas de 20-30% en peso de metacrilato de metilo, 20-30% en peso de metacrilato de butilo y 60-40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (tipo EUDRAGIT® E), preferiblemente un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que está constituido por unidades polimerizadas de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E) cuando está presente en una cantidad de 12 a 22, preferiblemente 15% en peso en el medio, y el medio es transparente de  $\text{pH}$  6,7 a 7,3, preferiblemente de  $\text{pH}$  6,8 a 7,2.

Cuando la cantidad de dióxido de carbono en el agua disminuye hasta un valor crítico por parte de la emisión creciente de dióxido de carbono al aire circundante, se supone que la cantidad de grupos amino neutralizados en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelve demasiado baja para mantener al polímero o copolímero de amino(met)acrilato en disolución. Esto se puede observar y caracterizar indirectamente mediante un incremento del  $\text{pH}$  del medio a lo largo de un valor crítico. En un caso específico, el intervalo de  $\text{pH}$  crítico del medio puede oscilar entre  $\text{pH}$  7,2 y 7,3. Cuando el  $\text{pH}$  del medio supera estos valores, el medio se vuelve más y más turbio y el polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelve insoluble y precipita.

### **Polímero o copolímero de amino(met)acrilato**

El medio acuoso carbonatado puede contener hasta 40%, hasta 30%, hasta 25% en peso de un polímero o copolímero de amino(met)acrilato. Desde un enfoque práctico, es bastante adecuado trabajar con un contenido en polímero o copolímero de 12 a 22% en peso, especialmente para el revestimiento por pulverización.

El polímero o copolímero de amino(met)acrilato es preferiblemente un copolímero compuesto por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de

alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

5 Medio acuoso carbonatado comprende preferiblemente o contiene esencialmente o contiene un copolímero de amino(met)acrilato que está compuesto por unidades polimerizadas de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo.

10 Medio acuoso carbonatado comprende preferiblemente o contiene esencialmente o contiene un copolímero de amino(met)acrilato que está compuesto por unidades polimerizadas de 20-30% en peso de metacrilato de metilo, 20-30% en peso de metacrilato de butilo y 60-40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

### Copolímero de amino(met)acrilato

15 El componente copolímero (a) puede ser un denominado "copolímero de amino-metacrilato" (USP/NF)", "copolímero de metacrilato butilado básico (Ph. Eur)" o "copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (JPE)" que son del tipo EUDRAGIT® E.

20 El polímero o copolímero de amino(met)acrilato es preferiblemente un copolímero del tipo EUDRAGIT® E. Copolímeros de (met)acrilato adecuados se conocen, por ejemplo, a partir del documento EP 0 058 765 B1.

El copolímero de amino(met)acrilato puede estar compuesto, por ejemplo, por 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, polimerizados en los radicales libres, de ácido acrílico o ácido metacrílico, y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

25 Monómeros adecuados con grupos amino terciarios funcionales se detallan en el documento US 4 705 695, columna 3, línea 64 a columna 4, línea 13. Debe hacerse mención, en particular, a acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencenilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de (dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de dietilaminoetilo. Se da particular preferencia a metacrilato de dimetilaminoetilo.

35 El contenido de los monómeros con grupos amino terciarios en el copolímero puede oscilar ventajosamente entre 20 y 70% en peso, de preferencia entre 40 y 60% en peso. La proporción de los ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico es 70-30% en peso. Debe hacerse mención a metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Un copolímero de amino(met)acrilato adecuado puede estar polimerizado, por ejemplo, por 20-30% en peso de metacrilato de metilo, 20-30% en peso de metacrilato de butilo y 60-40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

40 Un copolímero de amino(met)acrilato comercial específicamente adecuado está, por ejemplo, formado a partir de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 o EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). EUDRAGIT® E100 y EUDRAGIT® EPO son solubles en agua por debajo de aprox. pH 5,0 y, así, son también solubles en los jugos gástricos.

### Excipientes

45 El medio puede contener agua, dióxido de carbono (dióxido de carbono/ácido carbónico/hidrógeno-carbonato) y el polímero o copolímero de amino(met)acrilato solo o puede contener excipientes adicionales que habitualmente se utilizan en el sector de farmacia o de nutracéuticos o cosméticos. Estos tipos de excipientes son bien conocidos por una persona experta, pero no son críticos para la invención.

50 Es evidente por sí mismo que deberían excluirse excipientes que interactuaran químicamente con el polímero o copolímero de amino(met)acrilato debido a su naturaleza química o debido a su concentración y que, así, impedirían la solubilidad del polímero o copolímero de amino(met)acrilato. Interacciones químicas indeseadas de este tipo podrían impedir, adicionalmente, el enmascaramiento del sabor o el efecto de prevención de la humedad.

55 Naturalmente un polímero o copolímero de amino(met)acrilato no es un excipiente en el sentido de la invención. Naturalmente, el dióxido de carbono no es un excipiente en sentido de la invención. Sin embargo, polímeros o copolímeros que no son polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato se pueden utilizar como excipientes, en tanto que no sean críticos para la invención en el sentido arriba comentado. Se pueden excluir polímeros aniónicos o copolímeros de amino(met)acrilato aniónicos que interactuarían con los polímeros o copolímeros de amino(met)acrilato.

El medio acuoso carbonatado se caracteriza por que pueden estar contenidos excipientes que habitualmente se

utilizan en farmacia, productos nutracéuticos o cosméticos.

Preferiblemente, los excipientes se seleccionan de las clases de antioxidantes, abrillantadores, agentes saboreantes, auxiliares de flujo, fragancias, deslizantes (agentes de liberación), agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.

La expresión excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos es bien conocida para la persona experta. Muchos excipientes son habitualmente utilizados en farmacia, pero también en el campo de los productos nutracéuticos o cosméticos, ocasionalmente también se les alude como aditivos habituales. Naturalmente, siempre es necesario que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y utilizables, en particular, en alimentos o en medicamentos sin el riesgo para los consumidores o pacientes.

A pesar de que los requisitos son habitualmente mayores en el campo farmacéutico, existe un amplio solapamiento de excipientes utilizados para fines farmacéuticos y los utilizados para fines nutracéuticos o cosméticos. Habitualmente, todos los excipientes farmacéuticos pueden utilizarse para fines nutracéuticos o cosméticos, y al menos un gran número de excipientes nutracéuticos son admitidos para ser utilizados asimismo para fines farmacéuticos. Los excipientes pueden ser añadidos a la formulación de la invención, preferiblemente durante la producción de los gránulos o la mezclado de los polvos.

Excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos pueden estar contenidos por razones prácticas, por ejemplo para evitar la pegajosidad o para añadir color. Sin embargo, estos excipientes no contribuyen habitualmente ni muestran ningún o casi ningún efecto sobre la propia invención según se reivindica aquí. Se pueden utilizar como adyuvantes del tratamiento y pretenden asegurar un proceso de preparación fiable y reproducible así como una buena estabilidad al almacenamiento a largo plazo, o pueden conseguir propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Se añaden a las formulaciones de polímeros antes del tratamiento y pueden influir sobre la permeabilidad de los revestimientos. Esta propiedad puede utilizarse, si es necesario, como un parámetro de control adicional. Naturalmente, todos los tipos de excipientes utilizados han de ser naturalmente toxicológicamente seguros para ser utilizados en cosméticos, productos nutracéuticos o farmacéuticos sin el riesgo para los consumidores o pacientes.

#### **Deslizantes/Agentes de liberación:**

Agentes de liberación tienen habitualmente propiedades lipofílicas y habitualmente se añaden a suspensiones de pulverización. Evitan la aglomeración de los núcleos durante la formación de la película. Preferiblemente, se utilizan talco, estearato de Mg o Ca, sílice molida, sílice fusionada, caolín o emulsionantes no iónicos con un valor HLB entre 3 y 8. Se prefiere monoesterato de glicerol (GMS). Si el excipiente es un deslizante, éste puede estar contenido en una concentración de 1 a 100, preferiblemente 5 a 15% en peso, basada en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato.

#### **Pigmentos:**

Sólo raramente, el pigmento añadido está en forma soluble. Por norma, pigmentos de óxido de aluminio u óxido de hierro se utilizan en forma dispersada. El dióxido de titanio se utiliza como un pigmento blanqueante. Si el excipiente es un pigmento, éste puede estar contenido a una concentración de hasta 200% en peso, basada en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato.

#### **Plastificantes**

Los plastificantes consiguen, a través de la interacción física con los polímeros de la mezcla de polímeros, una reducción en la temperatura de transición vítrea y fomentan la formación de una película, dependiendo de la cantidad añadida. Sustancias adecuadas tienen habitualmente un peso molecular entre 100 y 20.000 y comprenden uno o más grupos hidrofílicos en la molécula, p. ej. grupos hidroxilo, éster o amino.

Ejemplos de plastificantes adecuados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12.000. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC), citrato de acetil-trietilo (ATEC), sebacato de dietilo y sebacato de dibutilo (DBS). Debe hacerse mención adicionalmente a ésteres que son habitualmente líquidos a temperatura ambiente tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Preferiblemente, se utilizan ésteres del ácido cítrico y del ácido sebácico. La adición de ácido monocarboxílico C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, especialmente ácido esteárico, a una concentración de 5 a 25, preferiblemente 5 a 15% en peso, basada en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato, parece disminuir la permeabilidad al vapor de agua.

La adición de los plastificantes a la formulación se puede llevar a cabo de una manera conocida, directamente, en disolución acuosa o después de un pre-tratamiento térmico de la mezcla. También es posible emplear mezclas de plastificantes. Si el excipiente es un plastificante, éste puede estar contenido en una concentración de hasta 50, preferiblemente de 2 a 25% en peso, basado en el polímero o copolímero de amino(met)acrilato.

Lo más preferiblemente, están contenidos citrato de trietilo, sebacato de dibutilo y/o ácido esteárico.

Plastificantes tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo pueden estar contenidos en cantidades que son comparativamente bajas de 0,5 a 10 ó 1 a 5% en peso.

### Almacenamiento

Para evitar el riesgo de que el soluto polímero o copolímero de amino(met)acrilato se vuelva insoluble de nuevo y precipite, debería evitarse la emisión o desaparición de dióxido de carbono a partir del medio acuoso. Así, el medio acuoso carbonatado puede almacenarse preferiblemente en recipientes abiertos o cerrados bajo una atmósfera de dióxido de carbono. Recipientes preferidos están hechos de materiales poliméricos o metales para evitar la difusión o fuga de dióxido de carbono. Recipientes preferidos están hechos de polietileno, polipropileno o poli(tereftalato de etileno). En este tipo de recipientes, el medio acuoso de la invención se puede almacenar en forma estable sin precipitación del polímero o copolímero de amino(met)acrilato, hasta durante varios meses o incluso más. Una vez que se ha abierto un recipiente, el medio contenido puede utilizarse habitualmente en forma estable durante procesos de revestimiento o unión adicionales durante al menos varias horas. Si un resto del medio permanece en el recipiente, se recomienda añadir gas dióxido de carbono antes de cerrar y almacenar de nuevo.

### Procedimiento

La invención describe un procedimiento para preparar un medio acuoso carbonatado, cargando una fase acuosa con ácido carbónico y disolviendo en ella un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que no es soluble en agua pura, pero que es soluble en agua cargada con ácido carbónico.

El procedimiento se puede caracterizar por que la fase acuosa se carga con ácido carbónico hasta el punto de saturación, poniendo en contacto ácido carbónico en forma gaseosa con el agua a condiciones de presión normales o bajo una presión de hasta 10, preferiblemente de 2 a 8 bar. Temperaturas de tratamiento adecuadas pueden estar en el intervalo de 10 a 60°C.

El procedimiento se puede caracterizar por que la fase acuosa se carga con ácido carbónico hasta el punto de saturación, poniendo en contacto ácido carbónico en forma gaseosa con la fase acuosa en un reactor de presión bajo una presión de 100 a 1000 mbar, disminuyendo la presión hasta condiciones normales y subsiguientemente disolviendo el polímero o copolímero de amino(met)acrilato en la fase acuosa carbonatada bajo agitación hasta que se disuelva por completo el polímero o copolímero.

### Uso / Aplicaciones

La invención describe el uso del medio acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato en calidad de una disolución de revestimiento o aglutinante para el revestimiento por pulverización o la unión de composiciones farmacéuticas, preferiblemente composiciones farmacéuticas con contenido en un ingrediente activo, en forma de nódulos, gránulos, mini-comprimidos, comprimidos o cápsulas, o composiciones nutracéuticas o composiciones cosméticas. El uso como una composición de revestimiento debe incluir el uso de un sub-revestimiento o un revestimiento superior en combinación con otros revestimientos.

### Productos nutracéuticos

Los productos nutracéuticos se pueden definir como extractos de alimentos los cuales reivindican tener efectos médicos sobre la salud humana. El producto nutracéutico está contenido habitualmente en un formato médico tal como una cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de productos nutracéuticos son resveratrol procedente de productos con pepitas en calidad de un antioxidante, productos de fibras dietéticos solubles, tales como la cáscara de semilla de Psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) en calidad de un conservante contra el cáncer y soja o clavo (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de productos nutracéuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico procedente de la semilla del lino, beta-caroteno procedente de pétalos de tagetes o antocianinas procedentes de drupas. A veces, la expresión productos nutracéuticos se utiliza como sinónimo de nutracéuticos.

## Cosméticos

Los cosméticos son sustancias utilizadas para reforzar o proteger el aspecto o el olor del cuerpo humano. Ingredientes activos cosméticos típicos pueden comprender vitaminas, productos fitoquímicos, enzimas, antioxidantes y aceites esenciales. Los cosméticos pueden incluir cremas para el cuidado de la piel, lociones, polvos, perfumes, barras de labios, abrillantadores de las uñas de los dedos de la mano y del pie, maquillaje para los ojos y facial, ondas permanentes, lentes de contacto de color, colores del cabello, sprays y geles para el cabello, desodorantes, productos para el bebé, aceites de baño, aceites de burbujas, sales de baño, mantecas y muchos otros tipos de productos. Su uso está muy difundido, especialmente entre las mujeres, pero también por los hombres. Un subconjunto de cosméticos es el denominado "maquillaje" que se refiere principalmente a productos de color destinados a alterar el aspecto del usuario. Muchos fabricantes distinguen entre cosméticos decorativos y cosméticos para el cuidado. El término cosméticos debe incluir formas aplicadas tópicamente tales como los denominados productos cosmocéuticos así como formas ingeridas por vía oral tales como los denominados productos nutricosméticos.

## Ejemplos

Copolímeros utilizados: EUDRAGIT® E y EUDRAGIT® E PO

EUDRAGIT® E es un copolímero constituido por 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo, EUDRAGIT® E está en forma de granulado. EUDRAGIT® E PO está en una forma de polvo.

Ejemplo 1 (E1): Fabricación a pequeña escala de laboratorio de una disolución carbonatada de EUDRAGIT® E en condiciones normales

En un vaso de precipitados de PE de 1 litro se vertieron 465 g de agua. Después se disolvieron 15 g de TEC en el agua a 1000 rpm, utilizando un agitador convencional con placa disolvedora (diámetro: 5 cm). 75 g de gránulos de EUDRAGIT® E 100 (1-3 mm de diámetro) se dispersaron durante 5 min a 22.000 rpm utilizando una Ultra Turrax. Después se añadieron 3,5 g de dispersión de simeticona (al 5%) y finalmente agua hasta 600 g. Bajo agitación a 500 rpm utilizando el agitador convencional con placa disolvedora, la dispersión se carbonizó durante 24 h por encima del líquido en condiciones normales, temperatura (25°C) y presión (1013 mbar). Se obtuvo una disolución débilmente turbia. La viscosidad de la disolución que contenía 12,5% de EUDRAGIT® E (cantidad antes de la carbonización) era 5,6 mPa\*s a 25°C. El pH de la disolución carbonizada recién preparada era 6,75. La disolución se llenó en una botella de poli(tereftalato de etileno) (PET) de 1 litro con un tapón de polietileno.

Ejemplo 2 (E2): Fabricación a escala media (al 20% en peso) de una disolución carbonatada de EUDRAGIT® E bajo presión

2,4 kg de agua se vertieron en un vaso de precipitados de 5 litros. Luego se dispersaron 600 g de EUDRAGIT® E PO durante 15 min a 2000 rpm utilizando un agitador convencional con placa disolvedora (diámetro: 5 cm). 3 kg de la suspensión se vertieron en un reactor de acero inoxidable de 6,4 litros con suministro de CO<sub>2</sub>. El reactor se cerró y el agitador de hélice se ajustó a aprox. 150 rpm bajo una presión de CO<sub>2</sub> de 5,0 bar. La velocidad rotatoria se aumentó hasta aprox. 350 rpm después de 15 minutos. Durante todo el tiempo del proceso (aprox. 7 h), la presión de CO<sub>2</sub> se ajustó cada media hora hasta aprox. 5 bar (la presión mínima era 3,6 bar). El producto final era una disolución amarillenta transparente y ligeramente viscosa. Subsiguientemente, la presión se redujo hasta la presión normal (aprox. 2 horas), y el producto se vertió en botellas de PET de 1 litro. El rendimiento final era 2800 g de una disolución de EUDRAGIT® E al 20% en peso. El valor del pH era de 6,8 y la viscosidad era 14 mPa\*s a 25°C.

Ejemplo 3 (E3): Fabricación a escala media (al 30% en peso) de una disolución carbonatada de EUDRAGIT® E bajo presión

2,8 kg de agua se vertieron en un reactor de 6,4 litros con suministro de CO<sub>2</sub>. Luego se añadieron 1.2 kg de EUDRAGIT® E 100 bajo agitación a 300 rpm con un agitador de hélice (7 cm de diámetro). El reactor se cerró y el agitador de hélice se ajustó a aprox. 550 rpm y la presión de CO<sub>2</sub> se ajustó a 5,0 bar. Durante todo el tiempo del proceso de 6 h a 25°C, la presión de CO<sub>2</sub> se ajustó cada media hora hasta 5 bar (la presión mínima era 3,4 bar). Subsiguientemente, la presión se redujo hasta la presión normal (aprox. 1 hora), y el producto se vertió en botellas de PET de 1 litro. Las botellas se cerraron inmediatamente debido a la formación de espuma. El rendimiento final era 3,5 kg. La viscosidad era 138 mPa\*s a 23°C.

Ejemplo 4 (E4): Comparación de los valores de pH de las disoluciones de carbonato de EUDRAGIT® E de E2 y E3

Disoluciones de E2 y E3 se llenaron en frascos de vidrio de 30 ml, cerrados con un tapón de rosca. Una disolución de EUDRAGIT® E carbonato al 10% p/p se obtuvo mediante dilución de la disolución de E2 al 20% con agua. En cada instante de medición, los frascos sometidos a muestreo se abrieron durante no más de 3 min, y el electrodo del pH se sumergió en la disolución no cubierta bajo agitación moderada. Durante almacenamiento en el refrigerador a 2-8°C no se observó precipitación alguna. Sin embargo, la precipitación de partículas de EUDRAGIT® E se observó después de alcanzar valores de pH en la región de 7,3-7,5 o más. Cada vez que se abrieron los frascos de muestra para las mediciones, se pudo reconocer de forma organoléptica una ligera sobrepresión (sonido tal como la apertura de una botella de agua con gas) indicando una pequeña liberación de CO<sub>2</sub> a partir de la disolución. Los resultados se describen en la Tabla 1. Cuanto mayor sea la concentración del polímero, tanto más bajo será el pH al que se podía reconocer la primera indicación de precipitación del polímero.

Tabla 1

Ejemplo	E2 diluido	E2	E3
Concentración de EUDRAGIT® E [% en peso]	10	20	30
almacenado a [°C]	2 - 8		
Tiempo [días]	pH a 21 – 24°C		
0	6,84	6,95	7,08
1	6,84	6,94	7,09
2	6,85	6,93	7,10
3	6,87	6,95	7,11
6	6,85	6,94	7,07
7	6,83	6,94	7,04
8	6,94	6,91	
10			
13	6,92	6,96	7,09
14	6,94	6,98	7,05
15	6,98	7,00	7,12
16	7,00	7,02	7,11
17	7,02	7,04	7,10
19			
21	7,13	7,08	7,16
22	7,12	7,07	7,13
23	7,17	7,10	7,19
24	7,10	7,06	7,16
27	7,16	7,15	7,19
28	7,30	7,23	7,25
29	7,33	7,30	7,28*
34		7,32	7,25*
35	7,35	7,30*	7,24*
36	7,40	7,35*	7,20*
37	7,43*	7,37*	7,25*
38	7,45*	7,38*	7,27*
45			
tiempo total, botella abierta, min	69	72	69
pH inicial	6,84	6,95	7,08
pH final	7,45	7,38	7,27

\*= En la disolución se encontraron partículas secas, la mayor parte de la disolución seguía siendo transparente

Ejemplo 5 (E5): Enfoque práctico: Medición de la viscosidad y del pH de disoluciones de EUDRAGIT® E carbonato en recipiente abierto

Bajo condiciones prácticas, por ejemplo para la aplicación mediante revestimiento por pulverización, es práctica común que la disolución de pulverización se deje en remojo a partir de recipientes abiertos habitualmente de frascos, durante un período de aproximadamente 2 a 4 horas. Por lo tanto, debería someterse a ensayo si una

disolución de EUDRAGIT® E carbonato seguiría siendo estable sin síntomas de precipitación en un recipiente de frasco abierto durante 4 horas.

200 g de la disolución de EUDRAGIT® E carbonato al 20% (p/p) del Ejemplo 2 se vertieron en una botella de vidrio de 250 ml que se mantuvo abierta, tal como ocurre habitualmente durante los ensayos de revestimiento. Un electrodo de pH y un sensor de temperatura, conectados a un pH-metro se insertaron en el líquido y los valores del pH se midieron cada hora durante 4 h bajo agitación, utilizando un agitador provisto de una placa disolvedora (diámetro 3 cm) a aprox. 540 rpm (500-600 rpm) y a una temperatura de 23°C. En paralelo, se recogieron muestras de 20 ml y se analizaron utilizando un viscosímetro rotario a 25°C y una velocidad de cizalladura de 100 s<sup>-1</sup>. La viscosidad de la disolución de EUDRAGIT® E carbonato al 20% tiende a disminuir por la evaporación de dióxido de carbono, dando como resultado valores del pH mayores. Sin embargo, no se podían reconocer síntomas de precipitación, la cual es coincidente con el valor del pH de 7,12 después de 4 horas, que es inferior al punto de precipitación esperado en torno a 7,3. Los resultados se describen en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo, min	0	60	120	180	240
viscosidad, mPa·s	11,80	10,21	8,69	8,43	8,06
valor del pH	6,80	6,91	6,97	7,04	7,12

Ejemplo Comparativo 6 (C6): Fabricación de una disolución orgánica de EUDRAGIT® E 100

3,400 g de acetona, 5,100 g de alcohol isopropílico y 250 g de agua se vertieron en un recipiente de acero inoxidable de 15 litros y se agitaron a la temperatura ambiente utilizando un agitador de hélice convencional (diámetro 8 cm). 1,250 g de EUDRAGIT® E 100 se añadieron en porciones a la mezcla de disolventes. Se ajustó la intensidad de agitación para evitar la sedimentación de gránulos no disueltos. Al cabo de aproximadamente 45 minutos, las sustancias sólidas se transformaron en una disolución amarillenta transparente. El contenido en polímero era 12,5%. La viscosidad era 12 mPa\*s (25°C).

Ejemplo Comparativo 7 (C7): Fabricación de una dispersión acuosa que contiene EUDRAGIT® EPO con ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio (la así denominada formulación estándar)

1416 g de agua se vertieron en un vaso de precipitados de 3 litros y, ajustando la velocidad de agitación a aprox. 5900 rpm utilizando una unidad de dispersión de rotor-estator, se añadieron 20 g de SDS y, después de ello, 30 g de ácido esteárico. Después de agitar durante 1 minuto, se vertieron 200 g de E PO poco a poco, dejando que la dispersión se mezclara adecuadamente: la velocidad se aumentó primero hasta aprox. 6500 rpm hasta alcanzar aprox. 7400 rpm. Una vez que la dispersión parecía ser homogénea, ésta se agitó durante otros 30 minutos: tan pronto como comenzó a aumentar la formación de espuma, la velocidad se redujo para evitar demasiada cantidad de espuma. La dispersión se dejó reposar hasta que desapareció la espuma (aprox. 4 horas). El contenido en sólidos de la dispersión era de 15%, el rendimiento era 100%, el pH de la disolución era 9,3 y la viscosidad de la dispersión opalescente amarillenta/verdosa era 10 mPa\*s (25°C).

Ejemplo 8 (E8): Comparación de la permeabilidad al vapor de agua de películas preparadas a partir de las disoluciones de E2 y C6

56,25 g de la disolución de EUDRAGIT® carbonato de E2 se mezclaron con 1,13 g de agua y citrato de trietilo (TEC) al 2,5% en peso (0,28 g), basado en polímero, bajo agitación con un agitador convencional a 200 rpm durante 25 min. Se obtuvo una disolución amarillenta transparente con un valor del pH de 6,8.

TEC al 2,5% en peso (0,313 g) basado en polímero se disolvieron en 100 g de disolución orgánica de C6. Ambas disoluciones eran estables durante varias semanas sin formar precipitados, y formaban películas flexibles y transparentes después del secado. Se midieron los valores de la permeabilidad al vapor de agua de ambas formulaciones y se encontró que eran equiparables (E2: 342 +/- 22 y C6: 324 +/- 23 g/m<sup>2</sup>/d).

La permeabilidad al vapor de agua de películas de polímeros se puede analizar midiendo la difusión del vapor de agua a través de las películas en el estilo del método de permeabilidad al vapor de agua gravimétrico descrito en la norma DIN 53122. La humedad seleccionada a 23°C era una humedad relativa del 85% análoga a DIN 53122, clima D, según se describe en el Capítulo 8.2.

Ejemplo 9 (E9): Influencia de la adición de ácido esteárico sobre la permeabilidad en vapor de agua de películas preparadas a partir de disoluciones de EUDRAGIT® E carbonato de E2.

25,13 g de agua se añadieron a 56,25 g de disolución de EUDRAGIT® carbonato de E2. Luego se añadieron 1,13 g de ácido esteárico (al 10% en peso basado en el polímero) y se disolvieron bajo agitación durante aprox. 1 h a 900 rpm, es decir, hasta que se observó una disolución ligeramente amarillenta transparente con un valor del pH de 7,1 y se formó una película flexible transparente después del secado. En comparación con las películas obtenidas en E8, el valor de la permeabilidad al vapor de agua de la película seca disminuía hasta 227 +/- 12 g/m<sup>2</sup>/d.

Ejemplo Comparativo 10 (C10): Permeabilidad al vapor de agua de películas preparadas a partir de la dispersión de EUDRAGIT® E de C7 (formulación estándar) con la adición de TEC

Una dispersión fabricada según se describe en C7 se añadió con TEC al 2,5% basado en el polímero. 30 g se secaron sobre una placa de vidrio a la temperatura ambiente. Después de secar durante una noche, se obtuvo una película flexible opalescente. La permeabilidad al vapor de agua de la película era 229 +/- 24 g/m<sup>2</sup>/d.

Ejemplo 11 (E11): Ensayo para la sedimentación y redispersión en presencia de 10% en peso del monoestearato de glicerol deslizante (GMS)

La adición de deslizantes tales como GMS es importante bajo aspectos prácticos para evitar la pegajosidad. Sin embargo, es sabido que los deslizantes pueden provocar efectos secundarios indeseados tales como una separación de fases, seguido de sedimentación o flotación. Estos efectos indeseados pueden ser más o menos inocuos si el sedimento se puede redispersar. Así, la disolución de EUDRAGIT® carbonato de E2 debería ser sometida a ensayo en cuanto a la estabilidad frente a la sedimentación en presencia de GMS y si la sedimentación se podría producir en el caso de que se pudiera redispersar un sedimento de este tipo.

20,79 g de agua y 0,15 g de Tween® 80 (al 4% en peso basado en el polímero) se disolvieron en una botella de 250 ml (A), la parte superior se cubrió con una lámina de aluminio y la disolución se calentó hasta 70°C bajo agitación magnética (600 rpm). Subsiguientemente, se añadieron 0,38 g de GMS (al 10% en peso basado en el polímero), y la velocidad de agitación se aumentó hasta 900 rpm al tiempo que la dispersión se enfriaba lentamente. 37,5 g.

Disolución de EUDRAGIT® E carbonato, según se fabrica en E2, se vertió en otra botella (B) junto con 0,19 g de TEC (al 2,5% en peso basado en el polímero) y, una vez cerrada, se agitó durante 10 min a 600 rpm. Después se añadieron 0,75 g de ácido esteárico (al 10% en peso basado en el polímero) bajo agitación durante aprox. 1 h a 900 rpm, es decir, hasta que se observó una disolución amarillenta transparente.

Tan pronto como la temperatura del monoestearato de glicerol / Tween® 80 que contenía la dispersión procedente de la botella A se encontraba entre 20 y 30°C, dicha dispersión se vertió en la botella B con disolución de EUDRAGIT® E hidrógeno-carbonato y se dejó agitar durante 1 hora a 700 rpm. El valor del pH de la dispersión fina turbia blanca obtenido era 6,93.

Después de 1 semana, la dispersión (con monoestearato de glicerol al 10%) mostraba una ligera separación de fases, pero ninguna sedimentación. Después de la redispersión mediante simple conversión de la botella, desapareció la ligera separación de fases.

Ejemplo 12 (E 12): Ensayo para la sedimentación y redispersión en presencia de 5% en peso del monoestearato de glicerol deslizante (GMS)

El E12 se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo E11, pero con 5% en peso de GMS. Después de 24 horas, la dispersión (con 5% en peso de monoestearato de glicerol) mostró una separación de fases con una ligera sedimentación. Después de redispersión mediante conversión múltiple de la botella, desapareció la separación de fases y la sedimentación.

Ejemplo 13 (E 13): Ensayo de revestimiento con disolución de EUDRAGIT® E carbonato que contiene GMS y TEC sobre gránulos de sulfato de quinidina con un sabor amargo.

Una dispersión de revestimiento por pulverización, que contiene disolución de EUDRAGIT® E carbonato, GMS y TEC, ha sido fabricada según se describe en el Ejemplo E11, pero sin ácido esteárico ni Tween® 80. Se pulverizaron 100 g de gránulos de sulfato de quinidina de 1 mm a 1,2 mm de diámetro aplicando EUDRAGIT® E al 7,5% (basado en la sustancia seca), utilizando un sistema de revestimiento en lecho fluido convencional con un equipo de pulverización en el fondo. Los parámetros se listan en la Tabla 3. El peso final de los gránulos libremente fluyentes obtenidos, era 106,65 g, correspondiente a 98,7% del rendimiento teórico. Como resultado, se obtuvo un revestimiento uniforme en ausencia de ácido esteárico y Tween® 80. El sabor de los gránulos revestidos era neutro.

Tabla 3

tamaño de la tanda [g]	100
flujo de aire [m <sup>3</sup> /h]	15
presión de atomización [bar]	0,5
microclima [bar]	0,4
tiempo de pulverización [min]	25
temperatura del aire de entrada [°C]	41 –47
temperatura del producto [°C]	26 – 32
temperatura del aire de escape [°C]	28 – 29
humedad del aire de escape [%]	18 – 50
escala de la bomba [rpm]	2,5 – 6,5
tasa de pulverización [g/min]	1,0 – 2,7

5 Ejemplo Comparativo 14 (C14): Fabricación de una disolución de EUDRAGIT® E que contiene EUDRAGIT® EPO ácido clorhídrico y TEC

10 50 g de agua se vertieron en un vaso de precipitados y se añadieron 15 g de EUDRAGIT® E PO, al tiempo que se agitaba con un agitador de hélice a 800 rpm. Durante la agitación se añadieron 0,375 g de TEC (al 2,5% basado en el polímero). Tan pronto como la dispersión aparecía homogénea, se añadieron 20 g de ácido clorhídrico (HCl) 1 molar y todavía se dejó agitar durante 40 minutos adicionales a la misma velocidad. Al final se observó una disolución turbia ligeramente amarillenta. El pH de la disolución era 6,7 y se añadieron 6 g de HCl 1 M adicionales para la neutralización adicional de EUDRAGIT® E; después se vertieron igualmente 10 g de agua para alcanzar la cantidad de 100 g de disolución. Después de agitar durante 3 min a 600 rpm, el pH final de la disolución amarillenta y transparente obtenida era 6,6. Películas producidas a partir de esta disolución eran transparentes y flexibles y de nuevo solubles en agua destilada. El material de la película tenía un sabor amargo desagradable al cabo de 1 minuto.

Ejemplo E15: Fabricación de una película a partir de EUDRAGIT® E carbonato

20 30 g de EUDRAGIT® E hidrogeno-carbonato, según se fabrica en el Ejemplo E2 con adición de TEC al 2,5%. La disolución se secó en una placa de vidrio durante una noche a la temperatura ambiente. La película era transparente, flexible e insoluble en agua destilada. El sabor del material de la película después del secado tenía un sabor neutro.

25 Ejemplo E16: Comparación de la liberación de teofilina a pH 6,8 de acuerdo con la farmacopea de nódulos de teofilina revestidos con dispersiones/disoluciones de EUDRAGIT® E procedentes de los Ejemplos E2, E9, C6 y C7.

30 Se revistieron nódulos con dispersiones/disoluciones de EUDRAGIT® E procedentes de los Ejemplos E2, E9, C6 y C7 según se describe en el Ejemplo 13. El ensayo de disolución de los diferentes gránulos de teofilina revestidos con EUDRAGIT® E se llevo a cabo en un dispositivo de ensayo de disolución de acuerdo con USP aparato 2. 150 mg de cada una de las muestras se añadieron a un recipiente de vidrio de 900 ml que contenía 700 ml de HCl 0,1 M. El líquido se agitó a una velocidad de las paletas de 150 rpm y a 37°C. La disolución en tampón pH 6,8, n = 3, se analizó también con las mismas condiciones del dispositivo. Las muestras recogidas se analizaron utilizando la fotometría UV en línea a 270 nm. Todas las formulaciones de los gránulos mostraban una liberación del 100% de teofilina en HCl 0,1 M a 37°C después de un máximo de 10 minutos.

40 Los resultados de la liberación de teofilina en tampón pH 6,8 se describen en la Tabla 4. E9 y C7 mostraron un comportamiento de liberación rápida similar (véanse, por ejemplo, los valores a los 60 min). Esto es notable, dado que el valor de la permeabilidad al vapor de agua de la película seca de E9 era sólo de 227 g/m<sup>2</sup>/d. Así, la adición de ácido esteárico a la disolución de carbonato EUDRAGIT® E combina la liberación de ingrediente activo rápida y la baja permeabilidad al vapor de agua. C6 (disolución orgánica) mostraba la liberación más lenta. E2 se encontraba entremedias.

Tabla 4: Ensayos de revestimiento por pulverización en nódulos de teofilina

Ejemplo/Excipiente	Liberación de teofilina a pH 6,8, % en p/p					
	30 min	<b>60 min</b>	90 min	120 min	180 min	240 min
E2: EUDRAGIT® E carbonato	6,5	<b>37,7</b>	71,2	93,2	98,4	100,3
C7: formulación estándar EUDRAGIT® EPO, STA al 10%, SDS al 10%	42,6	<b>89,9</b>	97,3	98,6	99,3	99,5
E9: EUDRAGIT® E carbonato, STA al 10%	45,9	<b>78,1</b>	94,0	99,3	99,4	99,6
C6: EUDRAGIT® E disolución orgánica	0,75	<b>4,7</b>	26,7	59,3	97,1	99,9

Leyenda: STA = ácido esteárico, SDS = lauril-sulfato sódico; % = % en peso

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Medio acuoso que contiene un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que no es soluble en agua desmineralizada, caracterizado por que el medio tiene un contenido de una fase acuosa de al menos 60% en peso y un contenido de hasta 40% en peso de sólidos que comprenden el polímero o copolímero de amino(met)acrilato, en donde la fase acuosa está cargada por una cantidad suficiente de dióxido de carbono que hace que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato esté presente en forma de soluto en el medio, y la viscosidad del medio es 5 a 150 mPa.s
- 10 2.- Medio acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el pH del medio es 6,7 a 7,4.
- 3.- Medio acuoso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el contenido en polímero o copolímero de amino(met)acrilato es 10 a 20% en peso.
- 15 4.- Medio acuoso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que están contenidos excipientes farmacéuticos o nutracéuticos.
- 5.- Medio acuoso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que los excipientes farmacéuticos o nutracéuticos se seleccionan de las clases de antioxidantes, abrillantadores, colorantes, agentes saboreantes, auxiliares de flujo, fragancias, deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poros o estabilizantes.
- 20 6.- Medio acuoso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que están contenidos citrato de trietilo y/o ácido esteárico.
- 25 7.- Medio acuoso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato está compuesto por unidades polimerizadas de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo.
- 30 8.- Medio acuoso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el polímero o copolímero de amino(met)acrilato está compuesto por unidades polimerizadas de 20-30% en peso de metacrilato de metilo, 20-30% en peso de metacrilato de butilo y 60-40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.
- 35 9.- Medio acuoso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que se almacena en recipientes bajo una atmósfera de dióxido de carbono.
- 10.- Medio acuoso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se almacena en recipientes hechos de polietileno o poli(tereftalato de etileno).
- 40 11.- Procedimiento para preparar un medio acuoso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, cargando la fase acuosa con ácido carbónico y disolviendo en ella un polímero o copolímero de amino(met)acrilato que no es soluble en agua pura, pero que es soluble en la fase acuosa cargada con ácido carbónico.
- 45 12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que la fase acuosa se carga con ácido carbónico hasta el punto de saturación, poniendo en contacto el ácido carbónico en la forma de gas con la fase acuosa a 25°C y condiciones de presión normal o bajo una presión de hasta 10 bar.
- 50 13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado por que la fase acuosa se carga con ácido carbónico hasta el punto de saturación, poniendo en contacto el ácido carbónico en forma de gas con la fase acuosa en un reactor de presión bajo una presión de 100 a 1000 mbar, disminuyendo la presión hasta condiciones normales y, subsiguientemente, disolviendo el polímero o copolímero de amino(met)acrilato en la fase acuosa carbonatada, bajo agitación, hasta que se disuelva por completo el polímero o copolímero.
- 55 14.- Uso de un medio acuoso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, como una disolución de revestimiento o aglutinante para el revestimiento por pulverización o la unión de composiciones farmacéuticas o composiciones nutracéuticas o composiciones cosméticas en forma de nódulos, gránulos, mini-comprimidos, comprimidos o cápsulas.