

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 853**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2012 PCT/EP2012/061051**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12171884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2012 E 12729452 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2720683**

54 Título: **Composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente con resistencia contra la influencia de etanol**

30 Prioridad:

17.06.2011 WO PCT/EP2011/060098

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

13.02.2017

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee 45
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SCHATTKA, JAN HENDRIK;
MEIER, CHRISTIAN;
JUNG, HERBERT;
KRACHTUS, HEDI y
DEL ROSARIO FERRAND, JESSICA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 600 853 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

Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente con resistencia contra la influencia de etanol

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastrorresistente sobre el núcleo, con lo que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es no más de 10 % bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en medio de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol al 20% (v/v).

Antecedentes Técnicos

- 10 Copolímeros de (met)acrilato que contienen grupos aniónicos se describen, por ejemplo, en los documentos EP0704208B1, EP0704207A2, WO03/072087A1, WO2004/096185A1.

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada con resistencia contra la influencia de etanol empleando un revestimiento que comprende polímeros vinílicos neutros y excipientes se conocen a partir del documento WO2010/105672A1.

- 15 Composiciones farmacéuticas de liberación controlada con resistencia contra la influencia de etanol empleando un revestimiento que comprende una mezcla de polímeros y excipientes se conocen a partir del documento WO2010/105673A1.

- 20 La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH para fármacos narcóticos (opioides) con susceptibilidad disminuida a la influencia de etanol sobre la liberación de compuesto activo son conocidos a partir de los documentos WO2009/036812A1 y WO2010034342A1.

Composiciones farmacéuticas dependiente del pH de liberación controlada para fármacos que no sean los opioides con una susceptibilidad disminuida a la influencia del etanol sobre la liberación de compuesto activo son conocidos a partir de los documentos WO2009/036811A1 y WO2010034344A1.

- 25 El documento WO2008/049657 describe el uso de copolímeros de (met)acrilato gastrorresistentes en formas de dosificación oral retardada como formadores de la matriz para el ingrediente activo incluido con el fin de minimizar el efecto de la aceleración o desaceleración de la liberación del ingrediente activo por la influencia de etanol bajo condiciones in-vitro.

Definiciones generales

- 30 Las formas singulares como "un", "una", "el", "la" u "otro", "otra", tal como se utilizan en la descripción o en las reivindicaciones se entenderán como que incluyen el plural del sujeto definido dentro de la definición o límites dados, así como si no se indica explícitamente lo contrario.

- 35 Por ejemplo, la expresión en singular "un (met)acrilato" o "el (met)acrilato" tendrá el significado de uno o más copolímeros de (met)acrilato dentro de la definición o de los límites dados de la composición de monómero. Por lo tanto, mezclas de diferentes copolímeros de (met)acrilato dentro de la definición o de los límites dados de la composición de monómero se incluyen en el sentido de la invención. Las expresiones en singular tales como "un éster alquílico C₄ a C₁₈ de un ácido acrílico o metacrílico" o "otro monómero vinílico" se entenderán de la misma manera para induir uno o más de estos monómeros.

Preferiblemente, las relaciones de monómeros para los copolímeros descritos en esta memoria se suman a 100% en peso.

- 40 **Problema y Solución**

- Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están diseñadas para liberar el ingrediente activo de una manera de curvas de liberación reproducibles. Esto dará lugar a perfiles de nivel en sangre deseables y fiables que proporcionarán un efecto terapéutico óptimo. Si las concentraciones de nivel en sangre son demasiado bajas, el ingrediente activo no provocará un efecto terapéutico suficiente. Si las concentraciones de nivel en sangre son demasiado altas, esto puede provocar efectos tóxicos. En ambos casos concentraciones no óptimas de nivel en sangre de un ingrediente activo pueden ser peligrosas para el paciente y, por lo tanto, deberán ser evitadas. Existe un problema porque las relaciones ideales asumidas para la liberación del ingrediente activo durante el diseño de una composición farmacéutica o nutracéutica se pueden alterar por los hábitos de vida en general, descuido o por un comportamiento adictivo de los pacientes con respecto a la utilización de etanol o bebidas con contenido en etanol. En estos casos, la forma farmacéutica o nutracéutica que en realidad está diseñada para un medio exclusivamente acuoso se expone adicionalmente a un medio que contiene etanol de mayor o menor fuerza. Dado que las autoridades de la salud tales como, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) se centran cada vez más en el problema del etanol, la resistencia al etanol puede ser un importante requisito de registro en un futuro próximo.
- Dado que no todos los pacientes son conscientes del riesgo de la toma simultánea de una forma farmacéutica o nutracéutica de liberación controlada y las bebidas que contienen etanol, o no siguen o no son capaces de seguir las advertencias, los consejos o recomendaciones apropiados, existe una demanda de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación controlada, especialmente para las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastroresistentes, de manera que su modo de acción se vea afectado lo menos posible por la presencia de etanol.
- Composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastroresistentes convencionales, revestidas o no revestidas, habitualmente no son resistentes al alcohol en absoluto. Por lo tanto, un problema de la presente invención era proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastroresistentes que sean resistentes a la influencia de etanol.
- Especialmente existe un problema para composiciones formuladas gastroresistentes o entéricas. Estos tipos de formulaciones están revestidos generalmente con una capa de revestimiento gastroresistente (capa de revestimiento entérico) en el núcleo que tiene la función de que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago, respectivamente a pH 1,2 durante 2 horas de acuerdo con la USP, no excederá de 10, 8 o tal vez un 5%. Esta función asegura que los ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos sensibles a los ácidos estén protegidos frente a la inactivación y que ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos que pueden irritar la mucosa del estómago no se liberan en cantidades demasiado altas. Por otro lado, en muchos casos la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el intestino, respectivamente a pH 6,8 durante una hora o menos de acuerdo con el método USP, está diseñada para superar al menos 50, 60, 80% o más. La presencia de etanol en concentraciones de 20, 30 ó 40% (volumen/volumen) en el fluido gástrico conduce habitualmente a un aumento de las velocidades de liberación en el estómago. Debido al efecto de distribución, el efecto del etanol ingerido en el intestino no es de tanta importancia como en el estómago. Por lo tanto, una protección eficaz contra la influencia del etanol debe evitar, en primer lugar, dicho aumento no deseado del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago. Además puede ser deseable que la protección contra la influencia de etanol no afecte al menos a las velocidades de liberación comparativamente rápidas a pH 6,8 en medios sin etanol.
- Los varios problemas como los comentados se resuelven mediante una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastroresistente sobre el núcleo, en donde la capa de revestimiento gastroresistente comprende, comprende esencialmente o contiene
- al menos 30% en peso de un copolímero de (met)acrilato que comprende unidades polimerizadas de
- 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente
- 0 a 60% en peso de otro monómero vinílico,
- con lo que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es mayor que 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en medio de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol al 20% (v/v).

Descripción Detallada de la Invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastroresistente sobre el núcleo.

5 La capa de revestimiento gastroresistente

La capa de revestimiento gastroresistente comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90 o 100% en peso de un copolímero de (met)acrilato que comprende unidades polimerizadas del (met)acrilato tal como se reivindica.

El copolímero de (met)acrilato

10 Preferiblemente, las relaciones de monómeros para los copolímeros descritos en esta memoria se suman a 100% en peso.

El copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente, contiene o está compuesto de unidades polimerizadas de

15 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
 10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente
 0 a 60% en peso de otro monómero vinílico.

Éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico se eligen preferentemente entre metacrilato de n-butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isodecilo y metacrilato de laurilo.

20 Otro monómero vinílico es un monómero que no es ácido acrílico o metacrílico o un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico. Otro monómero vinílico puede ser preferiblemente de éster alquílico C₁ a C₃ de ácido acrílico o metacrílico, que son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o metacrilato de propilo. Otro monómero vinílico puede ser metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de poli(etilenglicol)metiléter, metacrilato de poli(etilenglicol)metiléter, acrilato de poli(propilenglicol)metiléter, metacrilato de poli(propilenglicol)metiléter o estireno.

25 Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

30 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
 10 a 50% en peso de acrilato de etilo
 10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente
 0 a 20 en peso de metacrilato de metilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

35 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
 20 a 40% en peso de metacrilato de n-butilo y
 30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

40 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
 30 a 50% en peso de acrilato de 2-etilhexilo
 15 a 40% en peso de acrilato de etilo y opcionalmente
 0 a 20% en peso de metacrilato de metilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 5 10 a 40% en peso de ácido metacrílico
20 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
10 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 10 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
20 a 50% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
20 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 15 10 a 35% en peso de ácido metacrílico
40 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
10 a 30% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 20 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
20 a 40% en peso de metacrilato de isodecilo y
40 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 25 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
20 a 40% en peso de metacrilato y
30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Procedimiento para preparar el copolímero de (met)acrilato

El copolímero de (met)acrilato se puede producir mediante polimerización en los radicales de los monómeros en presencia de iniciadores de la polimerización.

- 30 Se puede añadir un agente de transferencia de cadena para mejorar la estabilidad del proceso y la reproducibilidad del peso molecular (Mw). Una cantidad habitual de agente de transferencia de cadena puede ser de 0,05 a 1% en peso. Un agente de transferencia de cadena típico puede ser, por ejemplo, éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico (TGEH) o n-dodecil-mercaptano (nDDM). Sin embargo, el agente de transferencia de cadena se puede omitir en muchos casos, sin afectar las propiedades de acuerdo con la invención.

- 35 Métodos de preparación para los (co)polímeros son conocidos por el experto en el sector. Típicamente, se empleará la polimerización en emulsión, la polimerización en disolución o la polimerización en masa; la preparación preferida de los (co)polímeros es mediante polimerización en emulsión.

- 40 Si se utiliza la polimerización en emulsión, la operación puede se puede llevar a cabo, ventajosamente, por el proceso de alimentación en emulsión de monómero o el proceso de alimentación de monómero, respectivamente. Para esto, el agua se calienta a la temperatura de reacción en el reactor de polimerización. Tensioactivos y/o iniciadores se pueden añadir en esta etapa. Entonces – dependiendo del modo de operación - el monómero, una mezcla de monómeros o una emulsión de cualquiera son alimentados al reactor. Este líquido dosificado puede contener iniciadores y/o agentes tensioactivos o el iniciador y/o el tensioactivo pueden ser dosificados en paralelo.

Alternativamente, todos los monómeros se pueden cargar en el reactor antes de añadir el iniciador. A este método se le alude a menudo como proceso por tandas.

También es posible hacer una combinación de ambos procesos, polimerizando una parte de los monómeros en la forma de un proceso por tandas, y alimentando la otra parte después.

- 5 Como es conocido por el experto en el sector, el tipo de proceso y el modo de funcionamiento se puede elegir, para lograr el tamaño deseado de partículas, suficiente estabilidad de la dispersión, un proceso de producción estable y así sucesivamente.

Emulsionantes que pueden utilizarse son tensioactivos especialmente aniónicos y no iónicos. La cantidad de emulsionante utilizado es generalmente de no más de 5% en peso, basado en el polímero.

- 10 Tensioactivos típicos son, por ejemplo, sulfatos de alquilo (p. ej., dodecilsulfato de sodio), alquil-éter-sulfatos, dioctilsulfosuccinato sódico, polisorbatos (p. ej., polioxietileno (20) monooleato de sorbitán), etoxilatos de nonilfenol (nonoxinol-9) y otros.

Además de estos iniciadores utilizados convencionalmente en la polimerización en emulsión (p. ej., per-compuestos tales como peroxodisulfato de amonio (APS)) se pueden emplear sistemas redox tales como disulfito sódico-APS-hierro. También se pueden emplear iniciadores azo solubles en agua y/o se puede utilizar una mezcla de iniciadores. La cantidad de iniciador oscila habitualmente entre 0,005 y 0,5% en peso, basado en el peso de monómero.

- 15 La temperatura de polimerización depende de los iniciadores dentro de ciertos límites. Por ejemplo, si se utiliza APS, es ventajoso operar en el intervalo de 60 a 90°C, si se utilizan sistemas redox, también es posible polimerizar a temperaturas más bajas, por ejemplo a 30°C.

- 20 El tamaño medio de partícula de las partículas de polímero producidas en la polimerización en emulsión puede variar de 10 a 1000, 20 a 500 o 50 a 250 nm. El tamaño medio de partícula de las partículas de polímero se puede determinar por métodos bien conocidos para una persona experta, por ejemplo por el método de difracción láser. El tamaño de partícula puede determinarse por difracción láser, utilizando un aparato Mastersizer 2000 (Malvern). Los valores se pueden indicar como radio de la partícula RMS [nm], que es la mitad de la mediana de la distribución de tamaño de partícula basada en el volumen $d(v, 50)$.
- 25

La dispersión obtenida directamente se puede utilizar para preparar la suspensión de revestimiento, o - en casos raros - se puede utilizar como suspensión de revestimiento, incluso sin la adición de ingredientes adicionales.

- 30 La dispersión también se puede secar, preferiblemente mediante secado por pulverización, secado por congelación o coagulación. Así, se puede obtener un sólido que ofrece determinadas ventajas con respecto a la manipulación y logística.

El polimerizado seco puede de ser transferido entonces a una suspensión de revestimiento por redispersión del sólido en agua, p. ej. (cuando sea necesario) mediante el uso de un mezclador de alto cizallamiento.

El polimerizado secado también puede disolverse en un disolvente, p. ej., un disolvente orgánico, para preparar una disolución de revestimiento.

- 35 Si se prefiere el revestimiento con disoluciones de revestimiento, la preparación del polímero por polimerización en solución o polimerización en masa puede ser también una buena opción.

Liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico

- 40 La liberación de acuerdo con la USP del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10, no es más de 8 o no es más de 5% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en HCl 0,1 molar con y sin la adición de etanol al 20, 30 ó 40% (v/v).

La liberación de acuerdo con la USP del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 50, al menos 60, al menos 80% bajo condiciones in-vitro a pH 6,8 después de 45 o después de 60 minutos en medio tamponado (solución salina tamponada con fosfato, pH 6,8, Farmacopea Europea 4003200).

La USP (USP = Farmacopea de Estados Unidos) que se puede utilizar preferiblemente es la USP32 / NF27 (NF = Formulario Nacional), aparato II, método de paletas, 50 rpm para los comprimidos o método de paletas o de la cesta de 50 a 100 rpm, dependiendo de la monografía, para nódulos.

Otras características del copolímero de (met)acrilato

- 5 El copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura media de transición vítrea de 10 a 120 o de 20 a 100, preferiblemente de 25 a 80°C (determinada por DSC de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11357).

El copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura mínima de formación de película de 75°C o menos, preferiblemente 50°C o menos (determinada de acuerdo con la norma DIN ISO 2115).

- 10 El copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por un peso molecular medio M_w de 90.000 o más (determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC)).

Núcleo que comprende el ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico

- 15 El núcleo comprende uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos como el núcleo o como una parte del núcleo. El uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos pueden estar distribuidos más o menos homogéneamente en una estructura de matriz dentro de la estructura del núcleo o pueden formar el núcleo como una estructura cristalizada. Alternativamente, el uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos pueden estar presentes como una parte del núcleo en forma de una capa sobre un nódulo de soporte. Así, el núcleo es una forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica sin terminar, revestida o no revestida, pero todavía a ser revestida.

- 20 El núcleo, respectivamente la forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica a revestir por la composición de revestimiento puede comprender o puede contener un nódulo de soporte neutro, por ejemplo, una esfera de azúcar o esferas sin principio activo, en la parte superior de los cuales el ingrediente activo está unido en un aglutinante tal como lactosa o polivinilpirrolidona.

- 25 El núcleo puede comprender, alternativamente, un nódulo en forma de una matriz polimérica en la que está unido el ingrediente activo. El núcleo puede comprender un nódulo no revestido que consiste en un ingrediente activo cristalizado. El núcleo también puede comprender su propio revestimiento, por ejemplo, un revestimiento de liberación controlada. Un núcleo ya revestido de este tipo puede entonces ser revestido por la composición de revestimiento descrita en esta memoria.

- 30 El núcleo puede estar sin revestir o puede comprender un revestimiento, que es diferente del revestimiento derivado de la composición de revestimiento descrita en esta memoria. El núcleo puede ser un nódulo revestido, por ejemplo con un revestimiento de liberación controlada, un comprimido no revestido o revestido, un mini-comprimido no revestido o revestido, o una cápsula no revestida o revestida. El núcleo también puede comprender un denominado "sub-revestimiento" como una capa exterior.

- 35 El núcleo comprende al menos más de 80, más de 90, más de 95, más de 98, preferiblemente 100% de la cantidad total de uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos presentes en la forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente.

- 40 En algunos casos, puede ser útil que la composición de revestimiento pueda comprender, además del ingrediente activo presente en el núcleo, una cantidad parcial, preferentemente menos de 20, menos de 10, menos de 5, menos de 2% en peso de la cantidad total de uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos, por ejemplo con el fin de proporcionar una dosis inicial del ingrediente activo. En este caso, la composición de revestimiento tiene la función de un agente de unión o de un aglutinante para el ingrediente activo adicional. Preferiblemente, la composición de revestimiento comprende cualquier ingrediente activo.

Ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos

La expresión "un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico" tendrá el significado de uno o más ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos. Por lo tanto, mezclas de diferentes ingredientes activos farmacéuticos y/o nutracéuticos se incluyen en la definición.

Ingredientes activos nutracéuticos

5 La invención es preferiblemente útil para formas de dosificación nutracéuticas.
 Los nutracéuticos se puede definir como extractos de alimentos que se dice que tienen efectos médicos sobre la salud humana. El nutracéutico está contenido habitualmente en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de ingredientes activos nutracéuticos son resveratrol de productos de la uva como un antioxidante, productos de fibra dietéticos solubles tales como cáscara de semilla de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como conservante contra el cáncer y la soja o el trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutracéuticos son los flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de la semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de las bayas. A veces, el término nutracéuticos se utiliza como sinónimo de nutracéuticos.

15 La composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico. El ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico puede ser un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico que puede ser inactivado bajo la influencia de los fluidos gástricos a pH 1,2 o un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico que puede irritar la mucosa del estómago cuando liberado en el estómago.

Ingredientes farmacéuticos activos

20 La invención también es preferiblemente útil para formas de dosificación farmacéuticas con revestimiento entérico.

Clases de fármacos preferidas (incluyendo pero no limitadas a) son las que proceden de consideraciones de conmutación de parenteral a oral y/o fármacos de alta potencia (p. ej., citostáticos, hormonas, agonistas de receptores hormonales, antagonistas de los receptores hormonales) y/o fármacos con altos efectos secundarios y problemas de toxicidad (incluyendo metabolización de profármacos; p. ej., péptidos, peptidomiméticos, nucleótidos, nucleósidos, análogos de nucleósidos, taxoides).

25

Especialmente preferidos son los siguientes medicamentos

Remicade® (infiximab, Johnson & Johnson, Schering-Plough, Mitsubishi Tanabe Pharma - enfermedad de Crohn, artritis reumatoide),
 30 Enbrel® (Etanercept, Wyeth - artritis reumatoide),
 Zyprexa® (Olanzapina, Eli Lilly and Company - psicosis),
 Seroquel® (Quetiapina, AstraZeneca - esquizofrenia),
 Herceptin® (Trastuzumab, Roche, Genentech, Chugai Pharmaceutical - cáncer de mama),
 Lexapro®, Ciprexal® (Escitalopram, Forest Laboratories, H. Lundbeck - depresión, trastornos de ansiedad),
 Gleevec®, Glivec (imatinib, Novartis - leucemia),
 35 Avastin® (Bevacizumab, Roche, Genentech - cáncer colorrectal),
 Taxotere® (Docetaxel, Sanofi-Aventis - cáncer),
 Eloxatin®, Eloxatine® (Oxaliplatino, Sanofi-Aventis - cáncer colorrectal),
 Wellbutrin® (Bupropiona, GlaxoSmithKline, Biovail - depresión, trastorno afectivo estacional (SAD)),
 Abilify® (Aripiprazol, Otsuka Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb - psicosis, depresión),
 40 Avonex® (Interferonbeta-1a, Biogen Idec - esclerosis múltiple),
 Viagra® (sildenafil, Pfizer - disfunción eréctil),
 Lupron®, Leuplin (Leuprolide, Takeda Pharmaceutical, TAP Pharmaceuticals - cáncer de próstata),
 Zofran® (Ondansetron, GlaxoSmithKline - náuseas y vómitos),
 Arimidex® (Anastrozol, AstraZeneca - cáncer de mama),
 45 Prograf® (Tacrolimus, Astellas Pharma - rechazo al trasplante),
 CellCept® (Mycophenolatemofetil, Roche, Chugai Pharmaceutical - rechazo al trasplante),
 Gemzar® (Gemcitabina, Eli Lilly and Company - cáncer),
 Cymbalta® (Duloxetina, Eli Lilly and Company - depresión, trastornos de ansiedad),
 Duragesic® (Fentanilo, Johnson & Johnson - dolor),
 50 Casodex® (Bicalutamida, AstraZeneca - cáncer de próstata),

- Truvada® (Tenofovir + Emtricitabina, Gilead Sciences - infección por VIH),
 Flomax® (Tamsulosina, Boehringer Ingelheim - hipertrofia prostática benigna),
 Lyrica® (Pregabalina, Pfizer - dolor neuropático),
 Paxil®, Seroxat® (Paroxetina, GlaxoSmithKline - depresión, trastornos de ansiedad),
 5 Kaletra® (Lopinavir, Abbott Laboratories - infección por VIH),
 Erbitux® (Cetuximab, Bristol-Myers Squibb, Merck KGaA - cáncer colorrectal),
 Zoladex® (Goserelina, AstraZeneca - cáncer de próstata),
 Combivir® (Lamivudina + Zidovudina, GlaxoSmithKline - infección por VIH),
 10 Cialis® (Tadalafil, Eli Lilly and Company, Lilly Icos - disfunción eréctil),
 Reyataz® (Atazanavir, Bristol-Myers Squibb - infección por VIH),
 Concerta® (Metilfenidato, Johnson & Johnson - trastorno de hiperactividad y déficit de atención),
 Camptosar® (irinotecan, Pfizer - cáncer colorrectal),
 Adderall® (Anfetamina, Shire Pharmaceuticals - trastorno de hiperactividad y déficit de atención),
 15 Ultane®, Sevorane® (Sevoflurano, Abbott Laboratories - anestesia),
 Xeloda® (Capecitabina, Roche, Chugai Pharmaceutical - cáncer),
 Ferrara® (Letrozol, Novartis, Chugai Pharmaceutical - cáncer de mama),
 Viread® (Tenofovir, Gilead Sciences - infección por VIH),
 Tarceva® (Erlotinib, Roche, Genentech - cáncer de pulmón de células no pequeñas),
 Alimta® (Pemetrexed, Eli Lilly and Company - cáncer de pulmón de células no pequeñas),
 20 Actiq® (Fentanilo, Cephalon - dolor del cáncer),
 Lidodem® (Lidocaína, Endo Pharmaceuticals - dolor),
 Taxol® (Paclitaxel, Bristol-Myers Squibb - cáncer),
 Trizivir® (Abacavir + Lamivudina + Zidovudina, GlaxoSmithKline - infección por VIH),
 Epzicom®, Kixeva® (Abacavir + Lamivudina, GlaxoSmithKline - infección por VIH),
 25 Venlafaxine® (Effexor, Wyeth - antidepresivo)
- así como fármacos de la clase de compuesto respectivo de los mismos y/o el modo respectivo de acción implícita por dichos ejemplos (dado que este último es un descriptor de no sólo la físico-química del ingrediente farmacéutico activo (API), sino también su comportamiento fisiológico y carácter farmacéutico).

- 30 Clases terapéuticas y químicas de fármacos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas con revestimiento entérico son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o antiinfecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, betabloqueantes, derivados de bencimidazol, bloqueadores beta, fármacos cardiovasculares, agentes quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, p. ej., inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquido o sólidos, oligonucleótidos, proteínas de hormonas peptídicas, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, inhibidores de la bomba de protones, sales (de metales), p. ej., aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos de urología, vacunas.

- Ejemplos de fármacos, que son lábiles frente a los ácidos, irritantes o necesitan una liberación controlada, pueden ser: acamprosato, escina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-aminosalicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta caroteno, bicalutamid bisacodilo, bromelaína, bromelaína, budesonida, calcitonina, carbamapicina, carboplatino, cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, 40 clorazepato, cromalina, 1-deaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dexlansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos digitálicos, dihidroestreptomina, dimeticona, divalproex, drospirenona, duloxetina, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite de ajo, glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona del crecimiento humana (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleucina, intrón A, ketoprofeno, lansoprazol, 45 acetato de leuprolida lipasa, ácido lipoico, litio, quinina, memantina, mesalazina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantoína, novobiocina, olsalazina, omeprazol, ortoatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroides, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, progabida preglumetacina, prosomatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, triboxetina, rutosid, somatostatina, estreptomina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, 50 tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, zinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos, o cualquier tipo de mezclas o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos adecuados son diprofilina, succinato de metoprolol y citidina (como una sustancia modelo para las moléculas de nucleósidos y sus análogos, respectivamente).

Excipientes farmacéuticos o nutracéuticos

La capa de revestimiento gastrorresistente puede comprender, comprender esencialmente o contener hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20% en peso o cualesquiera o excipientes farmacéuticos o nutracéuticos.

- 5 Excipientes farmacéuticos o nutracéuticos pueden seleccionarse de entre el grupo de los antioxidantes, abrillantadores, aglutinantes, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, que son diferentes del copolímero de (met)acrilato de la capa de revestimiento gastrorresistente según la reivindicación 1, agentes formadores de poros o estabilizantes.

Adición de polímeros adicionales a la capa de revestimiento gastrorresistente

- 10 La capa de revestimiento gastrorresistente puede, además, comprender, comprender esencialmente o contener opcionalmente 0 a 70, 0 a 60, 0 a 50, 0 a 40, 0 a 30, 0 a 20, 0 a 10% en peso o cualquiera de uno o más polímeros que son diferentes de copolímeros de (met)acrilato que comprenden unidades polimerizadas de

- 15 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y, opcionalmente,
0 a 60% en peso de otro monómero vinílico.

Tales polímeros adicionales pueden ser, por ejemplo, polímeros insolubles en agua.

Los polímeros adicionales se añaden preferiblemente por separado a la suspensión de revestimiento. Estos polímeros adicionales no se preparan junto con el copolímero de (met)acrilato tal como se describe anteriormente en un único proceso de polimerización en emulsión como un polimerizado de núcleo/envuelta.

20 Polímeros insolubles en agua

Polímeros insolubles en agua son polímeros que no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de toda la gama de pH 1 - 14. Los polímeros insolubles en agua pueden ser al mismo tiempo polímeros que no contienen más de 12% de los residuos de monómeros con grupos laterales iónicos tales como, por ejemplo, polímeros EUDRAGIT® NE/NM o EUDRAGIT® RL/RS.

- 25 El uno o más polímeros insolubles en agua pueden contener preferiblemente menos de 10% en peso de residuos monoméricos con grupos laterales iónicos, preferiblemente no más de 12% en peso de residuos monoméricos con grupos laterales catiónicos.

- 30 El uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos pueden contener preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente no más de 2% en peso, más preferiblemente no más de 1 ó 0,05 a 1% en peso, de residuos monoméricos con grupos laterales aniónicos.

Otros tipos de polímeros insolubles en agua en el sentido de la invención pueden ser copolímeros de vinilo tales como poli(acetato de vinilo), incluyendo derivados de poli(acetato de vinilo). El poli(acetato de vinilo) puede estar presente en forma de una dispersión. Un ejemplo es el tipo Kollicoat® SR 30 D (BASF), dispersión de poli(acetato de vinilo), estabilizado con povidona y lauril-sulfato de sodio.

- 35 Los polímeros insolubles en agua pueden pertenecer preferentemente al grupo de copolímeros de (met)acrilato.

Polímeros de tipo EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® NM 30D

- 40 La capa de revestimiento gastrorresistente puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas en los radicales libres de más de 90% en peso, o más de 95% en peso, en particular, en un grado de al menos 98% en peso, preferiblemente en un grado de al menos 99% en peso, en particular, en un grado de al menos 99% en peso, más preferiblemente en un grado de 100% en peso, de monómeros de (met)acrilato con restos neutros, especialmente restos alquilo C₁ a C₄. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de toda la gama de pH 1-14.

Monómeros de (met)acrilato adecuados con restos neutros son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de n-butilo. Se da preferencia a metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

- 5 Monómeros de metacrilato con restos aniónicos, por ejemplo ácido acrílico y/o ácido metacrílico, pueden estar presentes en pequeñas cantidades de menos de 5% en peso, preferiblemente de no más de 2% en peso, más preferiblemente de no más de 1 ó 0,05 a 1% por peso.

- 10 Ejemplos adecuados son copolímeros de (met) acrilato neutros o virtualmente neutros compuestos de 20 a 40% en peso de acrilato de etilo, 60 a 80% en peso de metacrilato de metilo y 0 a menos del 5% en peso, preferiblemente de 0 a 2, o 0,05 a 1% en peso de ácido metacrílico o cualquier ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE 30D o EUDRAGIT® NM 30D).

EUDRAGIT® NE 30D y Eudragit® NM 30D son dispersiones que contienen 30% en peso de copolímeros de compuestos de unidades polimerizadas en los radicales libres de 30% en peso de acrilato de etilo y 70% en peso de metacrilato de metilo.

- 15 Se da preferencia a copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutros que, de acuerdo con el documento WO 01/68767, han sido preparados como dispersiones utilizando 1 - 10% en peso de un emulsionante no iónico que tiene un valor HLB de 15,2 a 17,3. Este último ofrece la ventaja de que no hay ninguna separación de fases con formación de estructuras cristalinas por parte del emulsionante (tipo Eudragit® NM 30D).

- 20 De acuerdo con el documento EP 1 571 164 A2, correspondientes copolímeros de (met)acrilato virtualmente neutros con pequeñas proporciones de 0,05 a 1% en peso de ácidos carboxílicos C3-C8 monoolefínicamente insaturados pueden, sin embargo, también ser preparados mediante polimerización en emulsión en presencia de cantidades relativamente pequeñas de emulsionantes aniónicos, por ejemplo 0,001 a 1% en peso.

Polímeros de tipo EUDRAGIT® RL/RS

- 25 La capa de revestimiento gastrorresistente puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto por unidades polimerizadas en los radicales de 85 a 98% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados en los radicales libres y 15 a 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el resto alquilo. Este tipo de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1-14.

Revestimiento

- 30 Suspensiones de revestimiento pueden aplicarse por procesos de pulverización o revestimiento en polvo siguiendo procesos conocidos. Por regla general, las composiciones revestidas se pueden curar a temperaturas elevadas, por ejemplo durante 24 horas a 40°C o 60°C después del revestimiento por pulverización con el fin de proporcionar la funcionalidad reproducible y estable.

- 35 El aumento de peso seco de polímero de la capa de revestimiento puede ser al menos 2,5, al menos 3,5, al menos 4, preferiblemente de 4 a 30, preferiblemente 4 a 20, más preferiblemente de 5 a 18, o más preferiblemente de 10 a 18 mg/cm² de superficie específica. Esto puede correlacionarse con una ganancia de peso de 2-60% de polímero seco con respecto al peso del núcleo. En el caso de comprimidos revestidos, la ganancia de peso de polímero seco con respecto al peso del núcleo (núcleo del comprimido: alrededor de 1 - 25 o 1 - 10 mm de diámetro o longitud) puede ser de 2 - 30%. En el caso de nódulos revestidos, la ganancia de peso del polímero seco con respecto al peso del núcleo (núcleo de nódulo: 0,1 a 1,5 mm de diámetro) puede ser 10 - 60%.

- 40 Los nódulos están típicamente revestidos con al menos 4% en peso de polímero, basado en el peso de los nódulos no revestidos (es decir, 4% de ganancia de peso de polímero). Una mejor protección del ingrediente activo se consigue con un revestimiento más grueso de 6%, 8% o 10% de ganancia de peso del polímero. Habitualmente, no más de 40% de ganancia en peso de polímero de revestimiento se aplica a los nódulos, ya que entonces el tiempo para la disolución de la capa de revestimiento comienza a ser demasiado largo. En muchos casos, son suficientes
45 menos de 30%, menos de 25% o menos de 20% de ganancia de peso del polímero.

En los comprimidos y las cápsulas, se aplica un revestimiento con típicamente al menos 2 mg de polímero por cm² de superficie. En la mayoría de los casos, se aplican al menos 3 mg, 4 mg o 6 mg de polímero por cm² de superficie. Apenas se utilizan cantidades de revestimiento de más de 40 mg de polímero por cm² de superficie; típicamente se aplican menos de 30 mg, menos de 25 mg o menos de 20 mg de polímero por cm² de superficie.

- 5 En general, se requiere un mayor espesor del revestimiento para cápsulas y comprimidos oblongos, mientras que formas de dosificación más esféricas requieren un menor revestimiento.

Capa Superior y Sub-Capas

La composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con la invención se puede revestir adicionalmente con una sub-capa o una capa superior o con ambas.

- 10 Una sub-capa puede estar situado entre el núcleo y la capa de revestimiento (entérica) gastroresistente. Una sub-capa puede tener la función de separar sustancias del núcleo de sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La sub-capa no tiene esencialmente influencia alguna en las características de liberación del ingrediente activo. Una sub-capa es preferiblemente en esencia soluble en agua, por ejemplo puede consistir en sustancias tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como un formador de película. El espesor medio de la capa de la sub-capa es muy delgada, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm.
- 15

- Una capa superior también es de preferencia esencialmente soluble en agua. Una capa superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de las influencias del entorno, por ejemplo, de la humedad durante el almacenamiento. La capa superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo un polímero soluble en agua tal como un polisacárido o HPMC, o un compuesto de azúcar tal como sacarosa. La capa superior puede contener, además, excipientes farmacéuticos o nutracéuticos tales como pigmentos o deslizantes en altas cantidades. La capa superior no tiene esencialmente influencia alguna en las características de liberación.
- 20

Las expresiones sub-capa y capa superior son bien conocidas para el experto en la técnica.

Uso

- 25 La invención también describe el uso del copolímero de (met)acrilato tal como se define en esta memoria en la capa de revestimiento gastroresistente de una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol y gastroresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastroresistente sobre el núcleo, en donde la capa de revestimiento gastroresistente comprende, comprende esencialmente o contiene al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90 o 100% en peso del copolímero de (met)acrilato, con lo que la composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol y gastroresistente muestra una liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico de no más de 10, no más de 8 o no más de 5% en condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en medio de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol, al 20, 30 ó 40% (v/v).
- 30

- Del mismo modo, tal como se describe en el documento WO2008/049657, las composiciones de copolímero de (met)acrilato tal como se describen en esta memoria pueden ser útiles como agentes aglutinantes y formadores de matriz para los ingredientes activos incluidos en las formas de dosificación orales de liberación retardada o controlada con el fin de minimizar el efecto de la aceleración o desaceleración de la liberación del ingrediente activo por la influencia de etanol bajo condiciones in-vitro.
- 35

Ejemplos

Abreviaturas:

- 40 EA = acrilato de etilo
MMA = metacrilato de metilo
n-BuMA = metacrilato de n-butilo
EHMA = metacrilato de 2-etilhexilo
i-DMA = metacrilato de isodecilo
- 45 LMA = metacrilato de laurilo
MAS = ácido metacrílico

TGEH = éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico
 n.d. = no determinado
 (C) = ejemplo comparativo

Preparación de una dispersión de polímeros de acuerdo con la invención

5 El polímero se prepara en un matraz de fondo redondo de 1 litro, equipado con una tapa, un agitador de anda, un deflector, un condensador de reflujo, un tubo de alimentación para el nitrógeno y una sonda de temperatura para controlar la temperatura dentro del reactor. Un baño de agua con un termostato se utiliza para controlar la temperatura de reacción.

10 653 g de agua desionizada, 13,2 g de disolución de dodecilsulfato de sodio (15% en agua; Disponil SDS 15) y 6,5 g de polisorbato 80 (TEGO SMO 80V) se cargaron en el matraz. El reactor se purgó con nitrógeno y la mezcla se agitó con el agitador y se calentó a una temperatura de partida de 82°C.

15 En un matraz separado, se prepara una emulsión de monómero estable a partir de 280,0 g de los monómeros (composición de monómeros en % en peso de acuerdo con la tabla) y 9 g de agua desionizada. 0,8 g de éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico (TGEH; al 0,3% en peso basado en la cantidad total de monómeros) se añadieron a la mezcla de monómero como agente de transferencia de cadena.

(Desviándose de ello, en el ejemplo 7) se añadieron 0,3 g de éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico (al 0,1% en peso) y en el ejemplo 8) se añadieron 1,7 g de éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico (al 0,6% en peso)).

Una vez más en un matraz independiente, 0,12% en moles (con respecto a la suma de los monómeros utilizados) de persulfato de amonio se disuelven en 5 g de agua desionizada (disolución de iniciador).

20 Cuando la temperatura dentro del reactor ha alcanzado 82°C, se añade la disolución de iniciador al reactor. Dos minutos más tarde, se inicia la dosificación de la emulsión de monómeros a una tasa de dosificación de 2 g/min. Mediante el ajuste de la temperatura del baño de agua, la temperatura en el interior del reactor se mantiene en 82°C. Después se añade toda la emulsión de monómero y la temperatura se mantiene durante otros 30 minutos en 82°C. A continuación, se dejó que el contenido del reactor se enfriara a 20°C y se filtró a través de una gasa de 250 µm.

25 Preparación de una suspensión de pulverización (muestras 1-12 y 14)

30 1,8 g de citrato de trietilo, 9,0 g de talco y 73,2 g de agua desionizada se cargaron en un recipiente y se homogeneizaron durante 15 minutos con un instrumento de dispersión de alto rendimiento ULTRA TURRAX. 60,0 g de la dispersión de polímeros (contenido de 30% de sólidos) se agitan con un agitador magnético. Después de verter lentamente la dispersión de talco en la dispersión de polímeros, se continúa la agitación durante 60 minutos, antes de que la mezcla se filtre a través de una gasa de 240 µm.

(La suspensión de revestimiento es aproximadamente 1,5 veces la cantidad necesaria para el proceso de revestimiento descrito. La cantidad necesaria se determina por la ganancia de peso de polímero de 8% tal como se indica en la sección de proceso de pulverización.)

Preparación de una suspensión de pulverización (muestras 13)

35 8,8 g de citrato de trietilo, 210,0 g de talco micronizado y 1057 g de agua desionizada se cargaron en un recipiente y se homogeneizaron durante 15 minutos con un instrumento de dispersión de alto rendimiento ULTRA TURRAX.

40 350,0 g de la dispersión de polímeros (contenido de 30% de sólidos) se agitan con un agitador magnético. Después de verter lentamente la dispersión de talco en la dispersión de polímeros, se continúa la agitación durante 60 minutos, antes de que la mezcla se filtre a través de una gasa de 240 µm. La suspensión de pulverización se preparó de manera análoga a la suspensión de pulverización de las muestras 1-12.

(La suspensión de revestimiento es aproximadamente 1,5 veces la cantidad necesaria para el proceso de revestimiento descrito. La cantidad necesaria se determina por la ganancia de peso de polímero de 17,5% tal como se indica en la sección de proceso de pulverización.)

Proceso de pulverización (muestras 1-12)

- 5 Un dispositivo de revestimiento MicroLab (Oyster Hüttlin) se utilizó para preparar los revestimientos. 150 g de gránulos de diprofilina (diámetro 0,8 - 1,0 mm, 55% de contenido activo) se cargaron en el instrumento MicroLab y se agitaron con bajo suministro de aire. La temperatura del lecho fluido se elevó a 23 - 25°C y los nódulos se revistieron en el espacio de 1 hora hasta una ganancia de peso del polímero de 8% (peso adicional debido a polímero en el revestimiento con respecto al peso inicial de los nódulos). La tasa de pulverización se elevó lentamente hasta un máximo de 2 g/min.
- 10 Después del proceso de revestimiento, los nódulos se agitaron en el instrumento durante otros 5 minutos para el secado y curado adicionales. A continuación, se dejó que los gránulos revestidos se enfriaran en el instrumento con bajo suministro de aire. Los nódulos fríos fueron espolvoreados con pequeñas cantidades de talco para evitar que se pegaran y templado durante 2 horas a 40°C.

15 **Proceso de pulverización (muestras 13)**

- Un dispositivo de revestimiento MicroLab (Oyster Hüttlin) se utilizó para preparar los revestimientos. 350 g de gránulos de succinato de metoprolol (diámetro 0,7 - 1,0 mm, 20% de contenido activo) se cargaron en el instrumento MicroLab y se agitaron con bajo suministro de aire.
- 20 La temperatura del lecho fluido se elevó a 23 - 26°C y los nódulos se revistieron en el espacio de 2,5 horas hasta una ganancia de peso del polímero de 17,5% (peso adicional debido a polímero en el revestimiento con respecto al peso inicial de los nódulos). La tasa de pulverización se elevó lentamente hasta un máximo de 2 g/min. Después del proceso de revestimiento, los nódulos se agitaron en el instrumento durante otros 5 minutos para el secado y curado adicionales. A continuación, se dejó que los gránulos revestidos se enfriaran en el instrumento con bajo suministro de aire.

25 Ejemplos 1 a 12a

En los ejemplos 1 a 12a se revistieron nódulos de **Diprofilina** (diámetro medio de 0,8 a 1,0 mm).

Los Ejemplos 8 y 11 son ejemplos comparativos (C)

Ejemplo 12b

- 30 En el ejemplo 12b se revistieron nódulos de **Diprofilina** (diámetro medio de 0,8 a 1,0 mm). Sin embargo el Ejemplo 12b difiere del ejemplo 12a por la proporción de polímero, que consistía en 66,6% en peso seco del polímero tal como se describe para el ejemplo 12a, b en la tabla 1 y 33,3% en peso seco de un copolímero de (met)acrilato neutro que consistía en unidades polimerizadas de 70% en peso de metacrilato de metilo y 30% en peso de acrilato de etilo (EUDRAGIT® NM 30D).

Ejemplo 13

- 35 En el ejemplo 13 se revistieron nódulos de **Succinato de Metoprolol** (diámetro medio de 0,85 a 1,0 mm). La proporción de polímero consistía en 32% en peso seco del polímero tal como se describe para el ejemplo 13 en la tabla 1 y 68% en peso seco de un copolímero de (met)acrilato neutro que consistía en unidades polimerizadas de 70% en peso de metacrilato de metilo y 30% en peso de acrilato de etilo (EUDRAGIT® NM 30D). La suspensión de pulverización contenía 10% en peso de citrato de trietilo y 200% en peso de talco basado en el peso del contenido total de polímero.
- 40

Proceso de estratificación del ingrediente activo y proceso de revestimiento entérico (Ejemplo 14)

Un dispositivo de revestimiento MicroLab (Oyster Hüttlin) se utilizó para preparar los revestimientos. 150 g de nódulos de celulosa (Cellets® 700; diámetro de 700 - 1000 µm) se cargaron en el instrumento MicroLab y se agitó con bajo suministro de aire.

Para la estratificación del ingrediente activo, se preparó una disolución de 90 ml de agua desionizada, 7,5 g de polivinilpirrolidona (PVP K25; Kollidon®) y 1,5 g de citidina y se homogeneizó durante 10 minutos con un mezclador de alto cizallamiento.

- 5 La temperatura del lecho fluido se elevó a 30°C y luego los nódulos se revistieron lentamente en el espacio de 4 horas con la disolución de estratificación. Durante el proceso de revestimiento, la tasa de pulverización se aumentó suavemente a un máximo de 0,8 g/min. Al completar el revestimiento, los nódulos se agitaron en el instrumento durante otros 5 minutos para el secado y curado adicionales. Después del revestimiento, los nódulos resultantes tenían un contenido activo de alrededor de 1%.

Proceso de pulverización (muestra 14)

- 10 Un dispositivo de revestimiento MicroLab (Oyster Hüttlin) se utilizó para preparar los revestimientos. 150 g de los nódulos de **Citidina** (diámetro de 700-1000 µm, 1% de contenido activo) se cargaron en el instrumento MicroLab y se agitaron con bajo suministro de aire.
- 15 La temperatura del lecho fluido se elevó a 26 - 27°C y los nódulos se revistieron en el espacio de 2 horas, hasta una ganancia de peso del polímero de 8% (peso adicional debido a polímero en el revestimiento con respecto al peso nódulos iniciales). La tasa de pulverización se elevó lentamente hasta un máximo de 1,2 g/min. Después del proceso de revestimiento, los nódulos se agitan en el instrumento durante otros 5 minutos para el secado y curado adicionales. A continuación, se dejó que los nódulos revestidos se enfriaran en el instrumento con bajo suministro de aire. Los nódulos fríos fueron espolvoreados con pequeñas cantidades de talco para evitar que se pegaran y se atemperaron durante 2 horas a 40°C.

20 Métodos analíticos

Tamaño de partículas rMS [nm]

El tamaño de partícula se determinó por difracción láser utilizando un aparato Mastersizer 2000 (Malvern).

Los valores se indican como radio de la partícula rMS [nm], que es la mitad de la mediana de la distribución de tamaño de partícula basada en el volumen $d(v, 50)$.

25 Índice de viscosidad VZ [mL/g]

El índice de viscosidad Vz se utiliza a menudo como una medida para el peso molecular. Se determinó según la norma DIN EN ISO 1628-1.

Se utilizó un sistema de medición de la viscosidad de proceso controlado (PVS, Lauda GmbH & Co. KG) con un capilar de Ubbelohde (tipo Oc).

- 30 El polímero se disolvió en THF, a una concentración de 0,5 g por 100 mL de disolvente. La temperatura de la medición fue de 25°C.

Peso molecular Mw [g/mol]

El peso molecular se determinó mediante cromatografía de permeación en gel (GPC). La calibración de masa molar se basó en poli(metacrilato de metilo).

- 35 Las condiciones de la medición se eligieron de acuerdo con la publicación de Martina Adler et al (e-Polymers 2004, 055).

N,N-dimetilacetamida con 6 g/L de ácido acético, 3 g/L de LiBr y 10 g/L de H₂O se utilizó como una fase móvil, con un caudal de 1,0 mL/min. Un conjunto de columnas de columnas 4 GRAM de 10 µm (precolumna, 2 x 10.000 Å y columna 30 Å - Polymer Standards Service, Mainz, Alemania) se utilizó como fase estacionaria.

40 Temperatura de transición vítrea Tg [°C]

La temperatura de transición vítrea Tg se determinó por DSC de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11357. típicamente entre 10 y 12 mg de muestra, y se utilizó una tasa de calentamiento de 20 K/min; el intervalo de temperaturas era de -40°C a 140°C. La medición se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. La evaluación se basó en el segundo ciclo de calentamiento, y el valor indicado es el valor medio en el intervalo de transición vítrea.

Temperatura mínima de formación de película MFT [°C]

La temperatura más baja a la que una dispersión de polímeros formará una película de polímero después de la evaporación del agua es la temperatura mínima de formación de película (MFT). La MFT es característica de la dispersión y es - entre otras cosas - influenciada por la temperatura de transición vítrea y el tamaño de partícula de las partículas dispersadas.

La temperatura mínima de formación de película ha sido determinada según la norma DIN ISO 2115 mediante la aplicación de la dispersión con una rasqueta sobre un calentador de banda en un gradiente de temperatura definido. La MFT corresponde a la temperatura más baja a la que se forma una película libre de grietas y está ligeramente por encima del punto de blanqueamiento (que es la temperatura a la que el polímero todavía aparece blanquecino debido a que la película aún no se ha formado completamente).

Liberación de ingredientes activos

Las propiedades de liberación se determinaron en un aparato de disolución (USP 32 <711> disolución; tipo 1: cesta), a una velocidad de rotación de 100 rpm, con 900 mL de medio de disolución. La temperatura era de 37°C ± 0,5°C.

El medio de disolución fue de ácido clorhídrico 0,1 N (HCl 0,1 N) durante 2 horas; luego se realizó un intercambio completo del medio de disolución a pH 6,8 tampón EP 4003200. La cantidad de API liberado (diprolifina, succinato de metoprolol o citidina, respectivamente) se determinó por mediciones UV.

El efecto del etanol fue estudiado mediante la sustitución de una parte del ácido clorhídrico con etanol. Se llevaron a cabo mediciones con etanol al 10% (en volumen), etanol al 20% (en volumen), etanol al 30% (en volumen) y/o etanol al 40% (en volumen).

El medio de disolución después del intercambio completo a pH 6,8 no contenía etanol (en todos los casos).

Tabla 1: Composiciones de monómeros

Ejemplo N°	EA	MMA	n-BuMA	EHA	EHMA	i-DMA	LMA	MAS	+ TGEH (% en peso basado en el peso total de monómero)
1	30,0				40,0			30,0	0,3
2	30,0			40,0				30,0	0,3
3	25,0	5,0		40,0				30,0	0,3
4	40,0		30,0					30,0	0,3
5	40,0					30,0		30,0	0,3
6	40,0						30,0	30,0	0,3
7	40,0				30,0			30,0	0,1
8 (C)	40,0				30,0			30,0	0,6
9	23,7				51,3			25,0	0,3
10	21,8				60,1			18,1	0,3
11 (C)	63,2							36,8	0,3
12a, b	27,2				57,1			15,7	0,3
13	23,7				51,3			25,0	0,3
14	31,3	-	-	-	44,4	-	-	24,0	0,3

Tabla 2: Características de los polímeros

Ejemplo N°	rMs [nm]	VZ [mL/g]	Mw [g/mol]	Tg [°C]	MFT [°C]
1	49	47,8	141000	70	47,5
2	49	85,3	312000	42	13,5
3	53	67,2	285000	47	23,5
4	49	67,5	255000	75	33,5
5	51	70,0	262000	57	29,5
6	56	62,0	233000	59	17,5
7	48	n.d.	561000	66	30,0
8 (C)	49	n.d.	81700	70	29,5
9	51	36,1	112000	55	46,0
10	50	n.d.	99900	26	<0
11 (C)	49	77,6	300000	58	<0
12a	48	n.d.	111000	28	n.d.

13	51	n.d.	117000	47	n.d.
14	51	n.d.	124000	56	n.d.

n.d. = no determinado

5

Tabla 3: Liberación de principios activos a pH 1,2

Ejemplo N°	Disolución-pH	EtOH al 0%	EtOH al 10%	EtOH al 20%	EtOH al 30%	EtOH al 40%
1	6,8	0,70	0,50	0,93	25,91	82,09
2	6,1	0,22	0,50	3,47	19,32	70,24
3	6,5	0,13	0,16	2,14	15,03	73,51
4	6,8	1,35	0,54	3,06	61,66	87,38
5	6,3	1,54	n.d.	2,72	0,37	75,92
6	5,9	2,56	3,67	n.d.	2,23	80,58
7	6,7	0,12	n.d.	1,35	64,93	89,25
8 (C)	6,7	0,18	n.d.	15,72	58,11	73,15
9	6,8	0,70	n.d.	0,53	1,95	67,64
10	7,0	n.d.	n.d.	0,35	1,05	7,32
11 (C)	5,9	4,40	n.d.	78,31	99,43	99,78
12a	7,1	0,14	n.d.	n.d.	2,71	10,67
12b	n.d.	0,28	n.d.	0,64	4,59	28,43
13	7,1	0,00	n.d.	0,57	0,00	1,00
14	n.d.	0,95	n.d.	n.d.	7,96	n.d.

n.d. = no determinado

REVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente, que comprende un núcleo que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastroresistente sobre el núcleo, en donde la capa de revestimiento gastroresistente comprende
- 5 al menos 30% en peso de un copolímero de (met)acrilato que consiste en unidades polimerizadas de 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico, 10 a 50% en peso de acrilato de etilo, 10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y, opcionalmente, 0 a 20% en peso de metacrilato de metilo,
- 10 en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es mayor que 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en medio de acuerdo con la USP con y sin la adición de etanol al 20% (v/v).
2. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de al menos 50% bajo condiciones in-vitro a pH 6,8 después de 45 minutos en medio tamponado de acuerdo con la USP.
- 15 3. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el copolímero de (met)acrilato se caracteriza por una temperatura de transición vítrea media de 25 a 80°C.
4. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el copolímero de (met)acrilato se caracteriza por una temperatura mínima de formación de película de 50°C o menos.
- 20 5. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el copolímero de (met)acrilato se caracteriza por un peso molecular medio M_w de 90.000 o más.
6. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el éster alquílico C₄ a C₁₈ del ácido acrílico o metacrílico se elige de metacrilato de n-butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isodecilo o metacrilato de laurilo.
- 25 7. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de
- 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 40% en peso de metacrilato de n-butilo y
30 a 50% en peso de acrilato de etilo.
- 30 8. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de
- 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
30 a 50% en peso de acrilato de 2-etilhexilo,
15 a 40% en peso de acrilato de etilo y, opcionalmente,
35 0 a 20% en peso de metacrilato de metilo.
9. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de
- 10 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
40 10 a 50% en peso de acrilato de etilo.
10. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de
- 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,

20 a 50% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
20 a 50% en peso de acrilato de etilo.

11. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de

5 10 a 35% en peso de ácido metacrílico,
 40 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
 10 a 30% en peso de acrilato de etilo.

12. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de

10 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
 20 a 40% en peso de metacrilato de isodecilo y
 40 a 50% en peso de acrilato de etilo.

13. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero de (met)acrilato comprende unidades polimerizadas de

15 20 a 40% en peso de ácido metacrílico
 20 a 40% en peso de metacrilato de y
 30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

14. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la capa de revestimiento gastroresistente comprende hasta 80% en peso de excipientes farmacéuticos o nutracéuticos seleccionados del grupo de antioxidantes, abrillantadores, aglutinantes, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poros o estabilizantes.

15. Uso de un copolímero de (met)acrilato según se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 14 en la capa de revestimiento gastroresistente de una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol y gastroresistente, que comprende un núcleo que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastroresistente sobre el núcleo, en donde la capa de revestimiento gastroresistente comprende al menos 30% en peso del copolímero de (met)acrilato, en donde la composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol y gastroresistente muestra una liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico de no más de 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 después de 2 horas en medio de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol al 20% (v/v).