(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 617 402**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
C08F 2/22 (2006.01)
C08F 220/18 (2006.01)
C08F 265/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011** **PCT/EP2011/060097**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO2012171576**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011** **E 11725757 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2720681**

(54) Título: **Composición de recubrimiento adecuada para formas farmacéuticas o nutracéuticas**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SCHATTKA, JAN HENDRIK;
MEIER, CHRISTIAN y
HERMES, FLORIAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 617 402 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 de recubrimiento adecuada para formas farmacéuticas o nutracéuticas.

Campo de la invención

La invención se refiere a una composición de recubrimiento adecuada para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica, que comprende un núcleo que comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos, en donde la composición de recubrimiento comprende al menos 20% en peso de una composición polimérica de núcleo/cubierta entérica obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero insoluble en agua, reticulado y la cubierta de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

Antecedentes técnicos

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

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada con resistencia frente a la influencia del etanol que usan un recubrimiento que comprende polímeros de vinilo neutros y excipientes, son conocidas del documento WO2010/105672A1.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada con resistencia frente a la influencia del etanol que usan un recubrimiento que comprende una mezcla polimérica y excipientes, son conocidas del documento WO2010/105673A1.

La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH para fármacos narcóticos (opiáceos) con menor susceptibilidad a la influencia del etanol en la liberación del compuesto activo se conoce de los documentos WO2009/036812A1 y WO2010034342A1.

La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH para fármacos que no son opiáceos con menor susceptibilidad a la influencia del etanol en la liberación del compuesto activo se conoce de los documentos WO2009/036811A1 y WO2010034344A1.

El documento WO2008/049657 describe el uso de copolímeros de (met)acrilato gastrorresistentes en formas farmacéuticas orales retardadas como formadores de matriz para el principio activo incluido con el fin de minimizar el efecto de la aceleración o desaceleración del principio activo por influencia del etanol en condiciones in vitro.

Definiciones generales

Las formas singulares como “un”, “una”, “el”, “la” u “otro/a” como se usan en la descripción y las reivindicaciones debe entenderse que incluyen el plural del sujeto definido dentro de la definición o límite también si no se expone explícitamente otra cosa.

Por ejemplo, la expresión “composición polimérica del núcleo/cubierta entérica” incluirá una o más de esas composiciones o copolímeros, p. ej., sus mezclas.

Por ejemplo, la expresión singular “un copolímero de (met)acrilato” o “el copolímero de (met)acrilato” tendrá el significado de uno o más copolímeros de (met)acrilato dentro de la definición o límites dados de la composición de monómeros. Por lo tanto, las mezclas de diferentes copolímeros de (met)acrilato dentro de la definición o límites dados de la composición de monómeros están incluidas en el sentido de la invención. Expresiones singulares como “un éster de alquilo C4 a C18 del ácido acrílico o metacrílico” u “otro monómero vinílico” debe entenderse de la misma forma para incluir uno o más de estos monómeros.

Preferiblemente, las relaciones de monómeros para los copolímeros descritos en la presente memoria suman hasta 100% en peso.

Problema y solución

Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están diseñadas para liberar el principio activo en una forma de curvas de liberación reproducibles. Esto dará como resultado perfiles de niveles sanguíneos deseables y fiables, lo que proporcionará un efecto terapéutico óptimo. Si las concentraciones de los niveles sanguíneos son demasiado bajas, el principio activo no producirá un efecto terapéutico suficiente. Si las concentraciones de los niveles sanguíneos son demasiado altas, esto puede producir efectos tóxicos. En ambos casos, las concentraciones de niveles sanguíneos de un principio activo que no son óptimas pueden ser peligrosas para el paciente, y por lo tanto, deben evitarse. Existe un problema en que las proporciones ideales supuestas para la liberación del principio activo durante el diseño de una composición farmacéutica o nutracéutica se pueden alterar por hábitos de vida generales, irreflexión o por el comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o bebidas que contienen

etanol. En estos casos, la forma farmacéutica o nutracéutica que está realmente diseñada para un medio exclusivamente acuoso es expuesta adicionalmente a un medio que contiene etanol de mayor o menor concentración. Puesto que las autoridades sanitarias, como por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) se centra cada vez más en el problema del etanol, la resistencia al etanol puede ser un requisito de registro importante en el futuro cercano.

Puesto que no todos los pacientes son conscientes del riesgo de tomar simultáneamente una forma farmacéutica o nutracéutica de liberación controlada y bebidas que contienen etanol, o no siguen o no son capaces de seguir las advertencias, consejos o recomendaciones adecuadas, hay una demanda de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación controlada, en especial para composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes, de manera que su modo de acción esté afectado lo menos posible por la presencia de etanol.

Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes convencionales estén recubiertas o no recubiertas normalmente no son resistentes al alcohol en absoluto. Por lo tanto, un problema de la presente invención era proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes que fueran resistentes frente a la influencia del etanol.

En especial hay un problema para las composiciones formuladas gastrorresistentes o entéricas. Este tipo de formulaciones normalmente están recubiertas con una capa de recubrimiento gastrorresistente (capa de recubrimiento entérico) sobre el núcleo que tiene la función de que la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago, respectivamente a pH 1,2 durante 2 horas de acuerdo con la USP, no supere 10, 8 o 5%. Esta función asegura que los principios activos farmacéuticos o nutracéuticos sensibles al ácido están protegidos frente a la inactivación y que los principios activos farmacéuticos o nutracéuticos que pueden irritar la mucosa del estómago no quedan libres en cantidades demasiado altas. Por otra parte, en muchos casos la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico en el intestino, respectivamente a pH 6,8 durante 1 hora o menos de acuerdo con el método de la USP, se diseña para que supere al menos 50, 60, 80% o más. La presencia de etanol en concentraciones de 20, 30 o 40% (volumen/volumen) en el fluido gástrico normalmente conduce a un aumento de las tasas de liberación en el estómago. Debido al efecto de distribución, el efecto del etanol ingerido en el intestino no es tan importante como en el estómago. Por lo tanto, una protección eficaz contra la influencia del etanol prevendría dicho aumento no deseado del principio activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago en primero lugar. Además, se puede desear que la protección frente a la influencia del etanol no influya al menos en las velocidades de liberación comparablemente rápidas a pH 6,8 en el medio sin etanol.

Se resuelven varios problemas como se describe en la presente memoria, mediante una composición de recubrimiento adecuada para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica, que comprende un núcleo que comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos, en donde la composición de recubrimiento comprende al menos 20% en peso de una composición polimérica del núcleo/cubierta entérica obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua, y la cubierta de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición de recubrimiento adecuada para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica, que comprende un núcleo que comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos, en donde la composición del recubrimiento comprende al menos 20, 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 una composición polimérica del núcleo/cubierta obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua, y la cubierta de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

Requisitos de calidad alimentaria o calidad farmacéutica

Adecuado para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica significa que la composición de recubrimiento o aglutinante cumplirá todos los requisitos de calidad alimentar o calidad farmacéutica generales y específicos, incluyendo los requisitos reglamentarios y legales, para las formas farmacéuticas o nutracéuticas. Por supuesto, todos los excipientes adicionales usados en las formas farmacéuticas o nutracéuticas descritas en la presente memoria cumplirán también todos los requisitos de calidad alimentaria o calidad farmacéutica generales y específicos, incluyendo también los requisitos reglamentarios y legales, para las formas farmacéuticas o nutracéuticas.

Composición de recubrimiento

La invención se refiere a una composición de recubrimiento adecuada para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica, en donde la composición del recubrimiento o aglutinante comprende al menos 20, 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 una composición polimérica del núcleo/cubierta entérica obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua, y la cubierta se forma con un

polímero o copolímero aniónico.

Dispersión acuosa

La composición polimérica del núcleo/cubierta entérica puede estar presente en la composición de recubrimiento en forma de la fase sólida de una dispersión acuosa con un contenido de sólidos de 1 a 60% en peso. Esto significa que la dispersión acuosa de polímero, que se usa para preparar la formulación de recubrimiento puede contener de 1 a 70% en peso de la composición de recubrimiento como fase sólida y de 30 a 99% en peso como fase acuosa.

Polvo o un granulado

La composición polimérica del núcleo/cubierta entérica puede estar presente en la composición de recubrimiento en forma de un polvo seco o un granulado. En comparación con la dispersión, los polvos o granulados tienen la ventaja de menos peso y menos volumen y se pueden almacenar en la fase seca durante un tiempo prolongado sin el riesgo de coagulación o de contaminación microbiana.

La forma sólida de dicha dispersión acuosa, se puede aislar por un procedimiento de atomización, procedimiento de liofilización o un procedimiento de coagulación para dar el polvo seco o gránulos. Los polvos o gránulos se pueden convertir en una dispersión acuosa de nuevo por redispersión en agua.

Procedimiento de polimerización en emulsión

En un procedimiento de polimerización en emulsión típico primero se forma un núcleo en forma de partículas de núcleo por polimerización de los monómeros para el polímero o el copolímero del núcleo. Posteriormente, se polimerizan los monómeros para el polímero o el copolímero de la cubierta en la misma mezcla de reacción para dar una cubierta alrededor de la superficie de las partículas de núcleo.

En el procedimiento de polimerización en emulsión, la operación se puede llevar a cabo ventajosamente por un procedimiento de alimentación de emulsión de monómero o procedimiento de alimentación de monómero. Para esto, se calienta agua a la temperatura de la reacción en el rector de polimerización. Se pueden añadir tensioactivos y/o iniciadores en esta etapa. Después, dependiendo del modo de operación, se alimentan al reactor el monómero, una mezcla de monómeros o una emulsión de cualquiera. Este líquido dosificado puede contener iniciadores y/o tensioactivos o el iniciador y/o el tensioactivo se pueden dosificar en paralelo.

Alternativamente, se pueden cargar todos los monómeros en el reactor antes de añadir el iniciador. Este método se denomina a menudo procedimiento discontinuo.

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

También se puede hacer una combinación de ambos procedimientos, por polimerización de una parte de los monómeros en la forma de un procedimiento discontinuo, y alimentar la otra parte posteriormente. Como conoce el experto en la técnica, el tipo de procedimiento y el modo de operación se pueden elegir para lograr el tamaño de partículas deseado, suficiente estabilidad de la dispersión, un procedimiento de producción estable, etc.

El tamaño medio de partículas de las partículas de polímero producidas en la polimerización en emulsión puede estar en el intervalo de 10 a 1000, de 20 a 500 o de 50 a 250 nm. El tamaño medio de partículas de las partículas de polímero se puede determinar por métodos bien conocidos para un experto, por ejemplo, por el método de difracción láser. El tamaño de partículas se puede determinar por difracción láser, usando un aparato Mastersizer® 2000 (Malvern). Los valores se pueden indicar como radio de partícula rMS [nm], que es la mitad de la mediana del volumen basado en la distribución de tamaños de partículas d(v,50).

Los emulsionantes que se pueden usar son especialmente tensioactivos aniónicos y no iónicos. La cantidad de emulsionante usada en general no es mayor de 5% en peso, basado en el polímero. Los tensioactivos típicos son, por ejemplo, sulfatos de alquilo (p. ej., dodecilsulfato sódico), sulfatos de éter de alquilo, dioctilsulfosuccinato sódico, polisorbatos (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietilénico (20)), etoxilatos de nonilfenol (nonoxinol-9) y otros.

Además de los iniciadores usados convencionalmente en la polimerización en emulsión (p. ej., per-compuestos, tales como peroxodisulfato amónico (APS), se pueden aplicar sistemas de oxidorreducción, tales como disulfito sódico-APS-hierro. También se pueden aplicar iniciadores de tipo azo solubles en agua y/o una mezcla de iniciadores. La cantidad de iniciador es normalmente entre 0,005 a 0,5% en peso, basado en el peso de monómero.

La temperatura de la polimerización depende de los iniciadores dentro de determinados límites. Por ejemplo, si se usa APS, es ventajoso operar en el intervalo de 60 a 90ºC; si se usan sistemas de oxidorreducción, se puede polimerizar a temperaturas más bajas, por ejemplo a 30ºC.

Composición polimérica del núcleo/cubierta entérica

La composición polimérica de núcleo/cubierta de la presente invención tiene propiedades entéricas. Esto significa que la composición polimérica de núcleo/cubierta es gastrorresistente sin disolverse sino que se hincha a valores de pH ácidos, por ejemplo a pH de 1 a 4, pero se disuelve más o menos rápidamente a valores de pH más altos, por ejemplo, de pH 5,0 o mayores. Al ser entérica, la composición polimérica de núcleo/cubierta confiere resistencia gástrica y liberación rápida del principio activo en el intestino, a la forma farmacéutica o nutracéutica a o en la que se aplica como un recubrimiento o como un agente aglutinante. Como una ventaja adicional la composición polimérica de núcleo/cubierta también confiere resistencia gástrica en presencia de etanol en el estómago.

Una composición polimérica de núcleo/cubierta se obtiene de un procedimiento de polimerización en emulsión en al menos dos etapas. En la primera etapa del procedimiento, las partículas de polímero del núcleo se forman por polimerización del monómero en emulsión. En la segunda etapa, se polimeriza la cubierta sobre estas partículas de núcleo por posterior polimerización del monómero en la misma emulsión.

La invención se refiere a una composición polimérica de núcleo/cubierta adecuada como un recubrimiento o agente aglutinante en una forma farmacéutica o nutracéutica, donde la composición polimérica del núcleo/cubierta se obtiene de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua y la cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

La invención describe explícitamente cada posible combinación de cualquier polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua descrito en la presente memoria como un polímero o copolímero de núcleo con cualquier polímero o copolímero aniónico descrito en la presente memoria como un polímero o copolímero de cubierta.

El polímero o copolímero del núcleo está reticulado. Reticulado significa que el polímero o copolímero polimeriza al menos parcialmente a partir de monómeros que contengan dos o más grupos reactivos o uno o más grupos laterales reactivos que son capaces de reticular cadenas de polímero lineales. Los grupos reactivos o grupos laterales reactivos que son capaces de reticular cadenas de polímero lineales pueden ser un grupo vinílico o un grupo alílico. Por ejemplo, se pueden utilizar los monómeros con más de un grupo vinílico o con un grupo vinílico y uno o más alílicos. Por ejemplo, se puede utilizar di-metacrilato de etilenglicol (EGDMA) como un monómero que reticule. Para los polímeros reticulados, normalmente no es posible encontrar un disolvente para disolverlos.

El polímero o copolímeros de la cubierta normalmente no está reticulado y, por lo tanto, puede ser lineal.

En muchos casos, para los polímeros que no están reticulados, se puede encontrar un disolvente en el que se pueda disolver el polímero.

Proporciones de núcleo/cubierta

El peso del núcleo puede ser de 10 a 95% del peso de la composición polimérica del núcleo/cubierta total.

La composición polimérica de núcleo/cubierta puede comprender, comprende esencialmente o consiste en 10 a 95, o de 20 a 90, preferiblemente de 30 a 80% en peso de los polímeros o copolímeros del núcleo. La composición polimérica del núcleo/cubierta puede comprender, comprende esencialmente o consiste en 5 a 90, o de 10 a 80, preferiblemente de 20 a 70% en peso de los polímeros o copolímeros de la cubierta. El núcleo y la cubierta pueden sumar hasta 100%. Normalmente hay un núcleo y una cubierta en la composición polimérica de núcleo/cubierta. Sin embargo, también es posible que se pueda aplicar más de una cubierta, es decir, dos o más polímeros o copolímeros de cubierta diferentes a un polímero o copolímero de núcleo.

Se ha encontrado sorprendentemente que los recubrimientos poliméricos entéricos que no son de núcleo/cubierta, convencionales, se pueden sustituir por recubrimientos del mismo espesor, basándose en las composiciones de núcleo/cubierta descritas, sin deteriorar las propiedades entéricas. Además mejora la resistencia frente al etanol. Al mismo tiempo, la cantidad total de grupos aniónicos en el recubrimiento se reduce. Esto es una ventaja adicional porque se puede aumentar la ingesta diaria máxima para la cual normalmente la cantidad de grupos aniónicos es limitante.

Diferente comportamiento microestructural y físico

Debido a su modo de preparación, la composición polimérica de núcleo/cubierta de acuerdo con la presente invención, muestra un comportamiento microestructural diferente y también un comportamiento físico diferente comparada con las mezclas simples de dos polímeros o copolímeros en las mismas proporciones en peso. Puesto que cada partícula de polímero de la dispersión de núcleo/cubierta contiene tanto polímero de núcleo como de cubierta, los dos polímeros están distribuidos uniformemente desde el primer momento. En cambio, para una mezcla física de dos dispersiones de polímeros, las partículas de uno y del otro polímero están distribuidas aleatoriamente; partículas adyacentes del mismo polímero forman dominios más grandes.

La diferencia en la microestructura en algunos casos se puede visualizar con un microscopio óptico, donde las composiciones poliméricas del núcleo/cubierta pueden mostrar una estructura más homogénea sin separación de fase visible. La diferencia en el comportamiento físico se puede mostrar en una temperatura de transición vítrea

intermedia más o menos única comparada con dos máximos de temperatura de transición vítrea en las mezclas simples. Por lo tanto, las composiciones poliméricas de núcleo/cubierta de la presente invención darán como resultado mezclas más homogéneas de los dos polímeros de lo que se puede lograr con mezclas físicamente puras o mezclas simples. Esto al parecer da como resultado recubrimientos más homogéneos con una supuesta microestructura más fina. Se producen menos incompatibilidades entre los dos polímeros. Las formas farmacéuticas o nutracéuticas recubiertas son más fiables en su comportamiento de liberación del principio activo y más estables en condiciones de almacenamiento. También se pueden observar efectos positivos en la resistencia a la tracción y diferencias en las temperaturas de formación de película.

Polímero o copolímero del núcleo

Polímeros o copolímeros no reticulados, insolubles en agua,

Un copolímero reticulado, insoluble en agua para la formación del núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta entérica se puede polimerizar a partir de solo monómeros que reticulen o preferiblemente a partir de monómeros que reticulen y que no reticulen. Las cantidades adecuadas de monómeros que reticulen pueden estar en el intervalo de 0,1 a 100, de 0,2 a 10, de 0,2 a 5, preferiblemente, de 0,3 a 3% en peso calculado sobre la cantidad total de monómeros utilizados para el polímero o copolímero del núcleo.

Un copolímero reticulado, insoluble en agua para la formación del núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta entérica se puede polimerizar a partir de 98 – 99,9, preferiblemente 99,6% en peso de acrilato de n-butilo (n-BA) y 0,1 – 2, preferiblemente 0,4% en peso, de di-metacrilato de etilenglicol (EGDMA).

Otro copolímero reticulado, insoluble en agua adecuado para la formación de la composición polimérica del núcleo/cubierta entérica se puede polimerizar a partir de 99,6% de metacrilato de metilo (MMA) y 1,5% de EGDMA.

Polímero o copolímero de cubierta

Polímeros o copolímeros aniónicos

El polímero o copolímero aniónico que se puede usar preferiblemente como la cubierta de la composición de núcleo/cubierta entérica se puede seleccionar del grupo de polímeros o copolímeros de (met)acrilato o polímeros o copolímeros polivinílicos.

Polímeros polivinílicos aniónicos

Los polímeros o copolímeros polivinílicos adecuados pueden comprender unidades estructuras que derivan de ácidos carboxílicos insaturados distintos del ácido acrílico o ácido metacrílico como se ilustra por el poli(acetato-ftalato de vinilo) o un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico 9:1.

Copolímeros de (met)acrilato aniónicos

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos pueden comprender de 25 a 95, preferiblemente de 40 a 95, en particular de 60 a 40% en peso de ésteres de alquilo C_1 a C_{18}, preferiblemente ésteres de alquilo C_1 a C_8 o C_1 a C_4 de ácido acrílico o de ésteres alquílicos de acrílico, polimerizados por radicales libres, y de 75 a 5, preferiblemente de 60 a 5, en particular de 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.

Las proporciones mencionadas normalmente suman hasta 100% en peso. Sin embargo, pueden estar presentes además, sin que esto conduzca a un deterioro o alteración de las propiedades esenciales, pequeñas cantidades en la región de 0 a 20 o 0 a 10, por ejemplo de 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 monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica.

Los ésteres de alquilo C_1 a C_4 de ácido acrílico o metacrílico son en particular metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Un monómero de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico es, por ejemplo, el ácido acrílico, con preferencia por el ácido metacrílico.

Ejemplos de copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados

Un copolímero de (met)acrilato aniónico adecuado puede comprender, comprender esencialmente, contener o consistir en unidades polimerizadas de

10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico

10 a 80% en peso de un éster de alquilo C_4 a C_{18} de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente

0 a 60% en peso de otro monómero vinílico.

El éster de alquilo C_4 a C_{18} de ácido acrílico o metacrílico se selecciona preferiblemente de metacrilato de n-butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isodecilo y metacrilato de laurilo.

Otro monómero vinílico es un monómero que no es ácido acrílico o metacrílico o un éster de alquilo C_4 a C_{18} de ácido acrílico o metacrílico. Otro monómero vinílico puede ser preferiblemente un éster de alquilo C_1 a C_3 de ácido acrílico o metacrílico, que es 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, poli(acrilato de etilenglicolmetiléter), poli(metacrilato de etilenglicolmetiléter), poli(acrilato de propilenglicolmetiléter), poli(metacrilato de propilenglicolmetiléter) o estireno.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene 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 de alquilo C_4 a C_{18} de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente

0 a 20% en peso de metacrilato de metilo.

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

20 a 40% en peso de ácido metacrílico,

20 a 40% en peso de acrilato de n-butilo y

30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

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

0 a 20% en peso de metacrilato de metilo.

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

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 aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene 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.

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

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 aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

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 aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

20 a 40% en peso de ácido metacrílico,

20 a 40% en peso de metacrilato de laurilo, y

30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Características adicionales del copolímero de (met)acrilato aniónico

Las características adicionales del copolímero de (met)acrilato aniónico, en especial de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos descritos antes se pueden resumir como sigue.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura de transición vítrea media de 25 a 120 o de 40 a 80ºC (determinada por DSC de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11357).

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura de formación de película mínima de 50ºC o menos (determinada de acuerdo con la norma DIN ISO 2115).

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por un peso molecular medio M_w de 80.000 o más (determinado por cromatografía de gel permeable, (GPC)).

Copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados adicionales

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados son los compuestos de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40% en peso de metacrilato de metilo, o de 60 a 40% en peso de acrilato de etilo (tipos EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L es un copolímero de 50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico. El pH de inicio de la liberación del principio activo específico en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado se puede establecer que es pH 6,0.

EUDRAGIT® L100-55 es un copolímero de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L30 D-55 es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT® L 100-55. El pH de inicio de la liberación del principio activo específico en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado se puede establecer que es pH 5,5.

Igualmente, son adecuados los copolímeros de (met)acrilato aniónicos compuestos de 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y de 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo (tipo EUDRAGIT® S). El pH de inicio de la liberación del principio activo específico en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado se puede establecer que es pH 7,0.

Los copolímeros de (met)acrilato adecuados son los que contienen de 10 a 30% en peso de metacrilato de metilo, de 50 a 70% en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15% en peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® FS). El pH de inicio de la liberación del principio activo específico en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado se puede establecer que es pH 7,0.

EUDRAGIT® FS es un copolímero de 25% en peso de metacrilato de metilo, 65% en peso de acrilato de metilo y 10% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT® FS.

Adicionalmente es adecuado un copolímero compuesto de

20 a 34% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

20 a 69% en peso de acrilato de metilo y

0 a 40% en peso de acrilato de etilo y/o donde sea adecuado

0 a 10% en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3, no sea mayor de 60ºC. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado, debido a sus buenas propiedades de alargamiento de rotura, para la compresión de microgránulos a comprimidos.

Adicionalmente es adecuado un copolímero compuesto de

20 a 33% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

5 a 30% en peso de acrilato de metilo y

20 a 40% en peso de acrilato de etilo y

más de 10 a 30% en peso de metacrilato de butilo y cuando sea adecuado

0 a 10% en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica,

donde las proporciones de los monómeros suman hasta 100% en peso,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3 (temperatura de punto medio T_{mg}), sea de 55 a 70ºC. Los copolímeros de este tipo son particularmente adecuados, debido a sus buenas propiedades mecánicas, para la compresión de microgránulos a comprimidos.

El copolímero mencionado antes está compuesto en particular de unidades polimerizadas por radicales libres de 20 a 33%, preferiblemente de 25 a 32, en particular preferiblemente de 28 a 31% en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, con preferencia por el ácido metacrílico,

de 5 a 30%, preferiblemente de 10 a 28, en particular preferiblemente de 15 a 25% en peso de acrilato de metilo, de 20 a 40%, preferiblemente de 25 a 35, en particular preferiblemente de 18 a 22% en peso de acrilato de etilo, y más de 10 a 30%, preferiblemente de 15 a 25, en particular preferiblemente de 18 a 22% en peso de metacrilato de butilo,

donde la composición de monómeros se elige de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70ºC, preferiblemente de 59 a 66, particularmente preferiblemente de 60 a 65ºC.

La temperatura de transición vítrea significa en relación con esto, en particular la temperatura de punto medio T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3. La medición tiene lugar sin plastificante añadido, con contenidos de monómeros residuales (REMO) menores de 100 ppm, con una temperatura de calentamiento de 10ºC/min y en una atmósfera de nitrógeno.

El copolímero preferiblemente consiste esencialmente a exclusivamente en 90, 95 o de 99 a 100% en peso de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos de cantidades indicados antes.

Sin embargo, pueden estar presentes adicionalmente, sin que esto necesariamente conduzca a un deterioro de las propiedades esenciales, pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, p. ej., de 1 a 5% en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o derivados de los mismos.

Preparación de copolímeros de (met)acrilato aniónicos

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se pueden preparar de una forma conocida por sí misma por polimerización por radicales libres de los monómeros (véase, por ejemplo, los documentos EP 0704207 A2 y EP 0704208 A2), por polimerización radicálica de los monómeros en presencia de iniciadores de la polimerización y opcionalmente reguladores del peso molecular. Los copolímeros de acuerdo con la invención se preparan por polimerización en emulsión por radicales libres en fase acuosa en presencia de, preferiblemente, emulsionantes aniónicos. El procedimiento de polimerización en emulsión es bien conocido en la técnica, por ejemplo, se describe en el documento DE-C 2135073.

El peso molecular medio Mw (medio ponderado, determinado, por ejemplo, midiendo la viscosidad en solución) de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos, puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 80.000 a 1.000.000 (g/mol).

Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato aniónico

Un copolímero de (met)acrilato aniónico se puede producir por polimerización radicálica de los monómeros en presencia de iniciadores de la polimerización. Se pueden añadir reguladores del peso molecular. El método de polimerización preferido es la polimerización en emulsión.

Combinaciones de núcleo/cubierta adecuadas

<u>Combinación 1: Polímero del núcleo C1 con un polímero de la cubierta S1:</u>

<u>Polímero del núcleo C1:</u>
Copolímero compuesto por
95,0 – 99,9, preferiblemente 99,6% en peso de acrilato de n-butilo (n-BA) y
0,1 – 5,0, preferiblemente 0,4% en peso de di-metacrilato de etilenglicol (EGDMA)

Polímero de la cubierta S1:
Copolímero compuesto por
30 – 50, preferiblemente 35 – 45, especialmente 40% en peso de acrilato de etilo (EA),
20 – 40, preferiblemente 25 – 35, especialmente 30% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo (EHMA) y
20 – 40, preferiblemente 25 – 35, especialmente 30% en peso de ácido metacrílico (MAS)

Liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico para la composición de recubrimiento

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

La liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico, de acuerdo con la USP, es al menos 50, al menos 60, al menos 80% en 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).

Alternativamente, la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico puede ser al menos 50, al menos 60, al menos 80% en condiciones in vitro a pH 7,2 después de 45 o después de 60 minutos en medio tamponado de acuerdo con la USP, por ejemplo cuando se usan copolímeros del tipo EUDRAGIT® FS como polímeros de la cubierta. Los copolímeros de tipo EUDRAGIT® FS muestran un inicio de la liberación del principio activo específico en el fluido intestinal o fluido intestinal simulado alrededor de pH 7,0.

Por lo tanto, la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico puede ser al menos 50, al menos 60, al menos 80% en condiciones in vitro a pH 6,8 o a pH 7,2 después de 45 o después de 60 minutos en medio tamponado de acuerdo con la USP.

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

Núcleo que comprende el principio activo farmacéutico o nutracéutico

El núcleo comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos como el núcleo o como una parte del núcleo. El uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos pueden estar distribuidos más o menos homogéneamente en la estructura de la matriz dentro de la estructura del núcleo o pueden formar el núcleo como una estructura cristalizada. El uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos pueden estar presentes alternativamente como una parte del núcleo en forma de una capa sobre un microgránulo de soporte. Por lo tanto, el núcleo es una forma farmacéutica o nutracéutica no terminada, recubierta o no recubierta, pero que todavía hay que recubrir.

El núcleo, respectivamente la forma farmacéutica o nutracéutica que se va a recubrir mediante la composición de recubrimiento, puede comprender o puede contener un microgránulo de soporte neutro, por ejemplo, una esfera de azúcar o distinto, en cuya parte superior se une el principio activo en un aglutinante, tal como lactosa o polivinilpirrolidona.

El núcleo puede comprender alternativamente un microgránulo en forma de una matriz polimérica en la que se une el principio activo. El núcleo puede comprender un microgránulo no recubierto que consiste en un principio activo cristalizado. El núcleo también puede comprender su propio recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de liberación sostenida. Dicho núcleo ya recubierto se puede recubrir después mediante la composición de recubrimiento descrita en la presente memoria.

El núcleo puede no estar recubierto o puede comprender un recubrimiento, que es distinto del recubrimiento obtenido de la composición de recubrimiento descrita en la presente memoria. El núcleo puede ser un microgránulo recubierto, por ejemplo, con un recubrimiento de liberación sostenida, un comprimido no recubierto o recubierto, un minicomprimido no recubierto o recubierto o una cápsula no recubierta o recubierta. El núcleo puede comprender también un llamado “subrecubrimiento” como una capa externa.

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 principios activos farmacéuticos o nutracéuticos presentes en la forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente.

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

Recubrimiento

Las suspensiones de recubrimiento se pueden aplicar por procedimientos de recubrimiento por pulverización o en polvo, siguiendo procedimientos conocidos. Como norma, las composiciones de recubrimiento se pueden curar a temperaturas elevadas, por ejemplo, 24 horas a 40ºC o 60ºC, después del recubrimiento por pulverización con el fin de proporcionar funcionalidad reproducible y estable.

El aumento de polímero seco de la capa de recubrimiento puede ser al menos 2,5, al menos 3,5, al menos 4, preferiblemente de 4 a 30, preferiblemente de 4 a 20, más preferiblemente de 5 a 18, o lo más preferiblemente de 10 a 18 mg/cm^2 de superficie específica. Esto se puede correlacionar con 2-60% de aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo. En el caso de los comprimidos recubiertos el aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo (núcleo del comprimido: alrededor de 1-25 o 1-10 mm de diámetro o longitud) puede ser 2-30%. En el caso de microgránulos recubiertos, el aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo (núcleo de microgránulo: de 0,1 a 1,5 mm de diámetro) puede ser 10-60%.

Los microgránulos típicamente se recubren con al menos 4% en peso de polímero, basado en el peso de los microgránulos no recubiertos (es decir, 4% de aumento de peso de polímero). Se logra una mejor protección del principio activo con un recubrimiento más espeso de 6%, 8% o 10% de aumento de peso de polímero. Normalmente, no se aplica más de 40% de aumento de peso de polímero de recubrimiento a los microgránulos, ya que entonces el tiempo para la disolución de la capa de recubrimiento empieza a ser demasiado largo. En muchos casos, es suficiente menos de 30%, menos de 25% o menos de 20% de aumento de peso de polímero.

En los comprimidos y cápsulas, se aplica un recubrimiento típicamente con al menos 2 mg de polímero por cm^2 de superficie. En la mayoría de los casos, se aplican al menos 3 mg, 4 mg o 6 mg de polímero por cm^2 de superficie. Las cantidades de recubrimiento de más de 40 mg de polímero por cm^2 de superficie apenas se usan nunca; típicamente, se aplican menos de 30 mg, menos de 25 mg o menos de 20 mg de polímero por cm^2 de superficie. En general, se requiere más espesor de recubrimiento para cápsulas y comprimidos en forma oblonga, mientras que formas farmacéuticas esféricas requieren menos recubrimiento.

Recubrimiento superior y recubrimientos inferiores

La forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la invención puede comprender además un llamado “recubrimiento inferior” o un llamado “recubrimiento superior” o ambos. Las expresiones recubrimiento inferior y recubrimiento superior son bien conocidas para el experto en la técnica.

Se puede añadir un recubrimiento inferior como una capa externa del núcleo con el principio activo farmacéutico o nutracéutico debajo de la capa de recubrimiento gastrorresistente (entérica). El recubrimiento inferior puede tener la función de separar sustancias del núcleo, por ejemplo, el principio activo, de sustancias de la capa de recubrimiento que pueden ser incompatibles entre sí. El recubrimiento inferior no tiene esencialmente influencia en las características de liberación del principio activo. El recubrimiento inferior preferiblemente es esencialmente soluble en agua, por ejemplo, puede consistir en sustancias como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como un formador de película. El espesor medio de la capa de recubrimiento inferior es muy fino, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm.

Un recubrimiento superior puede estar presente sobre la capa de recubrimiento entérica y también puede ser preferiblemente esencialmente soluble en agua. Un recubrimiento superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o proteger frente a influencias ambientales, por ejemplo, de la humedad durante el almacenamiento. El recubrimiento superior puede consistir además de en un aglutinante, por ejemplo, un polímero soluble en agua tal como un polisacárido o HPMC, o un compuesto azúcar, de tipo sacarosa. El recubrimiento superior puede comprender además excipientes farmacéuticos o nutracéuticos como pigmentos o agentes deslizantes en cantidades altas. El recubrimiento superior no tiene esencialmente influencia en las características de liberación.

Principios activos farmacéuticos o nutracéuticos

La invención preferiblemente es útil para formas nutracéuticas.

Los nutracéuticos se pueden definir como extractos de alimentos que se reivindica que tienen efectos médicos en la salud humana. El nutracéutico está contenido normalmente en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Los ejemplos de principios activos nutracéuticos son resveratrol de productos de la uva como un antioxidante, productos de fibra dietética soluble, tales como cáscara de semilla de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como un protector frente al cáncer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de 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 neutracéuticos se usa como un sinónimo de nutracéuticos.

La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente comprende un núcleo, que comprende un principio activo farmacéutico o nutracéutico. El principio activo farmacéutico o nutracéutico puede ser un principio activo

farmacéutico o nutracéutico que puede ser inactivado bajo la influencia de fluidos gástricos a pH 1,2, o un principio activo farmacéutico o nutracéutico que puede irritar la mucosa del estómago cuando está libre en el estómago.

Principios activos farmacéuticos

La invención también es útil preferiblemente para formas farmacéuticas recubiertas entéricas

Las clases de fármacos preferidas son (incluyendo pero no limitado a) las que vienen de consideraciones de cambio parenteral a oral y/o fármacos muy potentes (p. ej., citostáticos, hormonas, agonistas de receptores de hormonas, antagonistas de receptores de hormonas) y/o fármacos con efectos secundarios altos y problemas de toxicidad (incluyendo metabolización de profármaco; p. ej., péptidos, peptidomiméticos, nucleótidos, nucleósidos, análogos de nucleósidos, taoxides)

Se prefieren especialmente los siguientes fármacos

Remicade® (Infliximab, Johnson & Johnson, Schering-Plough, Mitsubishi Tanabe Pharma - Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide),

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®, Cipralex® (Escitalopram, Forest Laboratories, H. Lundbeck - Depresión, trastornos de ansiedad),

Gleevec®, Glivec (Imatinib, Novartis - Leucemia),

Avastin® (Bevacizumab, Roche, Genentech - Cáncer colorrectal),

Taxotere® (Docetaxel, Sanofi-Aventis - Cáncer),

Eloxatin®, Eloxatine® (Oxaliplatino, Sanofi-Aventis - Cáncer colorrectal),

Wellbutrin® (Bupropión, GlaxoSmithKline, Biovail - Depresión, trastorno afectivo estacional (SAD)),

Abilify® (Aripiprazol, Otsuka Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb - Psicosis, depresión),

Avonex® (Interferón beta-1a, Biogen Idec - Esclerosis múltiple),

Viagra® (Sildenafil, Pfizer - Disfunción eréctil),

Lupron®, Leuplin (Leuprolida, Takeda Pharmaceutical, TAP Pharmaceuticals - cáncer de próstata),

Zofran® (Ondansetron, GlaxoSmithKline - Náuseas y vómitos),

Arimidex® (Anastrozol, AstraZeneca - Cáncer de mama),

Prograf® (Tacrolimus, Astellas Pharma - Rechazo de trasplante),

CellCept® (Micofenolato mofetilo, Roche, Chugai Pharmaceutical - Rechazo de trasplante),

Gemzar® (Gemcitabina, Eli Lilly and Company - Cáncer),

Cymbalta® (Duloxetina, Eli Lilly and Company - Depresión, trastornos de ansiedad),

Duragesic® (Fentanyl, Johnson & Johnson - Dolor),

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),

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),

Cialis® (Tadalafilo, Eli Lilly and Company, Lilly Icos - Disfunción eréctil),

Reyataz® (Atazanavir, Bristol-Myers Squibb - infección por VIH),

Concerta® (Metilfenidato, Johnson & Johnson - Trastorno de hiperactividad con déficit de atención),

Camptosar® (Irinotecán, Pfizer - Cáncer colorrectal),

Adderall® (Anfetamina, Shire Pharmaceuticals - Trastorno de hiperactividad con déficit de atención),

Ultane®, Sevorane® (Sevoflurano, Abbott Laboratories - Anestesia),

Xeloda® (Capecitabina, Roche, Chugai Pharmaceutical - Cáncer),

Femara® (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),

Actiq® (Fentanilol, Cephalon - Dolor por cáncer),

Lidoderm® (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),

Venlafaxine® (Effexor, Wyeth - Antidepresivo)

así como fármacos de la respectiva clase de compuestos de los mismos y/o el respectivo modo de acción implicado por dichos ejemplos (ya que el último es un descriptor no solo de la fisicoquímica del principio activo farmacéutico (API) sino también de su comportamiento fisiológico y carácter farmacéutico).

Las clases terapéuticas y químicas de los fármacos usados en las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o antiinfecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, betabloqueantes, derivados de bencimidazol, betabloqueantes, fármacos cardiovasculares, quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, p. ej., inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o sólidos, oligonucleótidos, proteínas péptidos hormonales, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, inhibidores de la bomba de protones, sales (de metales) p. ej. aspartatos, cloruros, orotatos, fármacos urológicos, vacunas.

Los ejemplos de fármacos, que son lábiles frente a ácidos, irritantes o necesitan la liberación controlada, pueden ser: acamprosat, aescina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-aminosalicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta-caroteno, bicalutamida bisacodilo, bromelaína, bromelaína, budesonida, calcitonina, carbamacipina, carboplatino, cefalosporinas, cetrorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, cromalina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dexlansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos digitálicos, dihidroestreptomicina, dimeticona, divalproex, drospirenona, duloxetina, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite de ajo, glucagón, factor estimulador de la colonia de granlocitos (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona del crecimiento humano (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, Interleuquina, intrón A, ketoprofeno, lansoprazol, acetato de leuprolida lipasa, ácido lipoico, litio, quinina, memantina, mesalazina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantoína, novobiocina, olsalazina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroidea, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, proglumetacina, progabida, pro-somatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, reboxetina, rutosid, somatostatina, estreptomicina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, cinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos o cualquier clase de mezclas o combinaciones de los mismos.

Excipientes farmacéuticos o nutracéuticos

La composición de recubrimiento puede comprender, comprende esencialmente o contiene hasta 80, hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20% en peso o cualquier excipiente farmacéutico o nutracéutico. Por lo tanto, las cantidades del polímero de núcleo/cubierta entérico y los excipientes farmacéuticos o nutracéuticos pueden sumar hasta 100% en la composición de recubrimiento.

En algunos casos puede ser útil que la composición de recubrimiento pueda comprender también, además del principio activo en el núcleo, una cantidad parcial, preferiblemente menos de 10%, menos de 5%, menos de 2% en peso de la cantidad total de uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos, por ejemplo, con el fin de proporcionar una dosis inicial liberada rápido. En este caso, la composición de recubrimiento tiene la función como de agente aglutinante o como aglutinante para la parte adicional del principio activo. Por lo tanto, en este caso las cantidades del polímero de núcleo/cubierta entérico, los excipientes farmacéuticos o nutracéuticos y el uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos pueden sumar hasta 100% en la composición de recubrimiento.

La composición de recubrimiento puede comprender hasta 80, hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20% en peso o cualquier excipiente farmacéutico o nutracéutico seleccionado del grupo de antioxidantes, abrillantadores, agentes aglutinantes, diferentes de los polímeros del núcleo/cubierta descritos en la presente memoria, agentes de sabor, adyuvantes de flujo, fragancias, deslizantes, agentes que promueven la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, que son diferentes de los polímeros del núcleo/cubierta descritos en la presente memoria, agentes de formación de poros o estabilizantes.

Forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente

La invención se refiere a una forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente, que comprende un núcleo, que comprende uno o mas principios activos farmacéuticos o nutracéuticos y una capa de recubrimiento gastrorresistente sobre el núcleo, en donde la capa de recubrimiento gastrorresistente se aplica en un procedimiento de recubrimiento que emplea la composición de recubrimiento como se describe en la presente memoria.

La forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la invención, se caracteriza por la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico que no es 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% (v/v).

La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la invención se puede caracterizar además por la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico que es al menos 50, al menos 60, al menos 80% en condiciones in vitro a pH 6,8 después de 45 minutos en un medio tamponado de acuerdo con la USP.

Se hace referencia a la USP32 / NF27 (NF = Formulario Nacional), aparato II, método de paletas, 50 rpm para comprimidos o método de paletas o cesta de 50 a 100 rpm, dependiendo de la monografía, para los microgránulos.

Uso de una composición de recubrimiento

La invención se refiere al uso de un uso de una composición de recubrimiento como se describe en la presente memoria, para el recubrimiento del núcleo de una forma farmacéutica o nutracéutica que se va a recubrir, en donde el núcleo comprende un principio activo farmacéutico o nutracéutico, en donde en el núcleo recubierto resultante, respectivamente, la forma farmacéutica o nutracéutica recubierta presenta una liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico de no más de 10% 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% (v/v).

Uso de una composición aglutinante

La composición de recubrimiento como se describe en la presente memoria también se puede usar como un agente aglutinante para la unión de un principio activo farmacéutico o nutracéutico en un recubrimiento o en el núcleo de una forma farmacéutica o nutracéutica. Cuando la composición de recubrimiento no se usa en un recubrimiento sino que se usa como un agente aglutinante en el núcleo de una forma farmacéutica o nutracéutica, como un aglutinante o como un formador de matriz, se puede llamar más bien una composición aglutinante.

Liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico para la composición aglutinante

La liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico no es 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 o 40% (v/v).

La liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 50, al menos 60, al menos 80% en condiciones in vitro a pH 6,8 después de 45 minutos o después de 60 minutos en medio tamponado de acuerdo con la USP.

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

Composición polimérica del núcleo/cubierta

La invención también se refiere a una composición polimérica del núcleo/cubierta como se describe en la presente memoria, para usar como un recubrimiento o agente aglutinante en una forma farmacéutica o nutracéutica.

La composición polimérica del núcleo/cubierta se obtiene de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua y la cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

La invención también se refiere a una composición polimérica del núcleo/cubierta, adecuada como un recubrimiento o agente aglutinante en una forma farmacéutica o nutracéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento externo, donde el núcleo comprende la composición polimérica del núcleo/cubierta, que se obtiene de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero reticulado, insoluble en agua, y la cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico. Por lo tanto, la composición polimérica del núcleo/cubierta es una parte de la forma farmacéutica o nutracéutica.

Igualmente como se describe en el documento WO2008/049657, las composiciones poliméricas del núcleo/cubierta de la invención pueden ser útiles como agentes aglutinantes y formadores de matriz para principios activos incluidos en formas farmacéuticas orales de liberación retardada o sostenida con el fin de minimizar el efecto de la aceleración o desaceleración de la liberación del principio activo por influencia del etanol en condiciones in vitro.

Ejemplos

Preparación de una dispersión de polímero, de acuerdo con la invención

El polímero se preparó en un matraz de fondo redondo de 1 litro, equipado con una tapa, un agitador de ancla, un deflector, un refrigerante de reflujo, un tubo de alimentación para el nitrógeno y una sonda de temperatura para vigilar la temperatura dentro del reactor. Se usó un baño de agua con un termostato para controlar la temperatura de la reacción.

Se cargaron 653 g de agua desionizada, 13,2 g de solución de dodecilsulfato sódico (15% en agua; Disponil SDS 15) y 6,5 g de polisorbato 80 (TEGO SMO 80V) en el matraz. Se hizo un barrido con nitrógeno en el reactor y la mezcla se agitó con el agitador y se calentó a una temperatura de inicio de 82ºC.

Se prepararon dos emulsiones de monómeros estables para el polímero del núcleo y el polímero de la cubierta, respectivamente. En total se usaron 280,0 g de monómeros, divididos entre los dos matraces de acuerdo con la proporción deseada de polímero del núcleo a polímero de la cubierta. La composición de monómeros de cada una de las dos emulsiones se eligió de acuerdo con la tabla de ejemplos (véase a continuación). Para cada emulsión, se usó 3% en peso de agua desionizada, basado en el peso de los monómeros.

De acuerdo con la invención, las emulsiones de monómero del núcleo incluyeron un monómero que reticula (dimetacrilato de etilenglicol).
En los ejemplos presentados, las emulsiones de monómeros de la cubierta contuvieron un agente de transferencia de cadena (éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico).
El ejemplo comparativo (ejemplo 1) se preparó sin una emulsión del núcleo; se utilizaron un total de 280,0 g de monómeros para preparar la emulsión, la cual en este caso no se pretendía que formara una cubierta sino una partícula homogénea.

Como un ejemplo para la composición del polímero del Núcleo Cubierta del ejemplo 2, como en la tabla de los ejemplos, la emulsión de monómeros del núcleo se preparó con 83,7 g de acrilato de n-butilo, 0,3 g de dimetacrilato de etilenglicol y 2,5 g de agua desionizada. La emulsión de monómeros de la cubierta se preparó a partir de 58,6 g de metacrilato de 2-etilhexilo, 58,6 g de ácido metacrílico, 78,3 g de acrilato de etilo, 0,6 g del éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico (agente de transferencia de cadena) y 4,2 g de agua desionizada.

Se prepararon dos soluciones de iniciadores (para la preparación del polímero del núcleo y el polímero de la cubierta, respectivamente), disolviendo 0,12% en moles de persulfato amónico (con respecto a la suma de los monómeros usados de la emulsión de monómeros del núcleo y la emulsión de monómeros de la cubierta, respectivamente) en 5,0 g de agua desionizada.

Cuando la temperatura dentro del reactor había alcanzado 82ºC, se añadió la solución de iniciador para el polímero del núcleo al reactor. Dos minutos después, se inició la dosificación de la emulsión de monómeros del núcleo a una velocidad de dosificación de 2 g/min. Ajustando la temperatura del baño de agua, la temperatura dentro del reactor se mantuvo a 82ºC. Después de añadir toda la emulsión de monómeros del núcleo, la temperatura se mantuvo durante 10 minutos a 82ºC, antes de añadir al reactor la solución de iniciador para la cubierta. Dos minutos después, se inició la dosificación de la emulsión de monómeros de la cubierta a una velocidad de dosificación de 2 g/min.

Después de añadir toda la emulsión de monómeros de la cubierta, la temperatura se mantuvo durante otros 30

minutos a 82ºC, antes de dejar que el contenido del reactor se enfriara a 20ºC y se filtró a través de una gasa de 250 µm.

Preparación de una suspensión de pulverización

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

Se agitan 350,0 g de dispersión polimérica (contenido de sólidos de 30%) con un agitador magnético. Después de verter lentamente la dispersión de talco en la dispersión de polímero, se continúa agitando durante 60 minutos, antes de filtrar la mezcla a través de una gasa de 240 µm.

Procedimiento de recubrimiento

Se usó una máquina de recubrimiento MicroLab (Oystar Hüttlin) para preparar los recubrimientos.

Se cargaron 350 g de microgránulos de diprofilina (diámetro 0,7 - 1,0 mm, contenido activo de 20%) en el instrumento MicroLab y se agitaron con suministro de aire bajo.

La temperatura del lecho fluido se elevó a 23-26ºC y los microgránulos se recubrieron durante 1,5 a 2,5 horas hasta un aumento de peso de polímero de 10,5 o 17,5% (peso adicional debido al polímero en el recubrimiento con respecto al peso del microgránulo inicial). La velocidad de pulverización se elevó lentamente a un máximo de 2 g/min.

Después del procedimiento de recubrimiento, los microgránulos se agitaron en el instrumento durante otros 5 minutos durante secado adicional y curado. Después los microgránulos recubiertos se dejaron enfriar en el instrumento con suministro de aire bajo.

Tabla 1: Composiciones de monómeros y relaciones Núcleo/Cubierta

	Relación núcleo/cubierta de la composición polimérica	Composición de monómeros del polímero del núcleo	Composición de monómeros del polímero de la cubierta
Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)	0/100	sin núcleo	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH
Ejemplo 2	30/70	99,6% n-BA 0,4% EGDMA	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH
Ejemplo 3	50/50	99,6% n-BA 0,4% EGDMA	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH
Ejemplo 4	30/70	99,6% n-BuMA 0,4% EGDMA	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH
Ejemplo 5	50/50	99,6% n-BuMA 0,4% EGDMA	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH
Ejemplo 6	30/70	99,6% MMA 1,5% EGDMA	39,9% EA 29,9 EHMA 29,9% MAA 0,3% TGEH

MAA = ácido metacrílico
EGDMA = dimetacrilato de etilenglicol
TGEH = éster 2-etilhexílico del ácido tioglicólico
MA = acrilato de metilo
EA = acrilato de etilo
n-BA = acrilato de n-butilo
MMA = metacrilato de metilo
n-BuMA = metacrilato de n-butilo
EHMA = metacrilato de 2-etilhexilo

Tabla 2: Propiedades de las partículas del Núcleo/Cubierta

	rMS [nm]	Vz en THF [ml/g]	Tg [ºC]
Ejemplo 1 (comp.)	49	n.d.	49
Ejemplo 2	51	81,5	77
Ejemplo 3	51	92,4	68
Ejemplo 4	50	71,3	n.d.
Ejemplo 5	51	n.d.	32
Ejemplo 6	48	50,7	68

n.d. = no determinado

Tabla 3: Liberación del principio activo

	Liberación del principio activo [%]		
	Después de 120 min a pH 1,2	Después de 120 min a pH 1,2 + 45 min a pH 6,8	Después de 120 min a pH 1,2 con adición de etanol al 20%
Ejemplo 1 (comp.)	0,0	99,6	4,8
Ejemplo 2	0,4	100,0	2,4
Ejemplo 3	0,3	99,8	1,9
Ejemplo 4	0,1	99,7	1,2
Ejemplo 5	0,2	99,6	0,5
Ejemplo 6	0,3	99,7	2,6

Métodos analíticos

Tamaño de partículas rMS [nm]

El tamaño de partículas se determinó por difracción láser, usando un a Mastersizer 2000 (Malvern). Los valores se indican como radio de partícula rMS [nm], que es la mitad de la mediana del volumen basado en la distribución de tamaños de partículas d(v,50).

Índice de viscosidad Vz [ml/g]

El índice de viscosidad Vz a menudo se usa como una medida del peso molecular. Se determinó de acuerdo con la norma DIN EN ISO 1628-1.

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

El polímero se disolvió en THF, a una concentración de 0,5 g por 100 ml de disolvente. La temperatura de la medición era 25ºC.

Peso molecular Mw [g/mol]

El peso molecular se determinó por cromatografía de permeabilidad en geles (GPC). La calibración de la masa molar se basó en poli(metacrilato de metilo).

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

Se usó N,N-dimetilacetamida con ácido acético 6 g/l, LiBr 3 g/l y H_2O 10 g/l como fase móvil, con un caudal de 1,0 ml/min. Se usó un conjunto de columnas de 4 columnas GRAM de 10 µm (precolumna, 2 x columna 10,000 Å y 30 Å - Polymer Standards Service, Mainz, Alemania) como fase estacionaria.

Temperatura de transición vítrea Tg [ºC]

La temperatura de transición vítrea Tg se determinó por DSC de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11357. Típicamente se usó una muestra de entre 10 y 12 mg, y una velocidad de calentamiento de 20 K/min; el intervalo de temperatura era de -40ºC a 140ºC. La medición se lleva a cabo en 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 formadora de película MFT [ºC]

La menor temperatura a la que una dispersión de polímero formará una película polimérica tras evaporación del agua es la temperatura mínima formadora de película (MFT). La MFT es característica de la dispersión y en la misma influye, entre otros, la temperatura de transición vítrea y el tamaño de partículas de las partículas dispersas.

La temperatura mínima formadora de película se ha determinado de acuerdo con la norma DIN ISO 2115 aplicando

la dispersión con una cuchilla en un calentador de cinta a un gradiente de temperatura definido. La MFT corresponde a la temperatura más baja a la que se forma una película sin grietas y está ligeramente por encima del punto de blanqueamiento (que es la temperatura a la que el polímero todavía aparece blanquecino porque la película todavía no se ha formado completamente).

Liberación del principio activo

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

El medio de disolución era ácido clorhídrico 0,1 N (HCl 0,1 N) durante 2 horas; después se hizo un intercambio completo del medio de disolución a tampón EP 4003200 a pH 6,8 (= solución salina tamponada con fosfato: 8,5 g de NaCl, 1 g de KH_2PO_4, 2 de K_2HPO_4 en 1 litro de H_2O). La cantidad de API liberado (diprofilina) se determinó por mediciones UV.

El efecto del etanol se estudió sustituyendo una parte del ácido clorhídrico por etanol. Se llevaron a cabo mediciones con etanol al 20% (en volumen). El medio de disolución después del intercambio completo a pH 6,8 no contenía nada de etanol (en todos los casos).

REIVINDICACIONES

1. Composición de recubrimiento para el recubrimiento de una forma farmacéutica o nutracéutica según la reivindicación 7, en donde la composición de recubrimiento comprende al menos 20% en peso de una composición polimérica del núcleo/cubierta entérica obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero reticulado insoluble en agua y la cubierta de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico, en donde el polímero o copolímero aniónico se selecciona del grupo de copolímeros de (met)acrilato o polímeros o copolímeros polivinílicos y en donde el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende 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 de alquilo C4 a C18 del ácido acrílico o metacrílico y

opcionalmente, 0 a 20% de metacrilato de metilo,

o unidades polimerizadas de

40 a 60% en peso de ácido metacrílico, y

60 a 40% en peso de acrilato de etilo,

o unidades polimerizadas de

50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico

o unidades polimerizadas de

10 a 30% en peso de metacrilato de metilo,

50 a 70% en peso de acrilato de metilo y

5 a 15% en peso de ácido metacrílico.

2. La composición de recubrimiento de la reivindicación 1, en donde comprende hasta 80% en peso de excipientes farmacéuticos o nutracéuticos seleccionados del grupo de antioxidantes, abrillantadores, agentes aglutinantes, agentes de sabor, adyuvantes de flujo, fragancias, deslizantes, agentes que promueven la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros no reticulados, agentes de formación de poros o estabilizantes.

3. La composición de recubrimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde está presente en forma de la fase sólida de una dispersión acuosa con un contenido de sólidos de 1 a 60% en peso.

4. La composición de recubrimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, donde está presente en forma de un polvo seco o un granulado.

5. La composición de recubrimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero o copolímero insoluble en agua se selecciona del grupo de polímeros o copolímeros de (met)acrilato o polímeros o copolímeros polivinílicos.

6. La composición de recubrimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición de recubrimiento comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos.

7. Una forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente, que comprende un núcleo, que comprende uno o más principios activos farmacéuticos o nutracéuticos y una capa de recubrimiento gastrorresistente sobre el núcleo, en donde la capa de recubrimiento gastrorresistente se aplica en un procedimiento de recubrimiento que emplea una composición de recubrimiento que comprende al menos 20% en peso de una composición polimérica del núcleo/cubierta entérica obtenida de un procedimiento de polimerización en emulsión, en donde el núcleo de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero reticulado insoluble en agua y la cubierta de la composición polimérica del núcleo/cubierta se forma con un polímero o copolímero aniónico.

8. La forma farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente según la reivindicación 7, por la que la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10% 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% (v/v).

9. La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente según la reivindicación 7 u 8, por la que la liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 50% en condiciones in vitro a pH 6,8 o a pH 7,2 después de 45 minutos en un medio tamponado de acuerdo con la USP.

10. Uso de una composición de recubrimiento según la reivindicación 1 o 6, para el recubrimiento del núcleo de una forma farmacéutica o nutracéutica, donde el núcleo comprende un principio activo farmacéutico o nutracéutico, en donde el núcleo recubierto resultante presenta una liberación del principio activo farmacéutico o nutracéutico de no más de 10% 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% (v/v).

11. Uso de una composición de recubrimiento según la reivindicación 1 o 6, como agente aglutinante para la unión de un principio activo farmacéutico o nutracéutico en el recubrimiento o en el núcleo de una forma farmacéutica o nutracéutica.

12. Composición polimérica del núcleo/cubierta como se define en una o más de las reivindicaciones 1 o 6, para usar como un agente de recubrimiento o aglutinante en una forma farmacéutica o nutracéutica.

13. Composición polimérica del núcleo/cubierta de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el peso del núcleo es de 10 a 95% en peso de la composición total.