

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 267**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/52** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 36/064** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2008 E 08841666 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2180885**

54 Título: **Medicamento con levadura**

30 Prioridad:

**01.09.2007 DE 102007041588**

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

**21.04.2014**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**ASMUSSEN, BODO;  
SCHILLER, CHRISTIANE;  
WEITSCHIES, WERNER;  
GARBACZ, GREGOR;  
OMER-ADAM, MAHMOUD A. y  
NAGEL, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 456 267 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

Medicamento con levadura

5 La presente invención se refiere a un medicamento con dosificación controlable del fármaco contenido en el mismo que contiene levadura con capacidad de fermentación, cuya producción de dióxido de carbono libera el fármaco del medicamento.

10 En la terapia medicamentosa de numerosas enfermedades, por ejemplo, en enfermedades infecciosas, alteraciones del sistema cardiovascular, alergias, estados dolorosos o alteraciones en el metabolismo hormonal, se desea el mantenimiento de un nivel constante de fármaco en la sangre o en el tejido durante un periodo de tiempo prolongado. Para conseguir esto se emplean, en particular para fármacos que no tienen una semivida larga en el plasma, formas farmacéuticas con liberación modificada del principio activo. A esto pertenecen sistemas con liberación prolongada del principio activo, sistemas con liberación retardada y sistemas con liberación pulsátil del principio activo. A este respecto, un fin principal es la reducción de la variabilidad intra- e interindividual de los niveles en plasma. En particular se han de evitar máximos de niveles en plasma y, por tanto, un mayor riesgo de efectos secundarios. Además, con estas formas farmacéuticas se pueden evitar errores en la toma y mejorarse la adherencia de los pacientes, en particular mediante el manejo sencillo y la frecuencia reducida de toma de estas formas farmacéuticas.

20 También durante el tratamiento medicamentoso de estados patológicos que están sometidos a ritmos circadianos y en los que los síntomas de la enfermedad aparecen con mayor frecuencia o mayor intensidad preferentemente en determinados momentos del día se emplean formas farmacéuticas con liberación modificada del principio activo.

25 Por el estado de la técnica se conocen diversas posibilidades con las que se puede influir en la dosificación de fármaco de un medicamento. Por ejemplo, el fármaco se puede modificar en sus propiedades físico-químicas de tal manera que cambie su velocidad de disolución. A esto pertenecen, entre otros, la unión del fármaco a una resina de intercambio iónico o la selección del tamaño de partícula. Las medidas farmacéuticas-tecnológicas se refieren a la selección de los coadyuvantes y a la configuración de la forma farmacéutica. De este modo, se puede conseguir una modificación de la liberación del fármaco gracias a las propiedades de revestimientos, formadores de matriz o la estructura de la forma farmacéutica. En general, con respecto a la cinética de la liberación del principio activo se puede diferenciar entre sistemas de dosificación controlados por difusión, controlados por erosión y controlados osmóticamente.

35 Sin embargo, la liberación del fármaco no se realiza en los medicamentos conocidos para una liberación controlada del fármaco independientemente de las condiciones externas, de tal manera que la liberación del fármaco puede estar sometida a variaciones imprevisibles. Por tanto, el objetivo en el que se basa la presente invención consistía en desarrollar un medicamento en el que se realizase la liberación del fármaco en la medida de lo posible independientemente de las condiciones externas.

40 El objetivo se consigue facilitando un medicamento que contiene microorganismos con capacidad de fermentación alcohólica, medicinalmente aceptables, tales como, por ejemplo, levadura. La dosificación del fármaco contenido en el medicamento se controla después de la administración del medicamento mediante la evolución del dióxido de carbono producido durante la fermentación alcohólica que se inicia.

45 Son conocidos medicamentos que contienen células de levadura. Por ejemplo, con el nombre comercial Perenterol<sup>®</sup> y Yomagi<sup>®</sup> se pueden obtener cápsulas que contienen la levadura medicinal *Saccharomyces boulardii*. En este medicamento a emplear en enfermedades diarreicas, la propia levadura se tiene que considerar un constituyente del medicamento terapéuticamente eficaz, ya que ha de servir para regenerar la flora intestinal y contrarrestar de este modo la diarrea.

50 En el estado de la técnica son conocidos también medicamentos en los que se forma dióxido de carbono después de su administración. De este modo, por ejemplo, en las solicitudes publicadas de patente WO 03/0112 A1 y US 2006/003003 A1 se describen sistemas de gastrorretención que aprovechan el empuje ascensional del medicamento producido por la formación del dióxido de carbono para nadar (flotar) sobre el bolo alimenticio o el líquido contenido en el estómago. Por ello se puede conseguir un mayor tiempo de permanencia del medicamento en el estómago.

60 De acuerdo con el documento WO 2006/024638 A2 se puede aprovechar el dióxido de carbono producido después de la administración de un medicamento también para mezclar el fármaco con el alimento en el estómago, por lo que puede activar un efecto retardador.

65 El documento WO 02/102415 A1 se refiere a una preparación farmacéutica que contiene un componente formador de gas para la liberación controlada de principio activo. La preparación comprende un polvo formador de gel de las vainas de semillas de *Lepidium sativum*. La formación de gas conduce a burbujas de gas en el gel que se forma después de la toma de la preparación, que por ello puede flotar, de tal manera que el principio activo contenido en la preparación se puede liberar en el estómago durante más tiempo.

Con el documento WO 02/100391 A se desvela un comprimido o una cápsula que contiene paracetamol, que contiene reducidas cantidades de carbonato sódico o carbonato de potasio como antiácido específico para la liberación aumentada del principio activo paracetamol.

5 La generación de dióxido de carbono en el medicamento también se puede aprovechar para acelerar la descomposición de la forma farmacéutica después de su administración, tal como se describe, por ejemplo, en el documento JP 2003 231629 A.

10 Los medicamentos conocidos, con los que se aprovecha el dióxido de carbono generado después de su administración, hacen que el dióxido de carbono se genere gracias a la acción de un ácido de una sal, habitualmente carbonato sódico. Esta reacción química es muy difícil de controlar, si es que se puede.

15 La presente invención se basa en las consideraciones de que una liberación de fármaco sustancialmente independiente de las condiciones externas requeriría una generación controlable de dióxido de carbono y que posiblemente podría ser controlable la formación de dióxido de carbono que se produce durante la fermentación alcohólica en un medicamento.

20 Sorprendentemente, investigaciones del solicitante han mostrado que se puede controlar la cinética de la dosificación de un fármaco de un medicamento mediante el dióxido de carbono producido durante la fermentación de levadura.

La FIGURA 1 muestra la evolución en el tiempo de la dilatación de volumen en jeringas de 20 ml Omnifix® mediante generación de dióxido de carbono durante la fermentación de levadura.

25 La FIGURA 2 muestra la evolución en el tiempo de la liberación de paracetamol de una forma farmacéutica modelo mediante el dióxido de carbono generado durante la fermentación de levadura.

30 La FIGURA 3 muestra una representación esquemática de un sistema de liberación de fármaco revestido monolítico basado en jarabe de azúcar, levadura y fármaco.

35 Por tanto, el objeto de la presente invención son medicamentos que, adicionalmente al fármaco contenido en los mismos, contienen células de levadura con capacidad de fermentación alcohólica, farmacéuticamente aceptables. En el sentido de la invención se trata también sin excepción de una pluralidad de células de levadura que están contenidas en los medicamentos, incluso a pesar de que en lo sucesivo se emplee el término "levadura" en singular.

40 Las levaduras u hongos de gemación pertenecen a los protoascomicetos. El modo típico de la reproducción asexual en el sentido más amplio para levaduras es la gemación de células. No obstante, algunas levaduras se reproducen también por división o formas de transición entre la división y la gemación. De este modo, las células de gemación pueden permanecer unidas entre sí hasta dar conjuntos de gemación o como pseudomicelio o soltarse por completo unas de otras, formando numerosos tipos de levadura también hifas no septadas o septadas.

45 Para los medicamentos de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas las levaduras que se usan en la industria panadera y pastelera, cervecera y vinícola. Como ejemplos de estas levaduras se pueden mencionar los sacaromicetos *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces exiguus* y *Saccharomyces ladwigii*. No obstante, se pueden usar también no sacaromicetos tales como *Candida famala*, *Candida stellala*, *Dekkera bruxellensis*, *Hansenula uvarum*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces thermotolerans*, *Metschnikowia pulcherrima* o *Torulaspora delbrueckii*.

50 Preferentemente se emplean cepas puras de levadura en el medicamento de acuerdo con la invención. En una forma de realización preferente, el medicamento contiene la levadura de panadero (*Saccharomyces cerevisiae*). No obstante, también es posible usar en combinación entre sí dos o varias cepas de levadura para controlar el desarrollo de la fermentación en el medicamento.

55 Básicamente es posible que el medicamento contenga la levadura como levadura fresca. Sin embargo, de forma particularmente preferente se usa la levadura en forma de levadura seca instantánea para la preparación de los medicamentos.

60 Durante la fermentación alcohólica se metaboliza por la levadura en condiciones anaerobias glucosa hasta dar etanol y dióxido de carbono:



65 Por tanto, la glucosa es un educto esencial para la fermentación alcohólica. En formas de realización particulares del medicamento de acuerdo con la invención se puede aprovechar que el bolo alimenticio contiene en el tracto digestivo hidratos de carbono y en particular glucosas que se pueden aprovechar por las levaduras en el medicamento para la fermentación. En estas formas de realización no es necesario que el medicamento de acuerdo

con la invención también contenga el azúcar requerido para la fermentación, siempre que el azúcar existente en el bolo alimenticio pueda llegar al medicamento.

5 En formas de realización preferentes, el medicamento de acuerdo con la invención contiene sin embargo también el o los hidratos de carbono requeridos para la fermentación. De forma particularmente preferente, el medicamento contiene glucosa.

10 En lugar de glucosa o además de glucosa pueden usarse también otros azúcares o sus mezclas, que las levaduras en el medicamento pueden aprovechar para su fermentación. Por ejemplo, también se pueden usar fructosa, galactosa, sacarosa, maltosa, maltotriosa, rafinosa o mezclas discretionales de estos azúcares en el medicamento. Además se pueden usar también almidón o derivados de almidón, por ejemplo dextrinas.

15 Los medicamentos presentan un revestimiento. Como materiales para la preparación de los revestimientos se consideran:

- éteres de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa,
- ésteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa o acetato propionato de celulosa,
- 20 - poliacrilatos y polimetacrilatos, por ejemplo los productos disponibles en el mercado con los nombres comerciales Eudragit® RS, Eudragit® RL o Eudragit® NE,
- derivados de polivinilo tales como, por ejemplo, polivinilacetato,
- copolímeros de polimetilviniléter y ácido maleico o sus ésteres de etilo, isopropilo y n-butilo, por ejemplo el producto disponible en el mercado con el nombre comercial Gantrez® AN.

25 Se pueden usar también mezclas de los polímeros que se han mencionado anteriormente para los revestimientos, por ejemplo, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa en una proporción en peso de 60:40.

30 Además, al revestimiento se pueden haber añadido coadyuvantes adecuados con los que se puede influir en las propiedades de los revestimientos. Como coadyuvantes se consideran, por ejemplo, plastificantes, humectantes o pigmentos. Como plastificantes se pueden usar, por ejemplo, ésteres tales como citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriéster, tartrato de dibutilo, sebacato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, aceite de ricino, aceite de sésamo, triacetato de glicerina, diacetato de glicerina, alcoholes superiores, por ejemplo, glicerina o 1,2-propilenglicol o poliéteres, por ejemplo, polietilenglicoles.

35 Son humectantes adecuados, por ejemplo, estearato de PEG-400, monooleato de sorbitán y monooleato de PEG-sorbitán.

Son pigmentos adecuados, por ejemplo, dióxido de titanio y óxidos de hierro.

40 Gracias a la adición de tales coadyuvantes se puede influir en las propiedades de los revestimientos, ya que las propiedades mecánicas tales como flexibilidad, fragilidad y resistencia así como el espesor de capa del revestimiento influyen en la liberación del fármaco.

45 De este modo, el medicamento de acuerdo con la invención en una forma de realización puede estar estructurado de forma análoga a un sistema de dosificación controlado osmóticamente, de tal manera que el dióxido de carbono producido gracias a la fermentación presiona una solución de fármaco o suspensión de fármaco a través de una abertura de dosificación en el medicamento hacia el exterior. De este modo se puede realizar una dosificación continua de fármaco que se extiende a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

50 Para esta forma de realización se prefiere un revestimiento de acetato de celulosa, ya que se caracteriza por una resistencia particular.

55 En otras formas de realización, el medicamento puede ser un sistema de dosificación que libera el fármaco de forma repentina o pulsátil. A este respecto se puede realizar la liberación del fármaco de manera comparativamente rápida o incluso no hasta después de un retraso en el tiempo. Para determinar la liberación del fármaco, el sistema puede ser monolítico o estar compuesto por varias unidades individuales (múltiples unidades). Siempre que todas las unidades individuales presenten las mismas propiedades de liberación, se puede realizar una liberación repentina del fármaco contenido en las unidades individuales (liberación en estallido). Si las unidades individuales presentan diferentes propiedades de liberación, puede ser posible una liberación pulsátil del fármaco.

60 Dependiendo de las propiedades del revestimiento, la levadura puede comenzar con la fermentación directamente después de la administración de la forma farmacéutica o no hasta una demora, de tal manera que son posibles también medicamentos de acuerdo con la invención con liberación retardada de fármaco.

65 Para sistemas de dosificación con liberación repentina, pulsátil y/o retardada de fármaco se prefieren revestimientos de etilcelulosa o a base de etilcelulosa, cuyas propiedades se pueden modificar con ayuda de plastificantes y/o un

cambio del espesor de capa. Por ejemplo, la adición de un plastificante tal como citrato de trietilo aumenta la flexibilidad y resistencia del revestimiento más intensamente que la adición de sebacato de dibutilo.

5 En particular en el caso del uso de levadura seca se requiere agua para la rehidratación de la levadura. El agua se puede suministrar a la forma farmacéutica desde el exterior, durante la toma de la forma farmacéutica o como ya existente en el tracto gastrointestinal. En una forma de realización particular, el agua necesaria para la rehidratación ya está contenida en la forma farmacéutica. Para evitar una activación prematura de la levadura y su fermentación, se tiene que mantener en primer lugar por separado el agua de la levadura al encontrarse en un compartimento independiente. Para activar la levadura se tiene que destruir la pared del compartimento que contiene el agua, por ejemplo mediante apriete. Por ello el agua se pone en contacto con la levadura y puede rehidratar la misma y poner en marcha la fermentación.

Ejemplo 1

15 Para examinar si son suficientes ya cantidades reducidas de eductos para producir suficiente dióxido de carbono para poder realizar una liberación de fármaco se mezclaron entre sí entre 25 mg y 100 mg de levadura, hasta 100 mg de glucosa monohidrato y 500 µl de agua purificada y se cargaron en jeringas desechables de 20 ml (Omnifix®), cuya abertura de inyección estaba cerrada. Después de la inserción del émbolo se incubaron las jeringas cargadas a 20 37 °C. Como medida de la producción de dióxido de carbono se protocolizó el movimiento del émbolo que indica el aumento de volumen en la jeringa.

Los resultados de este ensayo están representados en la FIGURA 1, en la que están indicadas las cantidades empleadas de levadura (H) en mg, de glucosa monohidrato (G) en mg y de agua purificada (W) en µl. Los valores indicados son los valores medios de 6 valores individuales. Al lado de la evolución en el tiempo de la expansión de 25 volumen se puede ver que la proporción de las cantidades empleadas de levadura y glucosa tiene una influencia sobre la cinética de la producción de dióxido de carbono. Esto se puede aprovechar durante la producción de medicamentos para ajustar la velocidad de liberación del fármaco contenido en el medicamento.

Ejemplo 2

30 Con un ensayo de continuación se debía constatar si se puede liberar un fármaco con ayuda del dióxido de carbono producido durante la fermentación durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo. Para esto se cargó paracetamol en una mezcla de polietilenglicol y dióxido de silicio de alta dispersión en una jeringa desechable. La mezcla se cubrió con una placa insertada en la jeringa, a continuación se puso una mezcla de levadura, glucosa y 35 agua sobre la placa y se cerró la jeringa en la abertura de carga. Las cantidades respectivamente empleadas de levadura (H) en mg, de glucosa monohidrato (G) en mg se pueden obtener de la leyenda de la FIGURA 2. La cantidad de agua usada para la activación ascendió a 125 µl.

La forma farmacéutica modelo formada de este modo se incubó en un probador de disolución a 100 rpm y 37 °C en 40 900 ml de agua y se determinó la cantidad dosificada al agua circundante de paracetamol en distintos momentos.

Los resultados de estos ensayos están representados en la FIGURA 2. Los valores de medición representados representan el valor medio de n=3.

45 Se mostró que el fármaco se puede liberar con ayuda del dióxido de carbono generado por fermentación a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de la forma farmacéutica modelo. Además, la cinética de la liberación de fármaco depende de la cantidad usada de levadura. De este modo se puede controlar la velocidad de liberación para el principio activo gracias a la cantidad de levadura y/o glucosa en la forma farmacéutica.

50 Ejemplo 3

Sistema de dosificación controlado "osmóticamente"

55 De forma análoga a un sistema de dosificación controlado osmóticamente, gracias al dióxido de carbono que se genera se puede generar una presión en la forma farmacéutica que presiona hacia el exterior una solución/suspensión de fármaco a través de una abertura de dosificación. Un sistema de dosificación de este tipo se preparó del siguiente modo:

capa de principio activo

Fase interna	Principio activo	22,5 % en peso
	Hidroxiopropilmetilcelulosa	6,0 % en peso
	Óxido de polietileno	70,0 % en peso

## ES 2 456 267 T3

Fase externa	Estearato de magnesio	1,0 % en peso
	Dióxido de silicio de alta dispersión	0,5 % en peso

capa en expansión

Fase interna	Óxido de polietileno	49,0 % en peso
	Glucosa monohidrato	40,0 % en peso
	Levadura seca	10,0 % en peso
Fase externa	Estearato de magnesio	1,0 % en peso

5 Los constituyentes de la fase respectivamente interna de ambas capas se granularon por separado. A continuación se añadió la respectiva fase externa y ambos granulados se comprimieron hasta dar un comprimido de dos capas biconvexo. Los comprimidos obtenidos se proveyeron de un revestimiento estanco a gases permeable a agua para el que se habían disuelto 20 g de acetato de celulosa en 970 ml de acetona y mezclado con 4,5 g de polietilenglicol 400 disuelto en 30 ml de agua. A continuación se perforó una abertura para la dosificación de fármaco en la zona de la capa que contiene principio activo del comprimido de dos capas en el revestimiento.

10 Ejemplo 4

Se preparó del siguiente modo un sistema de dosificación con liberación repentina de principio activo:

Jarabe de azúcar	
Glucosa monohidrato	71,4 %
Agua purificada	28,6 %

Forma farmacéutica	
Jarabe de azúcar	40 %
Levadura seca micronizada	40 %
Fármaco paracetamol	20 %

15 En primer lugar se preparó el jarabe de azúcar. En el mismo se incluyó con el enfriamiento la levadura seca y el fármaco y se formaron pequeñas bolas que se proveyeron de un revestimiento permeable a agua, en la medida de lo posible estanco a gases, para el que se habían disuelto 20 g de etilcelulosa con 4 g de sebacato de dibutilo en 200 ml de etanol. Este sistema de liberación de fármaco con levadura (▲) y fármaco (O) se representa esquemáticamente en la FIGURA 3.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento para la liberación controlada del fármaco contenido en el medicamento, **caracterizado por que** el medicamento contiene una levadura medicinalmente inocua, con capacidad de fermentación alcohólica, y un fármaco.
- 10 2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la levadura está seleccionada del grupo de levaduras que está compuesto por *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces exiguus* y *Saccharomyces ludwigii*, *Candida famala*, *Candida stellala*, *Dekkera bruxellensis*, *Hansenula uvarum*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces thermotolerans*, *Metschnikowia pulcherrima*, *Torulaspota delbrueckii* y sus mezclas.
- 15 3. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** en el caso de la levadura se trata de levadura fresca o levadura seca.
- 20 4. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el medicamento contiene además uno o varios hidratos de carbono que está/están seleccionados preferentemente del grupo que está compuesto por glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, maltosa, maltotriosa, rafinosa, almidón, derivados de almidón y dextrinas.
- 25 5. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el medicamento contiene adicionalmente agua en un compartimento independiente.
- 30 6. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el medicamento presenta un revestimiento que comprende preferentemente un material que está seleccionado del grupo que está compuesto por éter de celulosa, éster de celulosa, poliacrilato, polimetacrilato, derivado de polivinilo y copolímero de polimetilviniléter y ácido maleico.
- 35 7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** el material para el revestimiento presenta uno o varios coadyuvantes que están seleccionados preferentemente del grupo de los plastificantes, humectantes y pigmentos.
- 40 8. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el plastificante está seleccionado del grupo que está compuesto por citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, tartrato de dibutilo, sebacato de butilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, aceite de ricino, aceite de sésamo, triacetato de glicerina, diacetato de glicerina, glicerina, 1,2-propilenglicol y polietilenglicoles.
- 45 9. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizado por que** el humectante está seleccionado del grupo que está compuesto por estearato de PEG-400, monooleato de sorbitán y monooleato de PEG-sorbitán.
- 50 10. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado por que** el pigmento está seleccionado del grupo que comprende dióxido de titanio y óxidos de hierro.
- 55 11. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para una liberación continua de fármaco, **caracterizado por que** se prensan una capa que contiene principio activo y una capa que contiene levadura hasta dar un comprimido de dos capas, el comprimido de dos capas se dota de un revestimiento permeable al agua, estanco a gases, y se perfora una abertura en el revestimiento en la zona de la capa que contiene principio activo.
12. Procedimiento para la fabricación de un medicamento para una liberación repentina de fármaco, **caracterizado por que** se incluyen un fármaco y levadura en un jarabe de azúcar y la mezcla obtenida de este modo se dota de un revestimiento permeable a agua, en la medida de lo posible estanco a gases, después de que se hayan formado pequeñas bolas.
13. Uso de una levadura medicinalmente inocua, con capacidad de fermentación alcohólica, para la fabricación de un medicamento para la liberación controlada del fármaco contenido en el medicamento.

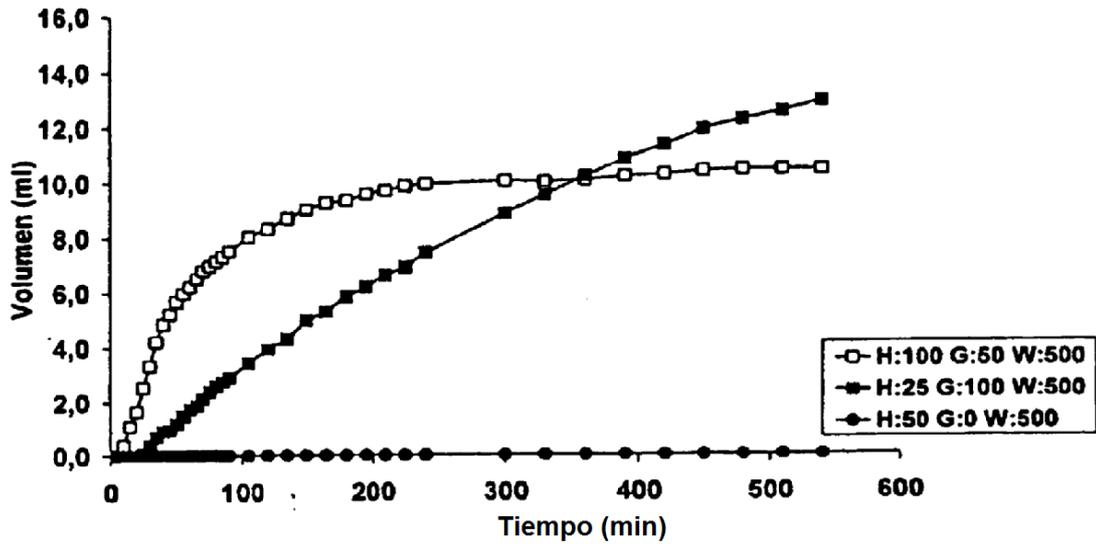
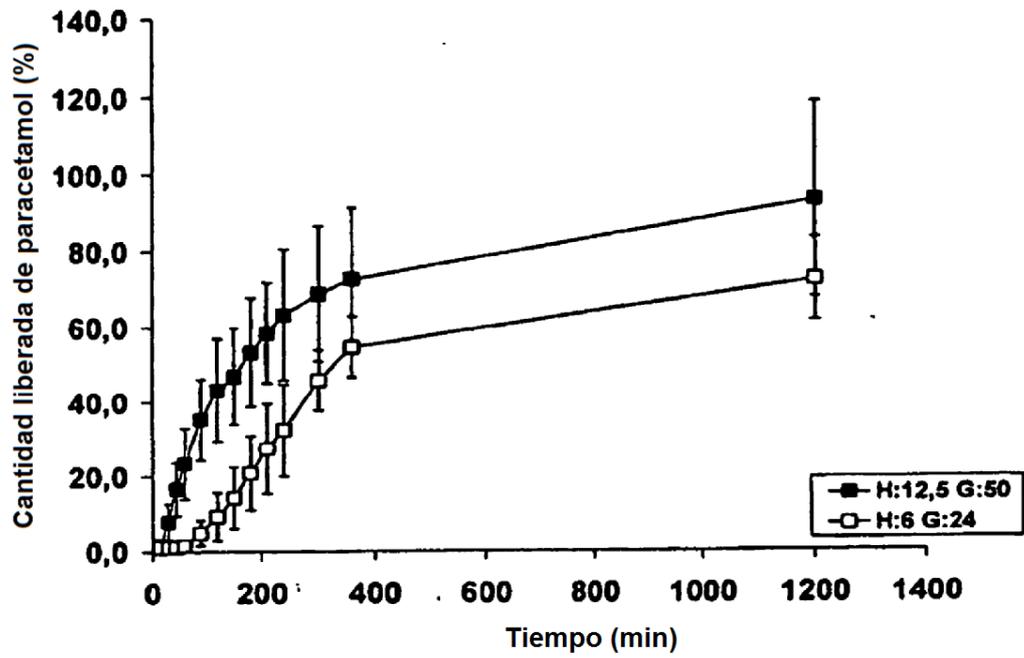
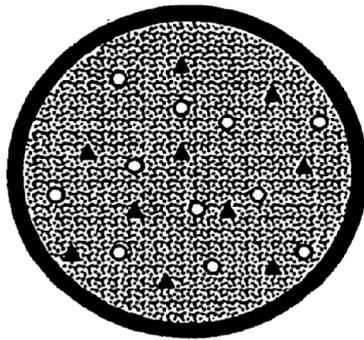


FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**