

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 860**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2012 PCT/EP2012/070640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14032742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012 E 12775669 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2887926**

54 Título: **Composición farmacéutica o nutracéutica con característica de liberación retardada y con resistencia contra la influencia de etanol**

30 Prioridad:

**27.08.2012 IN CH35322012**

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  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HAKSAR, PRIYANKA BANSILAL;  
JOSHI, SHRADDHA SANJEEV;  
SHAH, HARSH;  
PATIL, PREETI y  
SHETTY, SMITHA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 600 860 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 con característica de liberación retardada y con resistencia contra la influencia de etanol

### Experiencia técnica

5 El documento US 2007/0104789 A1 describe formulaciones de liberación controlada gastrorresistentes y resistentes al etanol que comprenden hidromorona. El gastrorresistente y el resistente al etanol se pueden utilizar en una matriz, así como en el revestimiento de formulaciones. El ácido algínico se menciona entre los ejemplos de sustancias gastrorresistentes y resistentes al etanol adecuadas. Núcleos de nódulos o gránulos se pueden preparar por granulación anhidra, se pueden revestir con las sustancias gastrorresistentes y resistentes al etanol y luego se  
10 pueden llenar en cápsulas o bolsas o comprimir en comprimidos bajo la adición de sustancias auxiliares farmacéutica o nutracéuticamente aceptables secadas.

El documento WO 2012/022498 describe un producto farmacéutico o una composición nutracéutica gástrico resistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastrorresistente sobre el núcleo, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o  
15 nutracéutico no es más de 15% bajo condiciones in vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP con y sin la adición de etanol al 40% (v/v), en donde la capa de revestimiento gástrico resistente comprende 10 a 100% en peso de una o más sales del ácido algínico con una viscosidad de 30 a 720 cP de una disolución acuosa al 1%. El sistema de una capa tal como se describe resuelve el problema de protección contra la influencia de etanol. Sin embargo, excepto para revestimientos que incluyen el alginato de amonio, los  
20 revestimientos que emplean otras sales de alginato tales como alginato de sodio o potasio, no muestran resistencia contra la influencia de iones calcio al mismo tiempo.

### Objeto de la invención

Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están diseñados para liberar el ingrediente activo de una manera de curvas de liberación reproducibles. Esto dará lugar a perfiles de nivel en sangre deseables y confiables que  
25 proporcionará 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 evitarse. Existe un problema, debido a que las relaciones ideales asumidas para la liberación del ingrediente activo durante el diseño de  
30 una composición farmacéutica o nutracéutica se pueden alterar por los hábitos de vida en general, por descuido o por el 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, además, 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 etanol, la resistencia al etanol puede ser un importante requisito de  
35 registro en un futuro próximo.

Dado que no todos los pacientes son conscientes del riesgo de toma simultánea de un producto farmacéutico o una forma nutracéutica de liberación controlada y bebidas con contenido en etanol o que no sigan o no sean capaces de seguir las advertencias, consejos o recomendaciones apropiados, existe una demanda de composiciones  
40 farmacéuticas o nutracéuticas de liberación controlada, especialmente para composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación prolongada o retardada, de forma que su modo de acción se ve afectado lo menos posible por la presencia de etanol.

Composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación prolongada o retardada convencionales, si están revestidas o no están revestidas, habitualmente no son resistentes al alcohol en absoluto. Por lo tanto, un problema  
45 de la presente invención era proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas farmacéutica de liberación prolongada o retardada que sean resistentes a la influencia de etanol.

Especialmente existe un problema para composiciones formuladas para la liberación retardada. Estos tipos de formulaciones están habitualmente revestidos con polímeros o copolímeros insolubles en agua sobre un núcleo que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico. Se mantiene la liberación del ingrediente activo

5 farmacéutico o nutracéutico, lo que significa una liberación más o menos constante en el tiempo (liberación de orden cero) e independiente del pH del entorno. La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) y el subsiguiente cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP puede, por ejemplo, estar en el intervalo de 30 a 90, 40 a 80% en un tiempo total, incluyendo las 2 horas de la fase de pH 1,2, de 4 a 12 ó 4 a 8 horas.

10 Sin embargo, la presencia de etanol en concentraciones de 5, 10, 20 ó 40% (volumen/volumen) en el fluido gástrico conduce habitualmente a un aumento de las tasas de liberación ya en el estómago. Por lo tanto, una protección eficaz contra la influencia de etanol debería evitar dicho aumento no deseado del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago, pero también en el intestino.

Así, la presencia de etanol en concentraciones de 5, 10, 20 ó 40% (volumen/volumen) bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) no debe influir gravemente sobre las tasas de liberación retardada o prolongada a pH 1,2.

15 Además, la presencia de etanol en concentraciones de 5, 10, 20 ó 40% (volumen/volumen) bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) y el subsiguiente cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con USP con o sin etanol no debe influir seriamente sobre las tasas de liberación retardada o prolongada prevista a pH 6,8.

20 Las sales de alginatos son generalmente capaces de ser reticuladas a través de iones calcio en medios acuosos y pueden constituir estructuras tipo hidrogel. Por lo tanto, el perfil de liberación del ingrediente activo de una composición farmacéutica o nutracéutica que comprende sales de alginatos puede ser influenciada de una manera negativa en presencia de iones calcio. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica con un perfil de liberación que no está influenciado o sólo lo esté ligeramente en situaciones, en las que cantidades considerables de iones calcio están presentes en el alimento y se ingieren junto con la composición farmacéutica o nutracéutica. Esto puede suceder, por ejemplo, cuando productos lácteos tales como leche o yogur se consumen de forma simultánea. Sorprendentemente, se ha encontrado que la presencia de iones calcio en fluido entérico y tampón a pH 6,8 no tiene casi ninguna influencia sobre la tasa de liberación de revestimientos en los que se utiliza la composición farmacéutica o nutracéutica de la invención.

30 Por lo tanto, era otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica para la liberación retardada o prolongada con un perfil de liberación que sea resistente a la influencia de etanol y también resistente a la influencia de iones calcio.

Así, la presencia de iones calcio en una concentración de 1,25 mM bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) no deberá influir seriamente sobre la liberación retardada pretendida o tasas prolongadas a pH 1,2.

35 Además, la presencia de iones de calcio en una concentración de 1 mM bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) y el subsiguiente cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con USP con o sin iones calcio 1,25 mM no deberá influir seriamente sobre las tasas de liberación retardada o prolongada destinados a pH 6,8.

Los objetos se resuelven mediante una composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende, comprende esencialmente o consiste en

- 40
- a) un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o un ingrediente activo nutracéutico y
  - b) una capa de revestimiento interna que comprende una o más sales de ácido algínico y
  - c) una capa de revestimiento externa que comprende uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua,

45 en donde la relación en peso de la cantidad de la una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interna a la cantidad del uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua de la capa de revestimiento externa es al menos 2,5:1.

**Descripción detallada de la invención**

La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende

- a) un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o un ingrediente activo nutracéutico y
- b) una capa de revestimiento interna que comprende una o más sales de ácido algínico y
- c) una capa de revestimiento externa que comprende uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua,

en donde la relación en peso de la cantidad de la una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interna a la cantidad del uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua de la capa de revestimiento externa puede ser de al menos 2,5 : 1, de al menos 3 : 1, de al menos 4 : 1, de al menos 5 : 1, de al menos 6 : 1, de al menos 7 : 1, de al menos 8 : 1, de al menos 9 : 1, de al menos 10 : 1.

- 10 El intervalo de relaciones en peso de la cantidad de la una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interno en peso a la cantidad del uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua en la capa de revestimiento externo en peso puede ser de (2,5 a 15) : 1, preferiblemente (3 a 12) : 1 o más preferiblemente (4 a 12) : 1.

#### **Composición farmacéutica o nutracéutica de liberación retardada o prolongada**

- 15 La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria es una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación retardada o de liberación prolongada.

La liberación (retardada o prolongada) del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) y el posterior cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 30 a 100, 40 a 80% en un tiempo total, incluyendo las 2 horas de la fase de pH 1,2, de 4 a 12 o de 4 a 8 horas.

- 20 **Composición farmacéutica o nutracéutica resistente a etanol**

La composición farmacéutica o nutracéutica, tal como se describe en esta memoria, es una composición farmacéutica o nutracéutica resistente a etanol (EtOH).

- 25 Resistente a etanol debe dar a entender que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP y el subsiguiente de pH 6,8 sin la adición de etanol no difiere en más de más/menos 20, preferiblemente más/menos 10% (porcentaje absoluto), en el mismo medio con la adición de etanol al 5, 10, 20 ó 40% (v/v).

Para dar un ejemplo, si la tasa de liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico está en el medio sin etanol, por ejemplo 60%, entonces la liberación del ingrediente activo en el mismo medio con etanol deberá estar en el intervalo de 40 a 80% (+/- 20% de desviación).

- 30 **Composición farmacéutica o nutracéutica resistente al calcio**

La composición farmacéutica o nutracéutica, tal como se describe, es una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al calcio.

- 35 Resistente al calcio debe dar a entender que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en un determinado tiempo de liberación, bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP32) y el subsiguiente cambio a tampón pH 6,8 sin la adición de iones calcio, no difiere en más de más/menos 20, preferiblemente más/menos 10% (porcentaje absoluto), en el mismo medio con la adición de iones de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) 1,25 mM.

- 40 Para dar un ejemplo, si la tasa de liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico está en el medio sin iones de calcio, por ejemplo 60% en un momento determinado, entonces la liberación del ingrediente activo en el mismo medio con la adición de iones calcio 1,25 mM estará en el mismo momento en el intervalo de 40 a 80% (+/- 20% de desviación).

### **Núcleo**

El núcleo comprende, comprende esencialmente o consiste en un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico.

5 El núcleo puede comprender o puede contener un pellet de soporte neutro, por ejemplo una esfera de azúcar o grageas, en la parte superior de las cuales el ingrediente activo puede estar unido en un aglutinante tal como lactosa, celulosas tal como celulosa microcristalina (MCC), o polivinilpirrolidona (PVP). En este caso, el ingrediente activo puede estar unido o localizado en la superficie del núcleo (como una parte del núcleo). La unión del ingrediente activo en la superficie del núcleo en una capa de unión de este tipo no tiene generalmente efecto o influencia alguna en el sentido de una función de control de liberación.

10 El núcleo puede comprender, alternativamente, un pellet en forma de una matriz polimérica en la que está unido el ingrediente activo. El núcleo puede comprender un pellet o gránulo no revestido que consiste en un ingrediente activo cristalizado. El núcleo puede ser también un comprimido, mini-comprimido o cápsula con contenido en ingrediente activo. En estos casos, el ingrediente activo se puede colocar más o menos distribuido al azar por el núcleo como un todo.

### **Capas de revestimiento**

15 La composición farmacéutica o nutracéutica comprende, comprende esencialmente o consiste en el núcleo, la capa de revestimiento interna sobre el núcleo y la capa de revestimiento externa sobre la capa de revestimiento interna.

Las capas de revestimiento tienen la función de controlar la liberación del ingrediente activo, que está dispuesto en el núcleo o en la superficie del núcleo. Las capas de revestimiento tienen también la función de proporcionar resistencia de las tasas de liberación en contra de la presencia de etanol o en contra de la presencia de iones calcio.

20 Preferiblemente, la composición farmacéutica o nutracéutica comprende, comprende esencialmente o consiste en el núcleo, la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa y no existen capas de revestimiento adicionales presentes, lo cual controlaría adicionalmente la liberación del ingrediente activo.

### **La capa de revestimiento interna**

25 La capa de revestimiento interna está dispuesta sobre el núcleo. Una sub-capas puede estar dispuesta entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. Una sub-capas puede tener la función de separar sustancias del núcleo a partir de sustancias de la capa de control que puede ser incompatible entre sí. La sub-capas esencialmente no tiene influencia alguna en las características de liberación del ingrediente activo. Preferiblemente no existe sub-capas entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. En este caso la capa de revestimiento interna está en contacto directo con el núcleo.

30 La capa de revestimiento interna comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90% en peso de una o más sales de ácido algínico.

Las sales de ácido algínico se pueden seleccionar de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de magnesio, alginato de litio o alginato de amonio o mezclas de los mismos.

35 Las sales de ácido algínico utilizadas para la capa de revestimiento interna puede tener preferentemente una viscosidad de 30 a 720 cP de una disolución acuosa al 1% (peso/peso).

La cantidad de la capa de revestimiento interna, calculada en base al peso del núcleo, es preferiblemente al menos igual o mayor que la cantidad de la capa de revestimiento externa.

La cantidad total de la capa de revestimiento interna puede estar en el intervalo de 10 a 100, 15 a 80, 20 a 70 o 30 a 60% en peso en relación con el peso del núcleo.

La cantidad absoluta de polímero de la capa de revestimiento interna puede estar, en el caso de nódulos o gránulos con un tamaño en el intervalo de 50 a 1000  $\mu\text{m}$  (diámetro medio), en el intervalo de 2 a 50, preferiblemente de 5 a 40  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

5 La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento interna puede estar, en el caso de comprimidos con un tamaño en el intervalo de más de 1 y hasta 25 mm (diámetro o longitud medio) en el intervalo de 0,5 a 10, preferiblemente de 1 a 6  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

10 Cuando la capa de revestimiento interna y externa se calculan en conjunto como 100%, la cantidad de la capa de revestimiento interna puede ser de al menos 50% en peso o más, al menos 60% en peso o más, al menos 70% en peso o más, al menos 80% en peso o más, al menos 90% en peso o más en relación con las dos capas de revestimiento.

15 La capa de revestimiento interna puede comprender hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20, hasta 10% o cualquier (0%) en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables en la capa de revestimiento interna son diferentes de las sales del ácido algínico. Preferiblemente, la capa de revestimiento interna comprende menos de 10% en peso, menos de 5% en peso, menos de 1% en peso o cualquier (0%) polímeros o copolímeros insolubles en agua.

Un revestimiento interna típico puede comprender o contener, por ejemplo, 40 - 60% en peso de una o más sales de ácido algínico y 40 a 60% en peso de un deslizante, por ejemplo talco.

#### **La capa de revestimiento externa**

La capa de revestimiento externa está dispuesta sobre la capa de revestimiento interna.

20 Una sub-capa puede estar dispuesta entre la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa. La sub-capa no tiene esencialmente influencia alguna en las características de liberación del ingrediente activo. Preferiblemente, no existe una sub-capa entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. En este caso la capa de revestimiento externa está en contacto directo con la capa de revestimiento interna.

25 Una capa superior puede estar dispuesta en la parte superior de la capa de revestimiento externa. La capa superior puede ser preferiblemente soluble en agua, esencialmente soluble en agua o dispersable. Una capa superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de las influencias ambientales, 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. Preferiblemente no existe capa superior sobre la capa de revestimiento externa.

30 La composición farmacéutica o nutracéutica se pueden caracterizar porque no existen, a excepción de la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa, capas de control presentes que controlan la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico.

35 La capa de revestimiento externa puede comprender al menos 12, 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 uno o más de polímeros o copolímeros insolubles en agua.

40 La capa de revestimiento externa puede comprender hasta 88, hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20, hasta 10% o cualquier (0%) en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables en la capa de revestimiento externa son diferentes de los polímeros o copolímeros insolubles en agua. Preferiblemente, la capa de revestimiento externa comprende menos de 10% en peso, menos de 5% en peso, menos de 1% en peso o cualquier (0%) de sales del ácido algínico.

La cantidad total de la capa de revestimiento externa puede estar en el intervalo de 10 a 100, 15 a 80, 20 a 70 ó 30 a 60% en peso en relación con el peso del núcleo.

La cantidad absoluta de polímero de la capa de revestimiento externa puede estar en el caso de nódulos o gránulos con un tamaño en el intervalo de 50 a 1000  $\mu\text{m}$  (diámetro medio) en el intervalo de 1 a 25, preferiblemente 2,5 a 20  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

- 5 La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento externa puede estar, en el caso de comprimidos con un tamaño en el intervalo de más de 1 y hasta 25 mm (diámetro o longitud medio), en el intervalo de 0,25 a 5, preferiblemente de 0,5 a 3  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

#### **Polímeros o copolímeros insolubles en agua**

- 10 Polímeros insolubles en agua en el sentido de la invención son polímeros o copolímeros que no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de todo el intervalo 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 tal como, por ejemplo, polímeros EUDRAGIT® NE/NM o EUDRAGIT® RL/RS.

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

- 15 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 laurilsulfato de Na.

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

- 20 La capa de revestimiento externa puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto por unidades polimerizadas en los radicales libres de 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 radicales neutros, especialmente radicales alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1-14.

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

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

- 30 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 de 5% en peso, preferiblemente de 0 a 2 ó 0,05 a 1% o de 0 a 0,5% en peso de ácido metacrílico o cualquier ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE 30D o EUDRAGIT® NM 30D).

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

- 40 Se da preferencia a copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutro 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 existe separación de fases con formación de estructuras cristalinas por parte del emulsionante (tipo Eudragit® NM 30D).

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 prepararse por 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**

5 La capa de revestimiento externa puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto por unidades polimerizadas en los radicales libres de 85 a 98% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico polimerizados en los radicales libres y 15 a 2 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expansibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1-14.

**Polímeros celulósicos**

10 Polímeros o copolímeros insolubles en agua adecuados también pueden pertenecer al grupo de los polímeros celulósicos, preferiblemente al grupo de las celulosas insolubles en agua. Un polímero celulósico insoluble en agua adecuado es etilcelulosa (EC).

**Copolímeros de vinilo**

15 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 laurilsulfato de Na.

**Propiedades de la composición farmacéutica o nutracéutica**

20 La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación en % del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en condiciones in vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP32) o en medio tampón de pH 6,8 de acuerdo con la USP sin la adición de etanol no difiere en más de más/menos (+/-) 20, +/- 15 o +/- 10% (% absoluto) en el mismo medio con la adición de 5, 10, 20 ó 40% (v/v) de etanol. Por ejemplo, si la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en los medios (pH 1,2 o pH 6,8) sin etanol es 40%, entonces la liberación en los medios con 5, 10, 20 ó 40% (v/v) de etanol estará en el intervalo de 20 a 60% (40 +/- 20%) para que sea aceptable.

25 La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % bajo condiciones in vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP y subsiguiente tampón a pH 6,8 sin la adición de etanol no difiere preferiblemente en más de más/menos 20 % (porcentaje absoluto) en los mismos medios con la adición de etanol al 40% (v/v).

30 La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación en % del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP o en medio tampón de pH 6,8 de acuerdo con la USP sin la adición de iones calcio no difiere en más de más/menos (+/-) 20, +/- 15 o +/- 10% (% absoluto) en el mismo medio con la adición de iones calcio 1,25 mM.

35 La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en condiciones in vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP y subsiguiente tampón de pH 6,8 sin la adición de iones calcio preferiblemente no difiere en más de más/menos 20 (porcentaje absoluto) en los mismos medios con la adición de iones calcio 1,25 mM.

40 La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado y el subsiguiente cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP es de 30 a 90 o 40 a 80% en un tiempo total de 4 a 16 o de 4 a 12 o de 4 a 8 horas. La expresión "tiempo total" en este caso incluirá las 2 horas de fase pH 1,2. Así, un "tiempo total" de 4 horas dará a entender 2 horas a pH 1,2 y 2 horas a pH 6,8.

**Sales de ácido alginico**

Las sales de ácido alginico se pueden seleccionar de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de magnesio, alginato de litio o alginato de amonio o cualquier tipo de mezclas de los mismos.

La cantidad de una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interna es al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cuatro veces, al menos cinco veces en peso de la cantidad de uno o más polímeros insolubles en agua o copolímeros de capa de revestimiento externa.

#### **Viscosidad**

- 5 Las sales de ácido algínico pueden tener una viscosidad de 30 a 720, preferiblemente de 40 a 450, preferiblemente de 40 a 400 o preferiblemente 50 a 300 centipoises (cp) de una disolución acuosa al 1% (peso/peso).

10 La metodología de determinación de la viscosidad de una disolución de polímero, por ejemplo una disolución de una sal de ácido algínico, es bien conocida por la persona experta. La viscosidad se determina preferiblemente de acuerdo con la Farmacopea Europea 7ª edición, capítulo general 2, métodos de análisis, 2.2.8 y 2.2.10, página 27 y siguientes. El ensayo se realiza utilizando un viscosímetro de husillo.

15 La viscosidad de una disolución de alginato al 1% se puede determinar mediante la adición de 3 g de producto a 250 ml de agua destilada en un vaso de precipitados al tiempo que se agita a 800 rpm utilizando un agitador de cabeza. A continuación, se añadieron 47 ml de agua adicional enjuagando las paredes del vaso de precipitados. Después de agitar durante 2 horas y obtener una disolución completa, la viscosidad se mide utilizando un modelo LV del viscosímetro de Brookfield a 25°C (77°F) a 60 rpm con husillo del nº 2 para muestras con una viscosidad de más de 100 cP y a 60 rpm con husillo del nº 1 para muestras con una viscosidad inferior a 100 cP. Puesto que el peso de agua es casi exactamente 1 g/ml, incluso a 25°C "peso/peso" es considerado como igual o idéntico a "peso/volumen" en el sentido de la invención. Teóricamente posibles diferencias marginales se consideran insignificantes.

#### **Adición de polímeros adicionales a la capa de revestimiento interna o a la capa de revestimiento externa**

20 La capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa de la composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender además, adicionalmente, uno o más polímeros o copolímeros con grupos laterales neutros o iónicos diferentes de las una o más sales de ácido algínico, respectivamente, diferentes de los uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua. Por ejemplo, uno o más de tales polímeros o copolímeros adicionales o con grupos laterales neutros o iónicos, respectivamente, pueden estar comprendidos o contenidos en la capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa, respectivamente, siempre que las propiedades de la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria no se vean influidas negativamente.

Polímeros o copolímeros adicionales con grupos laterales neutros o iónicos que pueden estar comprendidos o contenidos adicionalmente en la capa el interna o externa de revestimiento pueden pertenecer a los grupos de celulosas, celulosas aniónicas, polímeros vinílicos aniónicos o copolímeros aniónicos de (met)acrilato.

30 Habitualmente, la capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1% en peso de estos otros polímeros o copolímeros con grupos laterales neutros o iónicos, calculado respectivamente, en base al contenido de una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interna o, respectivamente, en el contenido de los uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua en la capa de revestimiento externa. Por regla general, se prefiere que la capa de revestimiento interna y/o la capa de revestimiento externa de la composición farmacéutica o nutracéutica no comprendan o contenga polímeros o copolímeros adicionales de este tipo alguno.

#### **Celulosas neutras como polímeros adicionales**

Ejemplos de celulosas neutras adecuadas son celulosa microcristalina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

#### **40 Celulosas aniónicas como otros polímeros**

Polímeros o copolímeros aniónicos adecuados pueden ser carboximetilcelulosa y sus sales (CMC, Na-CMC, Blanose®, Tylopur®), carboximetiletilcelulosa y sus sales, acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP, HP50, HP55) o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS-LF, -MF, -HF).

**Polímeros aniónicos de polivinilo como polímeros adicionales**

Polímeros o copolímeros de polivinilo adecuados pueden comprender unidades estructurales que se derivan de ácidos carboxílicos insaturados distintos de ácido acrílico o ácido metacrílico tal como se ejemplifica por poli(acetato-ftalato de vinilo), un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico 9:1 o poli(acetato-succinato de vinilo).

**5 Copolímeros de (met)acrilato aniónicos como polímeros adicionales**

Copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados pueden comprender 25 a 95, preferiblemente 40 a 95, en particular 60 a 40, % en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>18</sub>, preferiblemente ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub> o C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico polimerizados en los radicales libres y de 75 a 5, preferiblemente 60 a 5, en particular 40 a 60, % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.

10 Las proporciones de los monómeros mencionados suman normalmente hasta el 100% en peso. Sin embargo, también es posible, además, sin que esto conduzca a un deterioro o una alteración de las propiedades esenciales, que estén presentes pequeñas cantidades en la región de 0 a 10, por ejemplo 1 a 5, % en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. Se prefiere que no estén presentes otros monómeros capaces de copolimerización vinílica.

15 Ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico son, en particular, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

**Ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico**

**Nutracéuticos**

20 La invención es preferiblemente útil para formas de dosificación nutracéuticas. Los nutracéuticos se pueden 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 nutracéuticos son resveratrol de productos de la uva como un antioxidante, productos de fibras dietéticas solubles, tales como cáscara de semilla de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfanos) como conservante del cáncer y la soja o el trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de  
25 nutracéuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de la semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas. A veces la expresión productos nutracéuticos se utiliza como sinónimo de nutracéuticos.

30 La composición farmacéutica o nutracéutica de liberación retardada o prolongada 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 es liberado en el estómago.

**Ingredientes farmacéuticos activos**

La invención es preferiblemente útil para formas de dosificación farmacéuticas de liberación retardada formuladas.

35 Clases terapéuticas y químicas de fármacos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas de liberación retardada revestidas, formuladas, son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o agentes anti-infecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, betabloqueantes, derivados de bencimidazol, bloqueadores beta, fármacos cardiovasculares, productos quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, p. ej., inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o  
40 sólidos, oligonucleótidos, proteínas péptido-hormonales, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, inhibidores de la bomba de protones, sales (de metales). p. ej., aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos de urología, vacunas

Ejemplos adicionales de fármacos para la liberación controlada retardada pueden ser: acamprosato, escina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-aminosalicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta caroteno, bicalutamida bisacodilo, bromelaína, bromelaína, budesonida, calcitonina, carbamapicina, carboplatino,

cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, cromalina, 1-deaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dexlansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos digitálicos, dihidroestreptomocina, 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 humano (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleucina, intrón A, ketoprofeno, lansoprazol, leuprolidacetato lipasa, ácido lipoico, litio, quinina, memantina, mesalazina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantoína, novobiocina, olsalazina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroides, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, preglumetacin progabida, pro-somatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, reboxetina, rutosido, somatostatina estreptomocina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, zinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos, o cualesquiera tipos de mezclas o combinaciones de los mismos.

### Composición farmacéutica o nutracéutica

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria puede ser un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula, llena de nódulos revestidos o de polvo o de gránulos, o una cápsula revestida, llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos.

La expresión comprimido revestido incluye comprimidos o tabletas comprimidas que contienen nódulos y es bien conocida para una persona experta. Un comprimido de este tipo puede tener un tamaño de alrededor de 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen ingredientes activos se comprimen en los mismos junto con excipientes de unión para dar la forma de comprimido bien conocida. Después de la ingesta oral y el contacto con el fluido corporal la forma de comprimido se rompe y los nódulos se liberan. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis única para la ingesta con las ventajas de múltiples formas, por ejemplo la exactitud de dosificación.

La expresión mini-comprimido revestido es bien conocida por la persona experta. Un mini-comprimido es más pequeño que el comprimido tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. El mini-comprimido es, como un nódulo, una forma de dosificación única a utilizar en múltiples dosis. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, los mini-comprimidos tienen habitualmente la ventaja de tener más superficies regulares que pueden recubrirse con más precisión y de forma más uniforme. Mini-comprimidos pueden proporcionarse encerrado en cápsulas tales como cápsulas de gelatina. Tales cápsulas se rompen después de la ingesta oral y el contacto con los fluidos gástricos o intestinales y los mini-comprimidos son puestos en libertad. Otra aplicación de mini-comprimidos es el ajuste preciso individual de la dosis de ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir un número definido de mini-comprimidos que coincide directamente con la gravedad de la enfermedad a curar, pero también de su peso corporal individual. Un mini-comprimido es diferente de una tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó anteriormente.

El término bolsita es bien conocido por la persona experta. Se refiere al pequeño envase sellado que contiene el ingrediente activo a menudo en forma líquida que contiene el nódulo o también en forma de nódulo seco o polvo seco. La bolsita es en sí misma sólo la forma del envase y no está destinada a ser ingerida. El contenido de la bolsita se puede disolver en agua o como una característica ventajosa se puede empapar o ingerir directamente sin más líquido. Esta última es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se debe ingerir en una situación en la que no hay disponible agua. La bolsita es una forma de dosificación alternativa a comprimidos, mini-comprimidos o cápsulas.

Los nódulos revestidos se pueden rellenar en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina o HPMC. Una cápsula que contiene gránulos también puede estar revestida con la capa de revestimiento entérico de acuerdo con la invención.

La composición de revestimiento farmacéutica o nutracéutico de liberación prolongada o controlada está presente preferiblemente en forma de una disolución, suspensión o dispersión de revestimiento acuosa. El contenido de peso en seco de la disolución, suspensión o dispersión puede estar en el intervalo de 10 a 50, preferiblemente 15 a 35 %.

**Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables**

5 La composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables seleccionados del grupo de los antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, diferentes de sales de ácido alginico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o polímeros celulósicos, agentes formadores de poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden estar comprendidos en el núcleo y/o en la capa de revestimiento interna y/o en la capa de revestimiento externa.

La capa de revestimiento interna y/o externa comprende hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.

10 Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo de antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, polímeros (diferentes de las sales de ácido alginico y diferentes de los polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos; polímeros excipientes pueden ser, por ejemplo, disgregantes tales como polivinilpirrolidona reticulada), pigmentos, plastificantes, agentes formadores de  
15 poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.

### **Procedimiento para producir una forma farmacéutica o nutracéutica**

Un procedimiento adecuado para producir la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe aquí puede ser formando el núcleo que comprende el ingrediente activo por compresión directa, compresión de gránulos  
20 secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación en húmedo o en seco, por granulación directa o por unión de polvos sobre perlas exentas de ingrediente activo o núcleos neutros o partículas que contienen ingrediente activo y mediante la aplicación de la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa en forma de dispersiones acuosas o disoluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.

### **Capa Superior y Sub-Capas**

25 La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria se puede revestir adicionalmente con una sub-capa o una capa superior o con ambas.

Una sub-capa puede estar dispuesta entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. Una sub-capa puede tener la función de separar sustancias del núcleo a partir 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 principio  
30 activo. Una sub-capa es de preferencia esencialmente soluble en agua, por ejemplo puede consistir en sustancias tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como un formador de película. El espesor medio de la sub-capa es muy delgado, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm.

Una capa superior puede estar dispuesta en la parte superior de la capa de revestimiento externa. 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 ambientales, por ejemplo de la  
35 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 como pigmentos o agentes deslizantes en altas cantidades. La capa superior no tiene esencialmente influencia alguna en las características de liberación.

40 Las expresiones sub-capa y capa superior son bien conocidas para la persona experta en la técnica.

### **Nódulo/Gránulo/Comprimido/Mini-comprimido/Bolsita/Cápsula**

La composición farmacéutica o nutracéutica puede ser un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula, llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos, o una cápsula revestida.

5 Nódulos o gránulos se pueden utilizar como núcleos o en tabletas comprimidas. Como una estimación bruta, los gránulos pueden tener un tamaño en el intervalo de 50 a 1000 µm (diámetro medio), mientras que los comprimidos revestidos pueden tener un tamaño en el intervalo de por encima de 1000 µm hasta 25 mm (diámetro o longitud). Por regla general, se puede decir que cuanto menor sea el tamaño de los núcleos de los nódulos, mayor será el aumento de peso de revestimiento de nódulos necesario. Esto es debido a la comparativamente mayor superficie específica de los gránulos en comparación con los comprimidos.

10 La expresión comprimido o tableta comprimida que contiene nódulos es bien conocida para una persona experta. Un comprimido de este tipo puede tener un tamaño de alrededor de 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen ingredientes activos se comprimen en el mismo junto con excipientes de unión para dar la forma de comprimidos bien conocida. Después de la ingesta oral y del contacto con el fluido corporal la forma de comprimido se rompe y los gránulos se liberan. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis única para la ingesta con las ventajas de formas múltiples, por ejemplo la exactitud de dosificación. En los revestimientos de comprimidos se pueden utilizar, en contraste con los nódulos, cantidades comparativamente bajas de excipientes, preferiblemente talco, pero también otros excipientes.

15 El término mini-comprimido es bien conocido por la persona experta. Un mini-comprimido es más pequeño que el comprimido tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. El mini-comprimido es, como un nódulo, una forma de dosificación única a utilizar en múltiples dosis. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, los mini-comprimidos tienen la ventaja, por lo general, de tener más superficies regulares que pueden revestirse con más precisión y más uniformemente. Los mini-comprimidos pueden proporcionarse encerrados en cápsulas tales como cápsulas de gelatina. Este tipo de cápsulas se rompen después de la ingesta oral y contactan con los fluidos gástricos o intestinales y se liberan los mini-comprimidos. Otra aplicación de mini-comprimidos es el ajuste fino individual de la dosis de ingrediente activo. En este caso el paciente puede ingerir un número definido de mini-comprimidos que coincida directamente con la gravedad de la enfermedad a curar, pero también con su peso corporal individual. Un mini-comprimido es diferente de la tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó anteriormente.

30 El término bolsita es bien conocido por la persona experta. Se refiere a un pequeño envase sellado que contiene el ingrediente activo a menudo en forma líquida que contiene nódulos o también en forma de nódulo o polvo seco. La bolsita propiamente dicha es sólo la forma de envase que no está destinado a ser ingerido. El contenido de la bolsita se puede disolver en agua o, como una característica ventajosa, se puede empapar o ingerir directamente sin más líquido. Esta última es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se ha de ingerir en una situación en la que no haya agua disponible. La bolsita es una forma de dosificación alternativa a comprimidos, mini-comprimidos o cápsulas.

35 El término cápsula es bien conocido por la persona experta. Una cápsula es, al igual que la bolsita, un recipiente de líquidos que contienen nódulos o también gránulos o polvos secos. Sin embargo, en contraste con la bolsita, la cápsula consiste en excipientes farmacéuticamente aceptables tales como gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y está destinada a ser ingerida como un comprimido. Las cápsulas se rompen después de la ingesta oral y contactan con los fluidos gástricos o intestinales y las múltiples unidades contenidos son puestas en libertad. Las cápsulas para fines farmacéuticos están comercialmente disponibles en diferentes tamaños estandarizados.

### Uso

40 La composición farmacéutica o nutracéutica, tal como se describe en esta memoria, se puede utilizar como una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación retardada o de liberación prolongada con resistencia contra la influencia de etanol y con resistencia contra la influencia de iones calcio.

### Ejemplos

#### PREPARACIÓN DE NÓDULOS DE CAFÉINA CON NÚCLEO

#### 45 Estratificación de fármacos

Núcleo utilizado: semillas en grageas (tamaño 707-841 micras)  
Cantidad tomada: 600,0 g

**Fórmula:**

Ingredientes	Fabricante	Contenido sólido (g)	Cant. lote (g)
Cafeína anhidra	Aarti Drugs	600	600
Hidroxipropil-metil-celulosa (Pharmacoat 603)	Shin-Etsu	85,5	85,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	3	3
Agua			7917,75
Total		688,5	8606,25

Contenido total en sólidos:8% p/p

**Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación de fármacos:**

- 5 1. Cafeína se hizo pasar a través del tamiz de 149 micras (nº 100)
2. Hidroxipropil-metil-celulosa se pesó con precisión y se disolvió en 7000 g de agua utilizando un agitador de cabeza.
3. Cafeína de la etapa 1 se añadió a la disolución de la etapa 2 bajo homogeneización.
4. La homogeneización de la etapa 2 se continuó durante 60 minutos.
- 10 5. Ese día un lavado al homogeneizador con el agua restante y se añadió a la suspensión final.
6. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (nº 40).
7. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en procesador de lecho fluido.
- 15 8. Después de completarse la pulverización, los gránulos se secaron en procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

**Parámetros del equipo y de revestimiento en proceso:**

Parámetros de la máquina : GPCG 3.1  
 Altura de la columna : 20-30 mm  
 Taladro de la tobera : 0,8 mm  
 Modo de flujo de aire : Auto  
 Temp. de entrada : 62-66°C  
 Temp. del producto : 38-43°C  
 Presión de atomización : 1,0-1,1 bares  
 Tasa de pulverización : 17-31 g/min  
 DI del tubo de silicona : 5 mm  
 Modo de agitación del filtro : Asíncrono  
 Agitación del filtro : 5 s  
 Pausa de agitación del filtro :50 s  
 Flujo de aire : 130 - 142 m<sup>3</sup>/h

Liberación del fármaco de los nódulos sin revestir: liberación de 96% de cafeína obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8.

**PROCESO DE REVESTIMIENTO****20 ÁCIDO ALGÍNICO Y SALES UTILIZADAS EN LOS EJEMPLOS**

Nombre comercial	Proveedor	Especificación de la viscosidad	Viscosidad calculada para disolución al 1% comparativa
<b>Alginato de sodio</b>			
KELTONE <sup>®</sup> LVCR	FMC Biopolymers	100-300 cP para disolución al 2% p/p	50-150 cP para disolución al 1% p/p

## METODOLOGÍA ANALÍTICA

### 1. Nódulos y comprimidos de cafeína

#### A) Condiciones de Disolución

##### 1) Parámetros de Disolución

Aparato : USP Tipo II

Medio de Disolución : Medio de fase ácida durante 2 h, seguido de medio de fase tampón (hasta 24 horas)

Volumen de Medio : 900 mL para la fase ácido, 900 mL para la fase tampón

Velocidad : 50 rpm

Temperatura : 37°C ± 0,5°C

Volumen Retirado : 10 ml

Punto de muestra : Fase ácida- 2 horas, fase tampón- 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 horas (h)

#### 5 2) Medios de disolución

I. Medio en fase ácida - HCl 0,1 N pH 1,2 seguido de medio en fase tampón – tampón PO<sub>4</sub> pH 6,8

II. Medio en fase ácida-etanólico HCl 0,1 N (5%, 10%, 20%, 40%), seguido del medio en fase tampón– tampón PO<sub>4</sub> pH 6,8

10 III. Medio en fase ácida - HCl 0,1 N con calcio 1,25 mM (Ca<sup>++</sup>), seguido de medio en fase tampón - tampón PO<sub>4</sub> pH 6,8 con Ca<sup>++</sup> 1,25 mM

IV. Medio en fase ácida - HCl 0,1 N con Ca<sup>++</sup>, seguido de medio en fase tampón - tampón PO<sub>4</sub> pH 6,8 (sin Ca<sup>++</sup>)

#### 3) Composición de los medios de disolución

##### 1) Medio de fase tampón pH 6,8

15 6,8 g de dihidrógeno-fosfato de potasio se pesó y se transfirió a un vaso de precipitados de 1 litro. A esto se añadieron 500 mL de agua y 0,89 g de nódulos de hidróxido de sodio y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a 6,8 ± 0,05 utilizando NaOH 2 N o HCl 2N.

##### 2) Tampones con calcio

0,185 g de cloruro de calcio dihidrato se pesaron y se mezclaron con disoluciones tampón de 1 litro.

#### 20 4) Proceso de Disolución:

Fase Ácido: Nódulos o comprimidos de cafeína pesadas con precisión fueron transferidas a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución de acuerdo con los parámetros dados en el método anterior (Fase ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de fase ácida.

25 Fase Tampón: Los nódulos o comprimidos después de la fase ácida se transfirieron a medio de fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa de membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de la fase tampón.

**B) Condiciones Cromatográficas**

Columna : Columna Agilent Zorbax Eclipse XDB C8, 150 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente  
 Fase móvil : Agua: Acetonitrilo: (80:20)  
 Longitud de onda : 273 nm  
 Temp. de la columna : 25°C  
 Volumen de inyección : 10 µL  
 Cuadal : 1 mL/minuto  
 Tiempo de ejecución : 5 minutos

**C) Criterios de aceptación**

5 Menos de +/- 20% de desviación absoluta de la liberación del fármaco en medios II, III y IV a partir de los valores de liberación en el medio I (sin etanol y sin Ca<sup>++</sup>)

**NÓDULOS DE CAFEÍNA**

**Ejemplo 1C (comparativo): EUDRAGIT® NE 30D puro**

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 5%

Fórmula para el revestimiento de polímero al 15% p/p en 100 g de nódulos

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik Industries	50	15
Talco	Luzenac	7,5	7,5
Agua Purificada		92,5	
Total		150	22,5

10 Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p  
 Para revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 5% en gránulos de 50 g, 25 g de suspensión de revestimiento pulverizado.  
 Parámetro de curado: Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

- 15
1. Talco se homogeneizó en agua durante 30 minutos.
  2. EUDRAGIT® NE 30D se pesó con precisión y se mantuvo durante agitación utilizando un agitador de cabeza.
  3. Se añadió suspensión de talco homogeneizada a la dispersión de Eudragit® NE 30D y la agitación se continuó durante 15 min adicionales.
- 20
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (nº 60).
  5. La suspensión final se pulverizó adicionalmente en nódulos en un procesador de lecho fluido.

**Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:**

Instrumento utilizado: Huttlin Mycrolab  
 Tubo de silicona: 2,0 mm de diámetro interno  
 Ánima de la boquilla: 0,8 mm  
 Modo de flujo de aire: Auto  
 Presión de atomización: 0.9- 1,0 bares  
 Temperatura de entrada: 23-26°C  
 Temperatura del producto: 22°C -23°C

Presión microclima: 0,5 bares  
 Tasa de pulverización: 0,4-0,8 g/min

**Resultados del ejemplo 1C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	1	4	5	10	13	16	22	falla
EtOH HCl al 20%	6	pH 6,8	9	14	17	22	27	31	35	
EtOH HCl al 40%	84	pH 6,8	97	99	100	100	100	100	100	

**Ejemplo 2C (comparativo): EUDRAGIT® NE 30D puro**

**Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 10%**

- 5 Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.  
 Para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 10% en gránulos de 50 g, 50 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Resultados ejemplo 2C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	1	2	6	10	12	15	falla
EtOH HCl al 20%	2	pH 6,8	4	7	10	15	19	22	25	
EtOH HCl al 40%	64	pH 6,8	80	87	93	97	99	99	99	

**Ejemplo 3C (comparativo): EUDRAGIT® NE 30D puro**

10 **Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 15%**

Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.  
 Para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 15% en gránulos de 50 g, 75 g de suspensión de revestimiento pulverizados

15 **Resultados ejemplo 3C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	0	1	5	7	9	11	falla
EtOH HCl al 20%	1	pH 6,8	2	4	5	6	8	10	11	
EtOH HCl al 40%	27	pH 6,8	38	44	50	66	80	88	93	

**Ejemplo 4C (comparativo): Revestimiento bicapa**

- 20 Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D  
 Capa interna: Alginato de sodio al 10%  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 10%  
**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 1:1**

**Capa interna**

Revestimiento de Alginato de Sodio al 10%  
 Fórmula para el revestimiento de polímero al 20% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	80	80
Talco	Luzenac	40	40
Agua Purificada		2880	
Total		3000	120

**Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p**

- 5 Para el revestimiento de KELTONE® LVCR al 10% en gránulos de 400 g, 1500 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

- 10 1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de cabeza para preparar una disolución al 4%.  
 2. Talco se homogeneizó con cantidad remanente de agua durante 30 minutos.  
 3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y la agitación se continuó durante 30 min adicionales.  
 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (nº 40).  
 5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente en nódulos en procesador de lecho fluido.

15 **Equipos y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:**

Instrumento utilizado: GPCG 1.1  
 Tubo de silicona: 3,0 mm de diámetro interno  
 Altura de la columna: 20-40 mm  
 Ánima de la boquilla: 0,8 mm  
 Modo de agitación del filtro: Asíncrono  
 Agitación del filtro: 4 s  
 Pausa de agitación del filtro: 50 s  
 Modo de flujo de aire: Auto  
 Flujo de aire: 70-84 CFM  
 Presión de atomización: 1,2- 1,4 bares  
 Temperatura de entrada: 61-65°C  
 Temperatura del producto: 47°C - 56°C  
 Tasa de pulverización: 4-13,5 g/min

**Capa Externa: Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 10%**

Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.

- 20 **Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 4C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	2	15	44	63	77	87	falla
EtOH HCl al 20%	3	pH 6,8	43	62	76	91	97	98	99	
EtOH HCl al 40%	33	pH 6,8	98	99	99	99	--	--	--	

**Ejemplo 5C (comparativo): Revestimiento bicapa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D

5 Capa interna: Alginato de sodio al 20% (% en peso calculado respecto al peso del núcleo)

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 10%

**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 2:1**

Capa interna

Revestimiento de Alginato de sodio al 20%

10 Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

Para el revestimiento de KELTONE® LVCR al 20% en gránulos de 400 g, 3000 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Capa Externa:** Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 10%

15 Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 5C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	1	22	66	84	93	98	falla
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	13	18	21	30	53	76	90	
EtOH HCl al 40%	6	pH 6,8	41	64	78	90	94	96	99	

**Ejemplo 6C (comparativo): Revestimiento bicapa**

20 Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D

Capa interna: Alginato de sodio al 20%

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 15%

**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 1,3:1**

25 **Capa interna**

Revestimiento de Alginato de sodio al 20%

Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

30 Para el revestimiento de KELTONE® LVCR al 20% en gránulos de 400 g, 3000 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Capa Externa:**

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 15%

35 Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 6C:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida			Liberación de fase Tampón							
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	0	0	10	28	50	67	falla
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	0	1	3	6	11	17	30	
EtOH HCl al 40%	1	pH 6,8	2	3	4	6	10	23	44	

**Ejemplo 7C (comparativo): Revestimiento bicapa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D

5 Capa interna: Alginato de sodio al 20%

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 12%

**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 1,67:1**

**Capa interna**

**Revestimiento de Alginato de sodio al 20%**

10 Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

Para el revestimiento de KELTONE® LVCR al 20% en gránulos de 400 g, 3000 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Capa Externa**

15 **Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D**

**Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 12%**

Fórmula de revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.

20 Para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 12% en gránulos de 50 g, 60 g de suspensión de revestimiento pulverizados

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida			Liberación de fase Tampón							
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	0	2	43	71	86	95	falla
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	1	3	7	19	37	66	86	
EtOH HCl al 40%	1	pH 6,8	2	6	10	30	62	83	92	

**Ejemplo 8 (Invención): Revestimiento bicapa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

25 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D

Capa interna: Alginato de sodio al 55%

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 5%

**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 11:1**

**Capa interna**

30 Revestimiento de Keltone LVCR

Revestimiento de Alginato de sodio al 55%

Fórmula para el revestimiento de polímero al 55% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	220	220
Talco	Luzenac	110	110
Agua purificada		7920	
Total		8250	330

**Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p**

Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

**Capa Externa**

- 5 Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D  
 Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 5%  
 Fórmula para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 5% en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik Industries	66,66	20
Talco	Luzenac	10	10
Agua		123,34	
Total		200	30

**Contenido en sólidos = 15%**

Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento para la capa externa, iguales que el ejemplo 1C.

- 10 **Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:**

Instrumento utilizado:	GPCG 1.1
Tubo de silicona:	3,0 mm de diámetro interno
Altura de la columna:	20-30 mm
Ánima de la boquilla:	0,8 mm
Modo de agitación del filtro:	Asincrónico
Agitación del filtro:	5 s
Pausa de agitación del filtro:	300 s
Modo de flujo de aire:	Auto
Flujo de aire:	85-115 CFM
Presión de atomización:	1,0- 1,1 bares
Temperatura de entrada:	26-30°C
Temperatura del producto:	25°C - 27°C
Tasa de pulverización:	2-7 g/min

**Resultados ejemplo 8:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida			Liberación de fase Tampón							
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	39	pH 6,8	45	48	61	83	93	98	100	pasa
EtOH HCl al 5%	53	pH 6,8	59	61	74	91	98	100	100	
EtOH HCl al 10%	50	pH 6,8	53	55	65	82	97	99	100	
EtOH HCl al 20%	44	pH 6,8	48	49	51	78	97	99	100	
EtOH HCl al 40%	24	pH 6,8	57	61	70	97	100	100	100	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	45	pH 6,8 + Ca <sup>++</sup>	51	54	68	87	93	96	96	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	46	pH 6,8	51	54	68	88	95	96	96	

**Ejemplo 9 (Invención): Revestimiento bicapa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D  
 Capa interna: Alginato de sodio al 75%  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 15%

5 **Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 5:1**

**Capa Interna**

Revestimiento de Keltone LVCR  
 Revestimiento de Alginato de sodio al 75%  
 Fórmula para el revestimiento de polímero al 75% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	300	300
Talco	Luzenac	150	150
Agua purificada		10800	
Total		11250	450

10 **Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p**

Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

**Capa Externa**

**Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D**

15 **Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 15%**

Fórmula para el revestimiento, proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C.

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 9:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida			Liberación de fase Tampón							
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	0	0	6	87	99	100	100	pasa
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	0	1	1	89	100	100	100	
EtOH HCl al 40%	0	pH 6,8	0	1	6	94	95	100	100	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8 + Ca <sup>++</sup>	0	3	12	89	99	99	100	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8	0	2	15	95	100	100	100	

20 **Ejemplo 10 (invención): Revestimiento bicapa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D  
 Capa interna: Alginato de sodio al 75%  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 20%

25 **Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 3,8:1**

**Capa Interna**

Revestimiento de Alginato de sodio al 75% (Keltone LVCR)  
 Fórmula para la suspensión de revestimiento igual que el ejemplo 9

30 Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

**Capa Externa**

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 20%  
 Fórmula para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 20% en nódulos de 100 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik Industries	66,66	20
Talco	Luzenac	10	10

Agua		123,34	
Total		200	30

**Contenido en sólidos = 15%** Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 1C. **Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 10:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	1	pH 6,8	1	1	1	5	76	98	99	pasa
EtOH HCl al 5%	0	pH 6,8	0	0	1	10	86	99	100	
EtOH HCl al 10%	0	pH 6,8	0	0	1	11	88	99	100	
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	1	1	1	3	72	97	99	
EtOH HCl al 40%	0	pH 6,8	0	1	2	8	91	98	99	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8 + Ca <sup>++</sup>	0	0	1	8	76	97	99	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8	0	0	1	13	88	99	100	

**Ejemplo 11 (invención): Revestimiento bicapa con formador de poros en la capa externa**

- 5 Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D  
 Capa interna: Alginato de sodio al 55%  
 Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 10%  
**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 5,5:1**

10 **Capa Interna**

Revestimiento de Alginato de sodio al 55% (Keltone LVCR)  
 Fórmula para la preparación de suspensión de revestimiento igual que el ejemplo 8.  
 Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

15 **Capa Externa**

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D  
 Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 10%

Fórmula para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 10% en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik Industries	133,33	40
Talco	Luzenac	20	20
HPC-LM	Nippon Soda	3,2	3,2
Agua		264,80	
Total		421,33	63,2

**Contenido en sólidos = 15%**

20 **Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

- HPC-LM se añadió lentamente en el vórtice de 1/3 de agua y se mantuvo para la agitación durante 30 min.
- Talco se homogeneizó en el agua restante durante 30 min.
- Se añadió disolución de la etapa 1 y la etapa 2 lentamente a la dispersión de EUDRAGIT® NE 30 D mientras se agita utilizando un agitador de cabeza.
- La suspensión resultante se dejó mezclar durante 15 min y después se hizo pasar a través de un tamiz nº 60 y después se pulverizó sobre granulos en procesador de lecho fluido.

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:**

Instrumento utilizado:	GPCG 1.1
Tubo de silicona:	3,0 mm de diámetro interno
Altura de la columna:	20-30 mm
Ánima de la boquilla:	0,8 mm
Modo de agitación del filtro:	Asincrónico
Agitación del filtro:	5 s
Pausa de agitación del filtro:	300 s
Modo de flujo de aire:	Auto
Flujo de aire:	85-105 CFM
Presión de atomización:	1,1 bares
Temperatura de entrada:	27-32°C
Temperatura del producto:	25°C - 27°C
Tasa de pulverización:	2-7 g/min

**Resultados ejemplo 11:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida			Liberación de fase Tampón							
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	0	pH 6,8	1	18	36	82	99	100	100	pasa
EtOH HCl al 20%	0	pH 6,8	1	1	22	81	98	100	100	
EtOH HCl al 40%	0	pH 6,8	2	13	28	67	92	99	100	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8 + Ca <sup>++</sup>	1	26	54	86	99	100	100	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	0	pH 6,8	1	33	61	88	98	100	100	

**Ejemplo 12 (invención): Revestimiento bicapa con formador de poros en la capa externa**

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D

5 Capa interna: Alginato de sodio al 55%

Capa externa: EUDRAGIT® NE 30 D al 15%

**Relación (p/p) capa interna de polímero:capa externa de polímero: 3,8:1**

**Capa Interna**

Revestimiento de Keltone LVCR

10 Revestimiento de Alginato de sodio al 55%

Fórmula para la preparación de suspensión de revestimiento igual que el ejemplo 8.

Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 4C.

**Capa Externa**

15 Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D

Revestimiento de EUDRAGIT® NE 30D al 15%

Fórmula para el revestimiento de EUDRAGIT® NE 30 D al 15% en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido en sólidos [g]
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik Industries	200	60
Talco	Luzenac	30	30
HPC-LM	Nippon Soda	4,8	4,8

## ES 2 600 860 T3

Agua		397,2	
Total		632	94,8

**Contenido en sólidos = 15%**

Proceso para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros para el equipo y el revestimiento en proceso para la capa interna, iguales que el ejemplo 11.

**Parámetro de curado:** Secado a 50°C durante 24 horas en secador de bandeja

**Resultados ejemplo 12:**

Liberación de API										
Liberación de fase Ácida		Liberación de fase Tampón								
Medio Ácido	2 h	Medio Tampón	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
HCl 0,1 N	4	pH 6,8	16	22	26	39	58	90	99	pasa
EtOH HCl al 5%	5	pH 6,8	17	22	28	42	66	94	98	
EtOH HCl al 10%	6	pH 6,8	12	17	23	34	65	92	98	
EtOH HCl al 20%	6	pH 6,8	16	21	26	29	56	90	98	
EtOH HCl al 40%	1	pH 6,8	20	23	24	28	45	80	96	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	4	pH 6,8 + Ca <sup>++</sup>	17	23	28	38	83	93	101	
HCl 0,1 N + Ca <sup>++</sup>	4	pH 6,8	19	25	29	42	67	93	99	

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende  
 a) un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o un ingrediente activo nutracéutico y  
 b) una capa de revestimiento interna que comprende una o más sales de ácido algínico y  
 5 c) una capa de revestimiento externa que comprende uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua,  
 en donde la relación en peso de la cantidad de la una o más sales de ácido algínico en la capa de revestimiento interna a la cantidad del uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua de la capa de revestimiento externa es al menos 2,5:1.
- 10 2. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad total de la capa de revestimiento interna puede estar en el intervalo de 10 a 100% en peso con relación al peso del núcleo.
3. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde no existen, a excepción de la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa, capas de control adicionales presentes que controlan la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico.
- 15 4. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la una o más sales de ácido algínico utilizadas para la capa de revestimiento interna tienen una viscosidad de 30 a 720 mPa.s (cP) de una disolución acuosa al 1% (peso/peso).
5. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa de revestimiento interna comprende hasta 70% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.  
 20
6. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP y subsiguiente tampón de pH 6,8 sin la adición de etanol no difiere en más de más/menos 20% de porcentaje absoluto en los mismos medios con la adición de etanol al 40% (v/v).  
 25
7. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la liberación en % del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP y subsiguiente tampón de pH 6,8 sin la adición de iones calcio no difiere en más de más/menos 20 de porcentaje absoluto en los mismos medios con la adición de iones calcio 1,25 mM.  
 30
8. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico bajo condiciones in-vitro después de 2 horas a pH 1,2 en fluido gástrico simulado y el subsiguiente cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP es de 30 a 100% en un tiempo total de 4 a 16 horas.
- 35 9. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el núcleo o la capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa comprenden excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables seleccionados del grupo de los antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes deslizantes, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, diferentes de sales de ácido algínico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o polímeros celulósicos, agentes formadores de poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.  
 40
10. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el uno o más polímeros insolubles en agua pertenecen al grupo de copolímeros de (met)acrilato.
11. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el copolímero insoluble en agua es un copolímero compuesto por unidades polimerizadas en los radicales libres de más de 95 hasta 100% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico polimerizados en los radicales libres y menos de 5% en peso de ácido acrílico o metacrílico.  
 45

12. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el uno o más polímeros insolubles en agua pertenecen al grupo de polímeros o copolímeros de vinilo o al grupo de celulosas insolubles en agua.
- 5 13. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica o nutracéutica resistente gástrica es un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula, llena de nódulos revestidos o de polvo o de gránulos, o una cápsula revestida.
- 10 14. Procedimiento para producir la composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, formando el núcleo que comprende el ingrediente activo por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación en húmedo o en seco, por granulación directa o por unión de polvos sobre perlas exentas de ingrediente activo o núcleos neutros o partículas que contienen ingrediente activo y aplicando la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa en forma de dispersiones acuosas o disoluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.
- 15 15. Uso de una composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, como una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación retardada con resistencia contra la influencia de etanol y con resistencia contra la influencia de iones calcio.