

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 173**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2006 PCT/EP2006/003115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2007 WO07006353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2006 E 06724062 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 1906939**

54 Título: **Uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado, como revestimiento para la producción de una forma medicamentosa con una liberación del principio activo a valores del pH reducidos**

30 Prioridad:

12.07.2005 DE 102005032806

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

31.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PETEREIT, HANS-ULRICH y
ASSMUS, MANFRED**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 588 173 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

Uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado, como revestimiento para la producción de una forma medicamentosa con una liberación del principio activo a valores del pH reducidos

Sector de la invención

- 5 La invención se refiere al uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado, como revestimiento para la producción de una forma medicamentosa con una liberación del principio activo a valores del pH reducidos.

Estado de la técnica

- 10 El documento EP 0 088 951 A2 describe un procedimiento para el revestimiento de formas medicamentosas mediante un agente de revestimiento dispersado en agua. Para la redispersión de copolímeros de (met)acrilato con contenido en grupos carboxilo de polvos en dispersiones se aconseja la neutralización parcial de los grupos carboxilo. La formación de sales de los grupos ácidos se manifiesta mediante la reacción con una base. Como bases entran en consideración álcalis tales como, p. ej., lejía de sosa, lejía de potasa, sosa, potasa, bicarbonato sódico, trifosfato de sodio, tricitrato de sodio o amoniaco, o aminas fisiológicamente compatibles tales como trietanolamina o tris-(hidroximetil)-aminometano. Lo favorable en relación con la redispersión es un grado de neutralización de 0,1 a 15 10% en peso de los grupos carboxilo contenidos en el copolímero

- El documento WO 2003/072087 describe una forma medicamentosa y un procedimiento para su producción. La forma medicamentosa está revestida con un copolímero de (met)acrilato aniónico que, en caso de necesidad, puede ser parcialmente neutralizado. Con el fin de preparar una disolución del copolímero aniónico se requiere, por norma 20 general, una neutralización parcial o completa de los grupos ácido.

- El copolímero aniónico puede ser incorporado con agitación en agua, p. ej., paulatinamente y en una concentración final de 1 a 40% y, en este caso, puede ser neutralizado parcialmente o por completo mediante la adición de una sustancia de carácter básico tal como, p. ej., NaOH, KOH, hidróxido de amonio, o bases orgánicas tales como, p. ej., trietanolamina. También es posible emplear un polvo del copolímero al que ya durante su preparación y con la finalidad de la neutralización (parcial) se le añade una base, p. ej., NaOH, de modo que el polvo es ya un polímero (parcialmente) neutralizado. El valor del pH de la disolución se encuentra, por norma general, por encima de 4, p. ej., 25 en el intervalo de 4 hasta aprox. 7.

- El documento WO 2004/096185 describe asimismo una forma medicamentosa y un procedimiento para su preparación. La forma medicamentosa está revestida con un copolímero de (met)acrilato aniónico distinto al del documento WO 2003/072087 que, en caso necesario, puede ser neutralizado parcialmente. Con el fin de preparar una disolución del copolímero aniónico es necesario, por norma general, una neutralización parcial o completa de los grupos ácido. El copolímero aniónico puede incorporarse con agitación en agua, p. ej., paulatinamente y en una concentración final de 1 a 40% en peso y, en este caso puede neutralizarse, en parte o por completo, mediante la adición de una sustancia de carácter básico tal como, p. ej., NaOH, KOH, hidróxido de amonio, o bases orgánicas tales como, p. ej., trietanolamina. También es posible emplear un polvo del copolímero al que ya durante su preparación se le agregó, y con la finalidad de la neutralización (parcial), una base, p. ej., NaOH, de modo que el polvo es ya un polímero (parcialmente) neutralizado. El valor del pH de la disolución se encuentra, por norma general, por encima de 4, p. ej., en el intervalo de 4 hasta aprox. 7. 30 35

Problema y solución

- 40 Copolímeros de (met)acrilato aniónicos, p. ej., del tipo EUDRAGIT[®] L, EUDRAGIT[®] L100-55, EUDRAGIT[®] S O EUDRAGIT[®] FS son conocidos como revestimientos solubles en jugos intestinales para formas medicamentosas. En función de la composición del monómero, pero en particular en función del contenido de grupos aniónicos, los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se caracterizan por valores del pH de disolución específicos en el jugo intestinal o en el jugo intestinal artificial. En función del tipo de polímero, los valores del pH de disolución específicos o bien los valores del pH del comienzo de la disolución específicos se encuentran en el intervalo de, p. ej., pH 5,5 a 45 7,5. A partir del valor del pH de disolución específico para el copolímero de (met)acrilato aniónico respectivo y por encima del mismo, las formas medicamentosas revestidas con ellos liberan el principio activo contenido. Los valores del pH de disolución específicos caracterizan, por consiguiente, el comienzo de la liberación del principio activo.

5 No obstante, en el tramo de transición del estómago al duodeno pueden producirse, debido a la influencia del quimo y de ácido gástrico contenido en el mismo, desplazamientos del pH no predecibles que se prolongan hasta el yeyuno. Por lo tanto, puede suceder que un principio activo que, en teoría, ya deba ser liberado directamente en el duodeno, en el caso de un valor del pH de 5,5 ó 6,0, todavía no es liberado in vivo debido a que, condicionado por la ingesta de alimentos en la situación respectiva, el valor del pH se encuentra todavía por debajo del valor del pH de disolución específico del revestimiento polimérico.

10 Para un efecto rápido y completo de sustancias medicamentosas, debido a su capacidad de resorción, es particularmente de interés el duodeno que se une al estómago. En este tramo del intestino delgado, que se caracteriza por una fuerte motilidad, los valores del pH oscilan entre 2 y 6, en función del contenido y del ciclo de motilidad del estómago. Los tiempos de paso a través del duodeno son breves y se encuentran en el intervalo de 15 a 30 min.

15 Para una pluralidad de principios activos, p. ej., analgésicos, se pretende un rápido inicio del efecto, equivalente a una resorción temprana en el duodeno. Al mismo tiempo, existe una pluralidad de principios activos que son lo suficientemente solubles y estables (frente a ácidos) y que, por consiguiente, son adecuadas, en teoría, para una liberación en un medio ácido. Por lo tanto, sería favorable que los valores del pH de disolución específicos de copolímeros de (met)acrilato aniónicos pudieran anticiparse en el intervalo ácido, con el fin de utilizar a éstos para el revestimiento de formas medicamentosas que contienen principios activos con una estabilidad suficiente frente a ácidos y en las que se desea una rápida resorción.

20 Es conocido emplear copolímeros de (met)acrilato aniónicos en forma parcialmente neutralizada. Con ello, se alcanza una solubilidad mejorada del polímero en agua y una estabilización de las dispersiones de polímeros. Como bases para la neutralización parcial se aconsejan, por norma general, sustancias tales como NaOH, KOH, hidróxido de amonio, o bases orgánicas tales como, p. ej., trietanolamina. El uso de copolímeros de (met)acrilato aniónicos parcialmente neutralizados para la reducción preestablecida de los valores de pH de disolución específicos de copolímeros de (met)acrilato aniónicos en el intervalo ácido no es conocido.

25 Por lo tanto, se consideró como misión proporcionar una forma medicamentosa revestida con un copolímero de (met)acrilato aniónico que pueda liberar en un tiempo relativamente corto, ya antes de alcanzar el valor del pH de disolución específico, una porción nada insignificante de la sustancia activa contenida in vitro e in vivo.

El problema se resuelve mediante el

30 uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, consistente en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ del ácido acrílico o del ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, en donde más de 10 a 50% de los grupos aniónicos contenidos son neutralizados mediante una base,

35 para la preparación de una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y que libera al menos 30% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH en el que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que estuviera revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos de 10% del principio activo en el espacio de 30 minutos, en donde el revestimiento de la forma medicamentosa puede contener hasta 30% en peso de otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan en cantidades irrelevantes grupos laterales iónicos.

40 Realización de la invención

45 La invención se refiere al uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, consistente en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ del ácido acrílico o del ácido metacrílico y 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, en donde más de 10 a 50%, o preferiblemente más de 10 a 20%, o preferiblemente más de 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos son neutralizados mediante una base,

50 para la preparación de una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y que libera al menos 30, preferiblemente al menos 50, en particular al menos 70% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH en el que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que estuviera revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría

5 menos de 10, en particular menos de 8, preferiblemente menos de 5% del principio activo en el espacio de 30 minutos. La liberación de principio activo puede determinarse en el caso del respectivo valor del pH análogamente a USP 28 (véanse también los Ejemplos). Mediante la neutralización, preferiblemente de más de 10 a 20% o preferiblemente de más de 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos, el valor del pH de disolución específico del copolímero de (met)acrilato, en función del grado de neutralización, puede hacerse descender o bien reducir en 0,5 a 1,5, preferiblemente en más de 1,5 a 2,5 o bien en más de 2,5 a 3,5 unidades de pH. En función del principio puede elegirse la variante adecuada para garantizar una liberación del principio con un valor del pH correspondientemente reducido.

Copolímero de (met)acrilato aniónico

10 El copolímero de (met)acrilato aniónico se compone en un 60 a 40% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ polimerizados en los radicales del ácido acrílico o del ácido metacrílico y en un 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico.

15 Por norma general, las proporciones mencionadas se suman hasta 100% en peso. Sin embargo, adicionalmente, sin que esto conduzca a un perjuicio o a una modificación de las propiedades esenciales, pueden estar contenidas pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, p. ej., de 1 a 5% en peso de otros monómeros vinílicamente copolimerizables tales como, p. ej., metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. Preferiblemente, no están contenidos otros monómeros vinílicamente copolimerizables.

Ésteres alquílicos C₁ a 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.

20 Un monómero de (met)acrilato con un grupo aniónico es, p. ej., ácido acrílico, preferiblemente es ácido metacrílico.

Adecuados para la finalidad de la invención son, en particular copolímeros de (met)acrilato aniónicos a base de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y 60 a 40% en metacrilato de metilo, o de 60 a 40% en peso de acrilato de etilo (tipos EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L100-55). Mediante la neutralización parcial de al menos 4%, preferiblemente 4 a 40% o preferiblemente 4 a 10 o preferiblemente más 10 a 20% o preferiblemente más de 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos puede reducirse, en función del grado de neutralización, el valor del pH de disolución específico en 0,5 a 3,5 unidades de pH. EUDRAGIT® L es un copolímero a base de 50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico. El valor del pH del comienzo de la liberación específica de principio activo en los jugos intestinales o en los jugos intestinales artificiales (valor del pH de disolución específico) puede indicarse con un pH de 6,0. Mediante la neutralización parcial de al menos 4%, preferiblemente 4 a 40% o preferiblemente 4 a 10 o preferiblemente más de 10 a 20%, o preferiblemente más 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos, en función del grado de neutralización, el valor del pH de disolución específico puede reducirse en 0,5 a 3,5 unidades de pH. EUDRAGIT® L100-55 es un copolímero a base de 50% de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30D-55 es una dispersión que contiene 30% en peso de EUDRAGIT® L100-55. El valor del pH del comienzo de la liberación específica de principio activo en los jugos intestinales o en los jugos intestinales artificiales (valor del pH de disolución específico) puede indicarse con un valor de 5,5. Mediante la neutralización parcial de al menos 4%, preferiblemente 4 a 40% o preferiblemente 4 a 10, o preferiblemente más de 10 a 20% o preferiblemente más de 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos puede reducirse el valor del pH de disolución específico, en función del grado de neutralización, en 0,5 a 3,5 unidades de pH.

Preparación de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos

40 La preparación de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos puede tener lugar de manera en sí conocida mediante polimerización en los radicales de los monómeros (véanse, p. ej., los documentos EP 0 704 207 A2, EP 0 704 208 A2, WO 2003/072087, WO 2004/096185). Los copolímeros se pueden preparar de manera en sí conocida mediante polimerización por emulsión en los radicales en fase acuosa en presencia de preferiblemente emulsionantes aniónicos, por ejemplo según el procedimiento descrito en documento DE-C 2 135 073.

45 El copolimerizado puede prepararse según procedimientos habituales de la polimerización en los radicales de forma continua o discontinua (procedimiento en tandas) en presencia de iniciadores formadores de radicales y, eventualmente, reguladores para el ajuste del peso molecular en masa, en disolución, mediante polimerización en perlas o en emulsión. El peso molecular medio Mw (media ponderal, determinado, p. ej., por medición de la viscosidad en disolución) puede encontrarse, 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 iniciadores solubles en agua y emulsionantes (preferiblemente aniónicos).

En el caso de la polimerización en masa, el copolímero puede obtenerse en forma sólida mediante fragmentación, extrusión, granulación o granulación en molde caliente.

5 Los copolímeros de (met)acrilato se obtienen de manera en sí conocida mediante polimerización en masa, en disolución, en perlas o en emulsión en los radicales. Antes del tratamiento debe llevarse, mediante procesos de molienda, secado o pulverización adecuados, al intervalo de tamaños de partículas de acuerdo con la invención. Esto puede tener lugar mediante, una simple fragmentación de cordones de granulado, extrudidos y enfriados o mediante granulación en molde caliente.

10 En particular en el caso de la mezcladura con otros polvos o líquidos puede ser ventajoso el empleo de polvos. Aparatos adecuados para la preparación de los polvos son habituales para el experto en la materia, p. ej., molinos de chorros de aire, molinos de cruceta, molinos de abanico. Eventualmente, pueden incluirse correspondientes etapas de tamizado. Un molino adecuado para grandes cantidades industriales es, por ejemplo, un molino de contracorriente (Multi N° 4200) que es hecho funcionar a una sobrepresión de aprox. 6 bares.

Neutralización parcial

15 La invención se refiere al uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado consistente en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ del ácido acrílico o del ácido metacrílico y 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, en donde más de 10 a 50%, de manera particularmente preferida 12 a 40, en particular más de 15 a 35% de los grupos aniónicos contenidos son neutralizados mediante una base.

20 Adecuadas para la neutralización parcial de acuerdo con la invención del copolímero de (met)acrilato son bases, en particular bases inorgánicas, preferiblemente aquellas con un peso molecular de a lo sumo 150. En particular, son adecuadas, p. ej., lejía de sosa (NaOH), lejía de potasa (KOH), hidróxido de amonio, o bases orgánicas tales como, p. ej., trietanolamina, sosa, potasa, bicarbonato sódico, trifosfato de sodio, tricitrato de sodio o amoníaco o aminas fisiológicamente compatibles tales como trietanolamina o tris-(hidroximetil)-aminometano. Particularmente preferido es NaOH.

25 El peso molecular de las sustancias mencionadas es conocido o bien se puede calcular con ayuda de los átomos presentes en la molécula con ayuda de los pesos atómicos.

30 No son adecuadas o bien están excluidas expresamente de la invención bases orgánicas catiónicas con un M_w mayor de 150, dado que éstas afectan al comportamiento de liberación del principio activo de otra manera no de acuerdo con la invención. Se han de excluir, entre otros, oligómeros o polímeros naturales o sintéticos, p. ej., a base de 3 a 100, preferiblemente 5 a 25 unidades de histidina, arginina o lisina, poli-histidinas, poli-argininas, poli-lisinas, fosfolípidos catiónicos o bien de iones híbridos tales como, p. ej., fosfatidilcolina, ribonucleósidos: productos de condensación de la función hidroxilo en el átomo de carbono 1 de la ribosa con la función amino heterocíclica de las bases adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, de manera correspondiente a la presencia en el ARN; desoxirribonucleósidos: productos de condensación de la función hidroxilo en el átomo de carbono 1 de la desoxirribosa con la función amino heterocíclica de las bases adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, de manera correspondiente a la presencia en el ADN; bases a base de coadyuvantes tensioactivos catiónicos o emulsionantes tales como benzalconio (CAS RN: 8001-54-5), benzetonio (CAS 121-54-0), cetalconio (CAS 122-18-9), cetrimida (CAS 8044-71-1), cetrimonio (CAS 57-09-0), cetilpiridinio (CAS 123-03-5), esteralconio (CAS 122-19-0), dialquildimethylamonio (CAS 230-993-8).

40 Dispersiones

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

El copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado puede presentarse en forma de un polvo redispersable que se obtuvo a partir de una dispersión, p. ej., mediante secado por pulverización.

45 Dispersiones / neutralización parcial

El polimerizado en emulsión se crea y aplica preferiblemente en forma de una dispersión acuosa al 10 a 50 por ciento en peso, en particular al 20 a 40 por ciento en peso. Como forma comercial se prefiere un contenido en sólidos de 30% en peso. El valor medio ponderal del tamaño de partículas (radio) del látex asciende, por norma

general, a 40 hasta 100 nm, preferiblemente a 50 hasta 70 nm, lo cual garantiza una viscosidad favorable para la técnica de tratamiento inferior a 1000 mPa·s. El tamaño de partículas puede determinarse mediante difracción por láser, p. ej., con el aparato Mastersizer 2000 (razón social Malvern).

5 El copolímero aniónico puede incorporarse con agitación en agua, p. ej., paulatinamente y en una concentración final de 1 a 40% en peso y, en este caso, tal como se describe, en parte mediante la adición de una sustancia de carácter básico de acuerdo con la invención tal como, p. ej., NaOH. También es posible emplear polvo del copolímero al que ya se le añadió durante su preparación, con la finalidad de la neutralización (parcial), una base, p. ej., NaOH, de modo que el polvo ya es un polímero (parcialmente) neutralizado. El valor del pH de la disolución se encuentra por norma general por encima de 4, p. ej., en el intervalo de 4 hasta aprox. 6. En este caso, también se pueden tomar, p. 10 ej., mezclas de cargas de dispersiones total o parcialmente neutralizadas con dispersiones o mezclas no neutralizadas de cargas con diferente grado de neutralización parcial y pueden continuar elaborándose de la manera descrita, es decir, utilizar la mezcla para revestimientos o primeramente liofilizar o secar por pulverización para formar un polvo. Asimismo, es posible la mezcladura de un polvo a base de un polímero no neutralizado con una correspondiente cantidad de base sólida, de modo que la neutralización resulta sólo durante la redispersión en agua.

15 La dispersión puede, p. ej., también secarse por pulverización o liofilizarse de manera en sí conocida y proporcionarse en forma de un polvo redispersable (véase, p. ej., el documento EP-A 0 262 326). Procedimientos alternativos son la liofilización o coagulación y el enfriamiento brusco del agua en una extrusora con subsiguiente granulación (véase, p. ej., el documento EP-A 0 683 028).

20 Dispersiones de copolímeros a base de polvos secados por pulverización o liofilizados y redispersados pueden presentar una estabilidad a la cizalla incrementada. Esto es especialmente ventajoso en el caso de la aplicación por pulverización. Mediante la adición de emulsionante puede aumentarse la estabilidad frente a la cizalla. Preferiblemente está contenido un emulsionante aniónico en una cantidad de 0,1 a 2% en peso. Particularmente preferido es laurilsulfato de sodio como emulsionante.

Uso del copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado

25 El copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado puede utilizarse, de acuerdo con la invención, para la preparación de una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y libera al menos el 30% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH al que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y al que una forma medicamentosa correspondiente que estuviera revestida con un copolímero de 30 (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos de 10% del principio activo en el espacio de 30 minutos.

El experto en la materia conoce sobradamente el ensayo de liberación según USP 28, en particular según USP 28<711> Método de Paletas (= Aparato 2).

35 La liberación de principio activo puede determinarse análogamente a USP 28, en particular USP 28-NF23 (General Chapter <711>, Dissolution, Apparatus 2 (Paddle), Method <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General Drug Release Standard", Método B (100 rpm, 37°C) con la siguiente modificación: las formas medicamentosas revestidas se examinan en analogía a USP 28 al valor del pH en cada caso relevante en disoluciones tampón en cuanto a la liberación del principio activo. La concentración de principio activo en el medio de ensayo puede determinarse, en función del principio activo, p. ej., fotométricamente o mediante HPLC (cromatografía líquida a alta presión).

40 Mezclas con otros polímeros formadores de película

El revestimiento de la forma medicamentosa puede contener, adicionalmente al copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, hasta 30, en particular hasta 20 % en peso de otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan en cantidades insignificantes grupos laterales iónicos. Cantidades insignificantes de grupos laterales iónicos están presentes en el polímero cuando en total menos del 5%, p. ej., 0,1 a menos de 5% 45 de los grupos laterales o bien de las unidades monómeras presentan grupos iónicos.

Otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan cantidades insignificantes de grupos laterales iónicos pueden ser: copolímeros a base de metacrilato de metilo y acrilato de etilo (EUDRAGIT® NE30D), copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol (Kollicoat® IR), poli(acetato de vinilo) (PVAc, Kollicoat® SR), hidroxietilcelulosa (HEC, Klucel®), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Pharmacoat®, Methocel®, Sepifilm®, Viscontran®, Opadry®), hidroximetilcelulosa (HEMC), etilcelulosa (EC, Ethocel®, 50

Aquacoat[®], Surelease[®]), metilcelulosa (MC, Viscontran[®], Tylopur[®], Methocel[®], ésteres de celulosa o una mezcla de los polímeros mencionados.

Coadyuvantes

5 A la formulación conforme al uso se añaden, preferiblemente durante su preparación, aditivos habituales para la constitución del núcleo y para el revestimiento. Básicamente, naturalmente todas las sustancias empleadas deben ser toxicológicamente inocuas y, en particular, deben poder ser utilizadas en particular en medicamentos sin un riesgo para los pacientes.

10 Las cantidades de partida y el uso de los aditivos habituales en revestimientos de medicamentos o recubrimientos son habituales para el experto en la materia. Aditivos habituales pueden ser, p. ej., agentes separadores, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, formadores de poros, fomentadores de la penetración, abrillantadores, sustancias aromatizantes o agentes saboreantes. Sirven como coadyuvantes de elaboración y deben garantizar un proceso de preparación seguro y reproducible, así como una buena estabilidad al almacenamiento a largo plazo, o alcanzan propiedades ventajosas adicionales en la forma medicamentosa.

• Plastificantes

15 Sustancias adecuadas como plastificantes tienen, por norma general, un peso molecular entre 100 y 20.000 y contienen uno o varios grupos hidrófilos en la molécula, p. ej., grupos hidroxilo, éster o amino. Son adecuados citratos, ftalatos, sebacatos, aceite de ricino. Ejemplos de plastificantes adecuados son éster alquílico del ácido cítrico, propilenglicol, ésteres de glicerol, éster alquílico del ácido ftálico, éster alquílico del ácido sebácico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 4000 a 20.000.

20 Plastificantes preferidos son citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, sebacato de dibutilo y sebacato de dietilo. Las cantidades de partida oscilan entre 1 y 35, preferiblemente de 5 a 25% en peso, referidas al copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado.

25 La adición de los plastificantes para la formulación puede efectuarse de manera conocida, directamente, en disolución acuosa o después de un tratamiento previo térmico de la mezcla. También pueden emplearse mezclas de plastificantes.

• Agentes separadores:

30 Los agentes separadores poseen, por norma general, propiedades lipófilas y se añaden, por norma general, a las suspensiones de pulverización. Impiden una aglomeración de los núcleos durante la formación de la película. Preferiblemente, se emplean talco, estearato de Mg o Ca, ácido silícico molido, caolín o emulsionantes no iónicos con un índice HLB entre 3 y 8. Cantidades de partida habituales para agentes separadores oscilan entre 0,5 y 100% en peso, referido al polímero o a la mezcla de polímeros.

• Pigmentos:

Los pigmentos sirven para la coloración del revestimiento.

35 Los pigmentos pueden ser añadidos directamente a la dispersión de copolímero de (met)acrilato, p. ej., mediante incorporación con agitación o también pueden ser dispersados por separado y añadirse luego a la dispersión. Cantidades de aplicación habituales son, p. ej., 20 a 400% en peso, referido al peso del polímero o de la mezcla de polímeros.

40 Véase para ello también, p. ej.: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, No. 4, pág. 156 (1978); Decreto de Colorantes Medicamentosos AmFarbV de 25.08.1980.

45 Pigmentos adecuados pueden ser, p. ej., pigmentos de óxido de aluminio o pigmentos de óxido de hierro. Son adecuados, p. ej., naranja amarillo, barniz rojo cochinilla, pigmentos de color a base de óxido de aluminio o bien colorantes azo, colorantes de ácido sulfónico, Naranja Amarillo S (E110, C.I. 15985, FD&C Amarillo 6), Carmin de indigo (E132, C.I. 73015 FD&C Azul 2), Tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Amarillo 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Rojo cochinilla A), Amarillo Quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Amarillo 10), Eritrosina (E 127, C.I.

45430, FD&C Rojo 3), Azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisina), Amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Rojo 2), Verde ácido brillante (E 142, C.I. 44090, FD&C Verde S).

Los números E indicados de los pigmentos se refieren a una numeración de la UE. Véase para ello también Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, No. 4, pág. 156 (1978); Decreto de Colorantes Medicamentosos AmFarbV de 25.08.1980. Los números FD&C se refieren a la Autorización en Food, Drugs and Cosmetics por parte de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) descrita en: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

10 Forma medicamentosa conforme al uso

La invención se refiere al uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, consistente en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ del ácido acrílico o del ácido metacrílico y 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, en donde más de 10 a 50%, preferiblemente más de 10 a 20% o preferiblemente más de 20 a 40% de los grupos aniónicos contenidos están neutralizados mediante una base, para la preparación de una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y libera al menos el 30% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH en el que el principio es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que no está revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos del 10% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos, pudiendo contener el revestimiento de la forma medicamentosa hasta 30% en peso de otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan cantidades insignificantes de grupos laterales iónicos.

La forma medicamentosa puede contener preferiblemente un revestimiento polimérico con NaOH como agente de neutralización en combinación con 5 a 25% en peso de un plastificante.

25 Principios activos

Conforme al uso, se obtiene una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y que libera al menos 30% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH en el que el principio activo es suficientemente soluble y estable. Una forma medicamentosa conforme al uso puede estar revestida, por ejemplo, con un EUDRAGIT® L100-55 parcialmente neutralizado hasta 15% con NaOH (copolímero a base de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico; valor del pH de disolución específico = pH 5,5) (véase el Ej. C). En este caso, ya a pH 4,0 se liberan cantidades significativas del principio activo contenido. El principio activo contenido debe, por lo tanto, ser suficientemente soluble y estable a pH 4,0 con el fin de que se pueda ajustar el efecto terapéutico pretendido.

Por suficientemente soluble se entiende conforme a Guidance for Industry “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification” por el U.S. Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research CDER), agosto de 2000, BP System” Apartado II.A – Solubilidad, que una dosis de sustancia medicamentosa, independientemente de su cantidad absoluta, se disuelve en 250 ml de una disolución tampón con el valor del pH en cada caso relevante. El valor del pH relevante sería en el ejemplo anterior pH 4,0. La determinación de la solubilidad tiene lugar preferiblemente de manera análoga a la prescripción en el apartado III A.

Por suficientemente estable se entiende cuando el principio activo contenido de una disolución tampón con el valor del pH relevante en cada caso permanece terapéuticamente eficaz o químicamente invariable a 37°C a lo largo de 2 horas en una proporción de al menos 90, preferiblemente de al menos 95%, no debiendo ser tóxica o incompatible una proporción eventualmente descompuesta o terapéuticamente ineficaz. La estabilidad dependiente del pH puede verificarse mediante análisis químico-físico, así como mediante estudios in vitro o in vivo. Se dispone de datos correspondientes para una pluralidad de principios activos habituales. Ácido acetil-salicílico es, p. ej. a pH 4,0, suficientemente soluble y estable.

Principios activos adecuados para la finalidad de la invención son, p. ej., aquellos principios activos cuyas formas comerciales presentan revestimientos resistentes a los jugos gástricos, debido a que los principios activos son insolubles o inestables a pH 1,2, de los que sin embargo se conoce que a partir de aproximadamente pH 3,0 son

suficientemente solubles y estables. El efecto ventajoso de la invención se manifiesta, en particular, en aquellas sustancias activas en las que está indicado un efecto particularmente rápido.

Una elección de principios activos potencialmente adecuados de este tipo puede ser, p. ej.: bloqueadores de la bomba de protones, en particular Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Perprazol, Esomprazol, Tenatoprazol, Anastrozol, Aripiprazol, Dapriprazol, Hidroxiomeprazol, Leminoprazol, así como Paroxetina, Pindolol, Roboxetina, antibióticos, en particular ácido 5-aminosalicílico, Sulfasalazina, Budenosida, Natamicina, Preglumetacina, Sulfasalacina, Nitrofurantoina, Didanosina, antirreumáticos no esteroides, en particular ácido acetilsalicílico, Acemetacina, Ibuprofeno, Diclofenaco, Naproxeno, Cetoprofeno, Dexcetoprofeno, Indometacina, ácido tiaprofenoico, así como agentes reductores de lípidos, en particular Pravastatina, anticonvulsivos, en particular ácido valproico, o anti-hipertónicos tales como, p. ej., Ramipril, así como sus sales.

Además, se han de mencionar principios activos enzimáticos, proteicos o peptídicos tales como, p. ej.: Bromelaina, Pancreatina o Tripsina, una insulina, una hormona del crecimiento humano (hGH), Corbaplatino, Intron A, Calcitonina, Cromalina, un interferón, una calcitonina, factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF), una interleucina, una quinina, una hormona paratiroide, Glucagón, Pro-Somatostatina, una somatostatina, Detirelix, Cetorelix, Vasopresina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, Leuprolidacetato o un antígeno que se obtuvo de hierbas u otras plantas tales como, p. ej., centeno, trigo, cebada, avena, hierba Bermuda, cola de caballo, arce, olmo, encina, plátano, chopo, cedro, cola de caballo, cardos, IgG, vacunas específicas o anticuerpos monoclonales, una hormona peptídica, una proteína inmunomoduladora, un antígeno o anticuerpo.

Otros principios activos en los que se puede emplear ventajosamente la invención son: oligonucleótidos o principios activos aniónicos con un valor pK_a en el intervalo en cuestión.

Procedimiento para la preparación de una forma medicamentosa conforme al uso

La forma medicamentosa conforme al uso puede prepararse de manera en sí conocida mediante procedimientos farmacéuticamente habituales tales como prensado directo, prensado de granulados secos, húmedos o sinterizados, extrusión y subsiguiente redondeamiento, granulación en húmedo o en seco o granulación directa o mediante la unión de polvos (estratificación de polvo) sobre esferas libres de principio activo o bien núcleos neutros (esferas exentas de sustancia activa) o partículas con contenido en principio activo y mediante la aplicación del revestimiento polimérico en el procedimiento de pulverización o mediante granulación en lecho fluido.

El grosor de capa del revestimiento no tiene influencia esencial alguna a lo largo de amplios intervalos sobre el valor del pH de liberación. Cantidades de aplicación habituales oscilan entre 4 y 10 mg/polímero por cm^2 de superficie del núcleo

Preparación de formas medicamentosas multi-partículas

La invención se adecúa también para la preparación de formas medicamentosas multi-partículas, dado que los copolímeros a utilizar resisten las elevadas presiones durante el prensado del gránulo con la carga.

La preparación de formas medicamentosas multi-partículas mediante prensado de un aglutinante farmacéuticamente habitual con partículas con contenido en principio activo se describe ampliamente, p. ej., por *Beckert et al.* (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", *International Journal of Pharmaceutics* 143, págs. 13-23 y en el documento WO 96/01624.

Gránulos con contenido en principio activo pueden prepararse aplicando principio activo mediante un proceso de estratificación. Para ello, el principio activo se homogeneiza junto con otros coadyuvantes (agentes separadores, eventualmente plastificantes) y se disuelve o suspende en un aglutinante. Por medio de un proceso en lecho fluido, el líquido puede aplicarse sobre gránulos de placebo o demás materiales de soporte adecuados, evaporándose el disolvente o agente de suspensión (bibliografía: *International Journal of Pharmaceutics* 143, págs. 13-23). Al proceso de preparación puede unirse una etapa de secado. El principio activo puede aplicarse en varias capas.

Algunos principios activos, p. ej., ácido acetilsalicílico, son habituales en el comercio en forma de cristales de principios activos y pueden emplearse en esta forma en lugar de gránulos con contenido en principio activo.

Revestimientos de películas sobre gránulos con contenido en principio activo se aplican habitualmente en aparatos de lecho fluido. En esta solicitud se mencionan ejemplos de recetas. Formadores de película se mezclan habitualmente con plastificantes y agentes separadores según un procedimiento adecuado. En este caso, los

formadores de película pueden presentarse en forma de disolución o suspensión. Los coadyuvantes para la formación de la película pueden asimismo estar disueltos o suspendidos. Pueden utilizarse disolventes o agentes dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión pueden utilizarse adicionalmente estabilizadores (ejemplo: polisorbato 80 u otros emulsionantes o bien estabilizadores adecuados).

- 5 Ejemplos de agentes separadores son monoestearato de glicerol u otros derivados de ácidos grasos adecuados, derivados de ácido silícico o talco. Ejemplos de plastificantes son propilenglicol, ftalatos, polietilenglicoles, sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

10 Entre la capa de copolímero con contenido en principio activo y soluble en el intestino puede estar aplicada una capa de separación que sirve para la separación del principio activo y el material de revestimiento con la finalidad de impedir interacciones. Esta capa puede consistir en formadores de película inertes (p. ej., HPMC, HPC o copolímeros de ácido (met)acrílico) o, p. ej., talco u otras sustancias farmacéuticas adecuadas. Asimismo pueden utilizarse combinaciones a base de formadores de película y talco o sustancias similares.

15 Mezclas para la preparación de comprimidos a base de partículas revestidas se preparan mediante mezclado de los gránulos con agentes aglutinantes adecuados para la formación de comprimidos, en caso necesario con la adición de sustancias fomentadoras de la descomposición y en caso necesario con la adición de lubricantes. La mezclado puede tener lugar en máquinas adecuadas. No son adecuados mezcladores que conducen a deterioros en las partículas revestidas, p. ej., mezcladores de reja de arado. Para conseguir tiempos de descomposición cortos adecuados puede ser necesaria una secuencia especial en el caso de la adición de los coadyuvantes a las partículas revestidas. Mediante la mezclado previa con las partículas revestidas con el agente lubricante o de desmoldeo estearato de magnesio puede hidrofobizarse su superficie y, con ello, evitarse un pegado.

Mezclas adecuadas para la formación de comprimidos contienen habitualmente 3 a 15% en peso de un coadyuvante de descomposición, p. ej., Kollidon CL y, p. ej., 0,1 a 1% en peso de un lubricante y agente de desmoldeo tal como estearato de magnesio. La proporción de aglutinante se determina según la proporción requerida de partículas revestidas.

- 25 Aglutinantes típicos son, p. ej., Cellactose[®], celulosa microcristalina, fosfato de calcio, Ludipress[®], lactosa u otros azúcares adecuados, sulfato de calcio o derivados de almidón. Se prefieren sustancias con una densidad aparente baja.

30 Coadyuvantes de descomposición (agentes disgregantes) típicos son derivados de almidón o celulosa reticulados, así como polivinilpirrolidona reticulada. Asimismo, son adecuados derivados de celulosa. Mediante la elección de un aglutinante adecuado puede suprimirse el uso de coadyuvantes de descomposición.

Agentes lubricantes y de desmoldeo típicos son estearatos de magnesio u otras sales adecuadas de ácidos grasos o sustancias recogidas para este fin en la bibliografía (p. ej., ácido láurico, estearato de calcio, talco, etc.). En el caso de utilizar máquinas adecuadas (p. ej., prensa para comprimidos con lubricación externa) o formulaciones adecuadas puede suprimirse el uso de un agente lubricante y de desmoldeo en la mezcla.

- 35 A la mezcla puede haberse añadido eventualmente un coadyuvante para mejorar la fluencia (p. ej., derivados de ácido silícico muy dispersos, talco, etc.).

40 La formación de comprimidos puede tener lugar en prensas para comprimidos habituales, prensas de excéntrica o prensas rotativas de formación de comprimidos, con fuerzas de prensado en el intervalo de 5 a 40 kN, preferiblemente 10 - 20 kN. Las prensas para comprimidos pueden estar dotadas de sistemas para la lubricación externa. Eventualmente, pasan a emplearse sistemas especiales para el relleno de la matriz que evitan el relleno de la matriz mediante paletas agitadoras.

El grosor de capa del revestimiento varía a lo largo de amplios intervalos sin una influencia esencial sobre el valor del pH de liberación. Cantidades de aplicación habituales oscilan entre 4 y 10 mg/polímero por cm² de superficie del núcleo.

45 **Otros procedimientos de preparación para la forma medicamentosa conforme al uso**

El proceso de aplicación tiene lugar mediante aplicación por pulverización a base de una disolución orgánica o, preferiblemente, mediante pulverización a base de dispersiones acuosas, mediante fusión o mediante aplicación

directa del polvo. Para la realización es decisivo en este caso que resulten revestimientos uniformes y exentos de poros.

Procesos de aplicación conforme al estado de la técnica, véase, p. ej., Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Cap. 7, págs. 165 – 196.

- 5 Para la aplicación en las farmacopeas están enumeradas propiedades relevantes, ensayos exigidos y especificaciones.

De los libros de texto habituales se pueden deducir detalles, p. ej.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischeb Technologie: Verlag Chemie Weinheim – Beerfield Beach/Florida – Basel

- 10 - Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1991), en particular Capítulos 15 y 16, págs. 626-642.

- Gennaro, A., R. (Compilador), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, págs. 1567 – 1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

15 **Capa de cubrición**

También es posible aplicar una capa de cubrición externa (capa superior) a base de otro polímero, preferiblemente soluble en agua, y coadyuvantes, p. ej., pigmentos y/o agentes separadores que garantice otras funciones tales como, por ejemplo, la coloración o el impedimento del pegado.

Capa de separación

- 20 Entre la capa de copolímero con contenido en principio activo y soluble en el intestino puede estar aplicada una capa de separación (sub-capa) que sirve para la separación de principio activo y material de revestimiento con la finalidad de impedir interacciones. Esta capa puede consistir en formadores de película inertes (p. ej., HPMC, HPC o copolímeros de ácido (met)acrílico) o, p. ej., talco u otras sustancias farmacéuticas adecuadas. Asimismo pueden utilizarse combinaciones a base de formadores de película y talco o sustancias similares.

25 **EJEMPLOS**

Revestimiento con EUDRAGIT® L100-55 (copolímero a base de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico) a base de una dispersión al 30% (EUDRAGIT® L30D-55). Valor del pH de disolución específico = pH 5,5. Neutralización parcial con NaOH.

- 30 En los Ejemplos A a D se revistieron granulados de teofilina, tamaño de partícula 0,5 a 0,8 mm, a temperaturas de producto entre 30 y 35°C, con polímeros no neutralizados y con polímeros parcialmente neutralizados de forma distinta en un aparato de lecho fluido. La aplicación del polímero se encontraba en todos los ensayos entre 18 y 25% en peso, referido al peso del núcleo.

Receta (Ejemplo A):

	<u>Cantidad</u>	<u>Sólido</u>	<u>% de sólido</u>
35 EUDRAGIT L 30 D-55	794,1 g	238,2 g	30,0
talco	119,1 g	119,1 g	50,0
citrato de trietilo	23,8 g	23,8 g	10,0
agua	1456,7 g		

En los Ejemplos B, C y D se añadió, a diferencia del Ejemplo A, NaOH 1 N en cantidad correspondiente con el fin de neutralizar 4,4, 15 ó 30% de los grupos carboxilo de EUDRAGIT L 30 D-55.
Después de la aplicación por pulverización, las partículas se secaron durante 2 horas en soleras a 40°C.

Ensayo de liberación de gránulos de teofilina según USP 28 <711> Método de Paletas (= Aparato 2)

- 5 Las partículas de teofilina revestidas se sometieron a ensayo según USP 28 <711> Método de Paletas (= Aparato 2) a 100 rpm.

A continuación, se examinó la liberación de principio activo análogamente a USP 28 con las siguientes composiciones tampón (Tabla 1) a valor de pH constante. La liberación de principio activo después de 30 min se determinó fotométricamente (véase la Tabla 2).

10 **Tabla 2**

	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6
H ₃ PO ₄ 0,1 M	2210 g	680 g	553 g	509 g	332 g
NaCl	42,5 g	42,5 g,	42,5 g	42,5 g	42,5 g
KH ₂ PO ₄	5 g	5 g	5 g	5 g	5 g
K ₂ HPO ₄	10 g				
agua hasta	5000 ml				

Ejemplos A y B: no de acuerdo con la invención. Los Ejemplos A y B sirven como comparación para los Ejemplos C y D conforme a la invención.

EUDRAGIT®L30D-55: valor del pH de disolución específico pH = 5,5

15 **Tabla 2**

Ejemplo	A Comparación	B Comparación	C Conforme a la invención	D Conforme a la invención
	EUDRAGIT® L100-55 (copolímero a base de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico); Valor del pH de disolución específico = pH 5,5			
Grado de neutralización [%]	0	4,4	15	30
Valor del pH	Liberación de principio activo [%] después de 30 minutos			
2,0	0	0	0	6
3,0	0	0	5	35
4,0	0	3	35	95
5,0	0	33	70	99
6,0	98	100	98	97

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, consistente en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ del ácido acrílico o del ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, en donde más de 10 a 50% de los grupos aniónicos contenidos son neutralizados mediante una base,
- para la preparación de una forma medicamentosa con un núcleo con contenido en principio activo que está revestido con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado y que libera al menos 30% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos a un valor del pH en el que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que está revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos de 10% del principio activo en el espacio de 30 minutos, en donde el revestimiento de la forma medicamentosa puede contener hasta 30% en peso de otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan en cantidades irrelevantes grupos laterales iónicos.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la base, que se emplea para la neutralización parcial, presenta un peso molecular de a lo sumo 150.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que para la neutralización parcial se emplea NaOH, KOH o amoniaco.
4. Uso según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado por que el grado de neutralización parcial asciende a más de 10 a 20%.
- 20 5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado por que el valor del pH al que al menos el 30% del principio activo contenido es liberado en el espacio de 30 minutos y en el que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que está revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos de 10% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos, se encuentra 1,5 a 2,5 unidades de pH por debajo del valor del pH del comienzo de la liberación específica de principio activo en el jugo intestinal o en el jugo intestinal artificial de un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado.
- 25 6. Uso según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado por que el grado de neutralización parcial asciende a más de 20 a 40%.
- 30 7. Uso según la reivindicación 6, caracterizado por que el valor del pH al que al menos el 30% del principio activo contenido es liberado en el espacio de 30 minutos y en el que el principio activo es lo suficientemente soluble y estable y en el que una forma medicamentosa correspondiente, que está revestida con el copolímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado, liberaría menos de 10% del principio activo contenido en el espacio de 30 minutos, se encuentra 2,5 a 3,5 unidades de pH por debajo del valor del pH del comienzo de la liberación específica de principio activo en el jugo intestinal o en el jugo intestinal artificial de un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado.
- 35 8. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el copolímero de (met)acrilato aniónico consiste en unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de acrilato de etilo.
9. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el copolímero de (met)acrilato aniónico se emplea en forma de una dispersión acuosa con una proporción de sólidos de 10 a 50 por ciento.
- 40 10. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que como otros polímeros formadores de película que no presentan o sólo presentan cantidades insignificantes de grupos laterales iónicos se emplea un copolímero a base de metacrilato de metilo y acrilato de etilo (EUDRAGIT[®] NE30D), copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol (Kollicoat[®] IR), poli(acetato de vinilo) (PVAc, Kollicoat[®] SR), hidroxietilcelulosa (HEC, Klucel[®]), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Pharmacoat[®], Methocel[®], Sepifilm[®], Viscontran[®], Opadry[®]), hidroximetilcelulosa (HEMC), etilcelulosa (EC, Ethocel[®], Aquacoat[®], Surelease[®]), metilcelulosa (MC, Viscontran[®], Tylopur[®], Methocel[®], ésteres de celulosa o una mezcla de los polímeros mencionados.
- 45

- 5 11. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que como principios activos están contenidos bloqueadores de la bomba de protones, en particular Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Perprazol, Esomprazol, Tenatoprazol, Anastrozol, Aripiprazol, Dapriprazol, Hidroxiomeprazol, Leminoprazol, así como Paroxetina, Pindolol, Roboxetina, antibióticos, en particular ácido 5-aminosalicílico, Sulfasalazina, Budesida, Natamicina, Preglumetacina, Sulfasalacina, Nitrofurantoina, Didanosina, antirreumáticos no esteroides, en particular ácido acetilsalicílico, Acemetacina, Ibuprofeno, Diclofenaco, Naproxeno, Cetoprofeno, Dexcetoprofeno, Indometacina, ácido tiaprofenoico, así como agentes reductores de lípidos, en particular Pravastatina, anticonvulsivos, en particular ácido valproico, o anti-hipertónicos tales como, p. ej., Ramipril, así como sus sales.
- 10 12. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que como principio activo se emplea un bloqueador de la bomba de protones, y como revestimiento se emplea un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado a base de unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de acrilato de etilo.
- 15 13. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 11, caracterizado por que como principio activo se emplea ácido acetilsalicílico y como revestimiento se emplea un copolímero de (met)acrilato aniónico, parcialmente neutralizado en más de 20 a 40% a base de unidades polimerizadas en los radicales de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de acrilato de etilo.