

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 078**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2008 PCT/EP2008/051236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09086940**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2008 E 08708546 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2230932**

54 Título: **Preparación farmacéutica o nutracéutica revestida con liberación de sustancia activa mejorada en el colon**

30 Prioridad:

10.01.2008 IN CH00952008

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

21.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RAVISHANKAR, HEMA;
BODINGE, SHRADDA y
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 626 078 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

Preparación farmacéutica o nutracéutica revestida con liberación de sustancia activa mejorada en el colon

5 La invención se refiere a una nueva preparación de múltiples capas farmacéutica o nutracéutica revestida, a formas médicas que contienen dichas preparaciones, y al uso de ciertos copolímeros que comprenden grupos aniónicos o grupos que son convertibles en grupos aniónicos en una capa controladora interna que comprende ciertos polímeros que tienen grupos catiónicos o grupos que son convertibles en grupos catiónicos que rodean a un núcleo que contiene una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa para poder aumentar la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa o permitir una liberación de fármaco más completa a partir de las formas de dosificación de liberación controlada en el colon.

10 Técnica anterior

A partir de la técnica anterior, se conocen muchos enfoques diferentes sobre cómo controlar la liberación de las sustancias farmacéuticamente activas a partir de las preparaciones farmacéuticas. Se proporcionan diferentes soluciones dependiendo de dónde y en qué período de tiempo se liberarán las sustancias farmacéuticamente activas en el sistema digestivo cuando se usan formas de aplicación orales.

15 Se conocen varios documentos de técnicas anteriores que describen preparaciones farmacéuticas revestidas de múltiples capas para poder ajustar los patrones de liberación específicos para el componente farmacéuticamente activo.

20 El documento WO2004/096185A1 describe una forma de dosificación y un método para producirla. Como polímero matriz o para el revestimiento de la forma de dosificación, se sugiere un copolímero de (met)acrilato aniónico que comprende 20 a 33% en peso de unidades polimerizadas de ácido metacrílico o ácido acrílico.

El documento US 2005/0191352A1 describe sustancias farmacéuticas que comprenden una matriz extruida a partir de una mezcla polimérica de copolímeros de (met)acrilato catiónicos con grupos amonio cuaternario y copolímeros de (met)acrilato neutros distintos de metacrilato de metilo y acrilato de etilo.

25 Los documentos WO 2005/046649, WO 2005/046561, WO 2006/102964 y WO 2006/102965 se refieren a preparaciones farmacéuticas de múltiples partículas que tienen un revestimiento de múltiples capas que permite el ajuste de la permeabilidad de los revestimientos de película mediante la modulación intrínseca para poder lograr perfiles de liberación específicos. Esto se logra mediante la forma farmacéutica de múltiples partículas que comprende un núcleo, una capa controladora interna que rodea al núcleo que comprende una sustancia que tiene un efecto modulador, en especial sales de ácidos orgánicos, que está embebida en una matriz de polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables. Esta capa controladora interna está rodeada de una capa de ingrediente activo que comprende el componente farmacéuticamente activo.

30

La preparación farmacéutica contiene adicionalmente una capa controladora externa que comprende copolímeros acrílicos que tienen grupos amonio cuaternario y hasta 40 por ciento en peso de otros polímeros farmacéuticamente utilizables. Entre una larga lista de polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados a usar como componente

35 opcional, se describen copolímeros de (met)acrilato que consisten en 20 a 40 por ciento en peso de metacrilato de metilo y 60 a 80 por ciento en peso de ácido metacrílico o poliácido acrílico reticulado y/o no reticulado. No existe información derivable con respecto al efecto o propósito de tales copolímeros funcionalizados con ácidos en la capa controladora externa. Además, puesto que estos copolímeros funcionalizados con ácidos se describen como una posible alternativa para el componente opcional en una larga lista de polímeros farmacéuticamente aceptables que

40 tienen funcionalidad química o física totalmente diferente, es evidente que la selección del copolímero funcionalizado con ácidos no tiene relevancia en absoluto para el control deseado del patrón de liberación descrito en estos documentos de la técnica anterior.

45 El documento WO 2006/010394 describe un medicamento en una forma de múltiples capas, que contiene a) un núcleo con un agente farmacéutico, b) un revestimiento interno, 50 a 95 por ciento en peso del cual están compuestos de un (co)polímero que comprende 95 a 100 por ciento en peso de monómeros vinílicos polimerizados mediante radicales con grupos laterales neutros y 0 a 5 por ciento en peso de monómeros con grupos laterales aniónicos, c) un revestimiento externo hecho de un copolímero que comprende 75 a 95 por ciento por peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico polimerizados mediante radicales y 5 a 25 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquílico. Dicho medicamento

50 contiene además 5 a 30 por ciento en peso de auxiliares farmacéuticos habituales, particularmente emolientes. Además, el revestimiento interno contiene 5 a 50 por ciento en peso de auxiliares farmacéuticos habituales que son agentes que no forman poros, mientras que la cantidad de agentes que forman poros es menor que 5 por ciento en peso.

55 El documento DE-A-10013029 describe una preparación farmacéutica que es especialmente adecuada para el suministro de fármacos en el colon. Esta preparación farmacéutica comprende:

- a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, y

b) una capa controladora interna que rodea al núcleo, que comprende un copolímero o una mezcla de copolímeros de 85 a 98 por ciento en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizables mediante radicales, y 15 a 2 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, y

5 c) una capa controladora externa que comprende un copolímero de 75 a 95 por ciento en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizables mediante radicales, y 5 a 25 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquilo.

10 Aunque es evidente a partir de los datos experimentales que a un pH bajo de 1,2 el suministro del fármaco se retrasa hasta que el pH se eleva hasta 7,0, haciendo a la preparación farmacéutica adecuada para la liberación en el colon, no obstante una liberación de fármaco en el colon es incompleta puesto que, incluso tras 8 horas, solamente se libera 30 a 80% del fármaco.

El objeto de la presente invención, a la vista de estos documentos de la técnica anterior, es proporcionar una preparación farmacéutica o nutracéutica para formas farmacéuticas en partículas para administración oral para la liberación en el colon, que muestran una liberación del fármaco en el colon más rápida y más completa.

15 SUMARIO DE LA INVENCION

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que incorporando una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico, en una capa controladora interna en una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende

a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa; y

20 b) una capa controladora interna que rodea al núcleo que comprende una o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico; y

c) una capa controladora externa que comprende una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico,

25 se obtiene una preparación farmacéutica que muestra una liberación retrasada a pH bajo pero una mayor velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa en los fluidos corporales del sistema digestivo a un pH neutro, que da como resultado una liberación sustancialmente completa de la sustancia activa en un período de tiempo más corto en el colon.

30 De este modo, el objetivo definido se ha logrado mediante una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende

a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa; y

b) una capa controladora interna que rodea al núcleo, que comprende

i) una o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico; y

35 ii) una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico; y

c) una capa controladora externa que comprende una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico.

REALIZACIONES PREFERIDAS SEGÚN LA PRESENTE INVENCION

40 Núcleo (a):

En el caso más simple, el núcleo puede estar compuesto solamente del ingrediente activo, pero típicamente comprende además un vehículo, por ejemplo una perla de azúcar y/o almidón, y excipientes farmacéuticos convencionales que se ejemplifican mediante aglutinantes, tales como celulosa y sus derivados, o polivinilpirrolidona (PVP), humectantes, promotores de la disgregación, lubricantes, almidón y sus derivados, polisacáridos, solubilizantes, y otros.

45 El núcleo (a) puede comprender, por ejemplo:

- componentes farmacéutica o nutracéuticamente activos en una cantidad de 97,5 a 2,5, preferiblemente 80 a 5 por ciento en peso basado en el peso del núcleo;

- opcionalmente excipientes farmacéuticos en una cantidad de 0 a 95, preferiblemente 10 a 50 por ciento en peso, basado en el peso del núcleo;
 - opcionalmente un vehículo con una proporción del peso del núcleo de 0 a 95, preferiblemente 10 a 60 por ciento por peso.
- 5 El núcleo se puede producir, por ejemplo, mediante granulación y subsiguientemente compresión o compresión directa, extrusión y redondeo subsiguiente, granulación en húmedo o en seco o peletización directa (por ejemplo en discos), o aglutinando polvos (estratificando polvos) sobre perlas libres de ingredientes activos (perlas de azúcar y/o almidón) o sobre partículas que contienen ingrediente activo.
- 10 Los núcleos pueden ser peletes con un tamaño de 100 a 1500 μm , o pueden ser minicomprimidos, con un tamaño de 1500 a 5000 μm .
- Los núcleos pueden ser homogéneos o tener una estructura estratificada, en cuyo caso el ingrediente activo está situado preferiblemente en la capa externa.
- Según una realización de la presente invención, el núcleo está libre de una capa controladora que comprende polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables.
- 15 Según esta realización, tal capa controladora no está presente ni debajo de una capa de componente activo, ni encima de una capa de componente activo. Pero el núcleo puede comprender adicionalmente capas de sub-revestimiento sin funcionalidad controladora de la liberación. Tales revestimientos son preferiblemente solubles en agua, y se pueden aplicar a un grosor muy bajo, por ejemplo menor que 15 μm , o menor que 10 μm . Los materiales adecuados para tales capas de sub-revestimiento son polímeros solubles en agua como HPMC o PVP. La función de tales capas de sub-revestimiento es evitar incompatibilidades del ingrediente activo con la capa controladora.
- 20 Según una realización preferida de la presente invención, un vehículo inactivo, tal como una perla de azúcar y/o de almidón, se carga con el componente activo y opcionalmente con excipientes farmacéuticos.
- Capa controladora interna (b):
- 25 La capa controladora (b) contiene una combinación de copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico y polímeros o copolímeros que tienen grupos aniónicos y/o grupos convertibles en grupos aniónicos, y opcionalmente excipientes farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, plastificantes, pigmentos, agentes humectantes, etc. La capa controladora (b) envuelve preferiblemente al núcleo directamente sin que estén presentes capas adicionales entre el núcleo y la capa de revestimiento. Especialmente, no se sitúa ninguna capa controladora adicional que comprenda polímeros, ceras, resinas y/o
- 30 proteínas farmacéuticamente aceptables entre el núcleo (a) y la capa controladora (b). Los polímeros en el revestimiento controlador (b) son de un tipo formador de película, y el revestimiento se convierte en una película junto con los excipientes opcionalmente presentes para formar un revestimiento continuo o película de revestimiento. La capa controladora interna (b), en combinación con la capa controladora externa (c), controla en su totalidad la liberación del componente activo.
- 35 La capa controladora (b) según la presente invención comprende preferiblemente componente i) en una cantidad de 50 a 92%, más preferiblemente 50 a 80% en peso, y componente ii) en una cantidad de 8 a 50%, más preferiblemente 20 a 45% en peso, en la que el porcentaje en peso se basa en el peso total de polímeros presentes en la capa.
- 40 Según la presente invención, se prefiere que el componente i) sea un copolímero (met)acrílico que contiene grupos amonio cuaternario.
- Componente i) – siendo el copolímero de (met)acrilato un grupo catiónico o grupos que son convertibles en un grupo catiónico
- 45 Según una realización de la presente invención, los copolímeros según el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de 80 a 98 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C_1 a C_4 de ácido (met)acrílico, y 2 a 20 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo. Las unidades estructurales que contienen un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo que están presentes en el copolímero según el componente i) de la presente invención derivan preferiblemente de cloruro de etilmetacrilato de 2-trimetilamonio.
- 50 Según una realización de la presente invención, los copolímeros según el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de 93 a 98 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C_1 a C_4 de ácido (met)acrílico, y 2 a 7 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo (tipo EUTRAGIT® RS).

Un copolímero preferido a usar como componente i) está compuesto de, por ejemplo, 50 a 70 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo, 20 a 40 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de acrilato de etilo, y 7 a 2 por ciento en peso de etilmetacrilato de trimetilamonio. Un copolímero particularmente preferido comprende 65 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de unidades estructurales de acrilato de etilo, y 5 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de cloruro de etilmetacrilato de 2-trimetilamonio. Tales copolímeros están comercialmente disponibles como EUDRAGIT® RS.

Otro copolímero de (met)acrilato adecuado para el componente i) puede estar compuesto de, por ejemplo, unidades monoméricas polimerizadas mediante radicales libres de 80 a menos de 93 por ciento en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o (met)acrílico, y más de 7 a 20 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo, preferiblemente 85 a menos de 93 por ciento en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o (met)acrílico y más de 7 a 15 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo. Tales copolímeros de (met)acrilato se están comercialmente disponibles, y se han usado durante mucho tiempo para revestimientos que ralentizan la liberación (tipo EUDRAGIT® RL).

Un copolímero específicamente adecuado comprende, por ejemplo 60 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo, y 10 por ciento en peso de cloruro de etilmetacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RL).

Según una realización particularmente preferida de la presente invención, los copolímeros según el componente i) comprenden una mezcla de

- 40 a 99 por ciento en peso basado en el peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de 93 a 98 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y 2 a 7 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo; y
- 1 a 60 por ciento en peso basado en el peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de 85 o menos de 93 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y más de 7 a 15 por ciento en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.

En la mezcla, el primer componente como se define anteriormente se puede seleccionar de copolímeros de tipo EUDRAGIT® RS, incluyendo la realización preferida como se define anteriormente. La proporción de los copolímeros de tipo EUDRAGIT® RS es 40-99, preferiblemente 60 a 95 por ciento en peso basado en el peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato según el componente i). Un intervalo particularmente preferido es de 70 a 90 por ciento en peso.

Un copolímero de (met)acrilato adecuado para el segundo componente de la mezcla se puede seleccionar de copolímeros de (met)acrilato del tipo EUDRAGIT® RL como se describe anteriormente. La proporción en la mezcla puede ser de hasta 60 por ciento por peso, preferiblemente 5 a 40 por ciento en peso, más preferiblemente 10 a 30 por ciento en peso basado en la cantidad total de copolímeros acrílicos que tienen grupos amonio cuaternario.

40 Componente ii) Polímeros o copolímeros que contienen grupos aniónicos o grupos que son convertibles en un grupo aniónico

Además, la capa controladora (b) comprende como componente ii) polímeros o copolímeros que contienen grupos aniónicos o grupos que son convertibles en un grupo aniónico, que se seleccionan preferiblemente de polímeros o copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo y polisacáridos funcionalizados con carboxilo y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

Los polisacáridos funcionalizados con carboxilo adecuados o los productos de la neutralización al menos parcial de los mismos se pueden seleccionar de alginato sódico, carboximetilcelulosa y sus sales ((CMC, Na-CMC, Blanose, Tylopur), carboximetilcelulosa y sus sales, acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, HP50, HP55), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS-LF, -MF, -HF).

Otros copolímeros funcionalizados con carboxilo adecuados son copolímeros vinílicos que comprenden unidades estructurales que derivan de ácidos carboxílicos insaturados distintos de ácido acrílico o ácido metacrílico, como se ejemplifican por acetato-ftalato de polivinilo o un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico 9:1.

Según una realización preferida de la presente invención, los polímeros o copolímeros del componente ii) se seleccionan de polímeros o copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

Los copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo adecuados se seleccionan de copolímeros de (met)acrilato compuestos de 5 a 85% en peso de unidades estructurales que contienen un grupo carboxilo, y de 95 a 15% en peso de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos, preferiblemente ésteres alquílicos de C1-C4 de ácido (met)acrílico, en el que los porcentajes se basan en el peso del copolímero.

- 5 Preferiblemente, las unidades estructurales que contienen un grupo carboxilo derivan de ácido acrílico o ácido metacrílico.

Las unidades estructurales que contienen un grupo que es convertible en un grupo aniónico se pueden neutralizar parcial o totalmente, por ejemplo, mediante iones alcalinos o de amoníaco.

- 10 Dependiendo del grado de neutralización del copolímero (met)acrílico funcionalizado con ácido, los grupos carboxílicos se convierten total o parcialmente en el grupo carboxilato aniónico. Preferiblemente, el grado de neutralización parcial no es mayor que 15% en moles, no mayor que 12% en moles, no mayor que 10% en moles, no mayor que 8% en moles. Lo más preferido es que las unidades estructurales derivadas del ácido acrílico o ácido metacrílico no estén neutralizadas.

- 15 Los ésteres alquílicos de C₁ a C₄ 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.

- 20 Las proporciones mencionadas suman normalmente 100% en peso. Sin embargo, también es posible además, sin que esto conduzca a una disfunción o 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 otros monómeros capaces de una copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o sus derivados. Se prefiere que no estén presentes otros monómeros capaces de una copolimerización vinílica.

- 25 Según una realización particularmente preferida, el componente ii) de la capa controladora (b) está compuesto de 41 a 60 por ciento en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo o acrilato de etilo, y 40 a 59 por ciento en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido (met)acrílico, en el que los grupos funcionales carboxilo en el copolímero pueden estar total o parcialmente neutralizados.

Los siguientes ejemplos de copolímeros (met)acrílicos son adecuados como componente ii) en la capa controladora (b).

- 30 EUDRAGIT[®] L es un copolímero de 50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico. Se puede afirmar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o fluido intestinal simulado es pH 6,0.

- 35 EUDRAGIT[®] L 100-55 es un copolímero de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso ácido metacrílico. EUDRAGIT[®] L 30 D-55 es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT[®] L 100-55. Se puede afirmar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o fluido intestinal simulado es pH 5,5.

Igualmente adecuados son los copolímeros de (met)acrilato aniónicos compuestos de 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo (tipo EUDRAGIT[®] S). Se puede afirmar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o fluido intestinal simulado es pH 7,0.

- 40 Los copolímeros de (met)acrilato adecuados son aquellos que consisten en 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 (tipo EUDRAGIT[®] FS). Se puede afirmar que el pH en el comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o fluido intestinal simulado es pH 7,0.

- 45 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. El EUDRAGIT[®] FS 30 D es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT[®] FS.

Adicionalmente adecuado es 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, cuando sea apropiado,
- 50 0 a 10% en peso de otros monómeros capaces de una copolimerización vinílica,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero según ISO 11357-2, subsección 3.3.3, no sea mayor que 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado debido a sus buenas propiedades de alargamiento en la ruptura, para comprimir peletes en comprimidos.

Adicionalmente adecuado es un copolímero compuesto de

- 5 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 apropiado,
 0 a 10% en peso de otros monómeros capaces de una copolimerización vinílica,
 10 en el que las proporciones de los monómeros suman 100% en peso,

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

- 15 El copolímero mencionado anteriormente está compuesto en particular de unidades polimerizadas mediante radicales libres de

- 20 a 33, preferiblemente 25 a 32, particularmente de forma preferible 28 a 31% en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, con preferencia por ácido metacrílico,
 5 a 30, preferiblemente 10 a 28, particularmente de forma preferible 15 a 25% en peso de acrilato de metilo,
 20 a 40, preferiblemente 25 a 35, particularmente de forma preferible 18 a 22% en peso de acrilato de etilo, y
 20 más de 10 a 30, preferiblemente 15 a 25, particularmente de forma preferible 18 a 22% en peso de metacrilato de butilo,
 en el que la composición monomérica se escoge de manera que la temperatura de transición vítrea del copolímero es de 55 a 70°C, preferiblemente 59 a 66, particularmente de forma preferible 60 a 65°C.

- 25 A este respecto, la temperatura de transición vítrea significa, en particular, la temperatura del punto medio T_{mg} según ISO 11357-2, subsección 3.3.3. La medida se realiza sin plastificante añadido, con contenidos de monómero residual (REMO) menor que 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. y en una atmósfera de nitrógeno.

- 30 Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se pueden preparar de una manera conocida per se mediante polimerización de los monómeros por radicales libres (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0704207 A2 y EP 0704208 A2). El copolímero según la invención se puede preparar de manera conocida per se mediante polimerización en emulsión por radicales libres en una fase acuosa en presencia de, preferiblemente, emulsionantes aniónicos, por ejemplo mediante el procedimiento descrito en DE-C 2135073.

- 35 El copolímero se puede preparar mediante procedimientos convencionales de polimerización por radicales libres de forma continua o discontinua (procedimientos por lotes) en presencia de iniciadores formadores de radicales libres y, cuando sea apropiado, reguladores para ajustar el peso molecular, sin diluir, en disolución, mediante polimerización por perlas o en emulsión. El peso molecular medio M_w (peso medio, determinado, por ejemplo, midiendo la viscosidad de la disolución) puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 80000 a 1000000 (g/mol). Se prefiere la polimerización en emulsión en fase acuosa en presencia de iniciadores solubles en agua y emulsionantes (preferiblemente aniónicos).

- 40 En el caso de polimerización en masa, el copolímero se puede obtener en forma sólida mediante trituración, extrusión, granulación o corte en caliente.

- 45 Los copolímeros de (met)acrilato se obtienen de manera conocida per se mediante polimerización en masa, en disolución, por perlas o en emulsión por radicales libres. Antes del procesamiento, deben llevarse hasta el intervalo de tamaños de partícula de la invención mediante procedimientos de molienda, secado o pulverización adecuados. Esto puede tener lugar mediante trituración simple de peletes extruidos y enfriados, o mediante corte en caliente.

- 50 El uso de polvos puede ser ventajoso especialmente en mezcla con otros polvos o líquidos. Los aparatos adecuados para producir polvos son familiares para la persona experta, por ejemplo molinos de chorro de aire, molinos de discos con agujas, molinos de compartimientos. Cuando sea apropiado, es posible incluir etapas de tamizado apropiadas. Un molino adecuado para cantidades grandes industriales es, por ejemplo, un molino de chorro opuesto (Multi No. 4200) que funciona con una presión manométrica de alrededor de 6 bares.

Las bases adecuadas para la neutralización al menos parcial de los copolímeros (met)acrílicos aniónicos de la invención son las mencionadas expresamente en los documentos EP 0088951 A2 O WO 2004/096185, o derivables de ellas. Las siguientes bases son adecuadas en particular: disolución de hidróxido sódico, disolución de hidróxido potásico (KOH), hidróxido de amonio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trietanolamina, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, fosfato trisódico, citrato trisódico, o amoniaco, o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano.

Otras bases orgánicas catiónicas adecuadas son los aminoácidos básicos histidina, arginina y/o lisina.

Capa controladora externa c)

La capa controladora externa c) comprende una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que es convertible en un grupo aniónico.

Generalmente, para la capa controladora externa c) son igualmente adecuados los mismos polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que es convertible en un grupo aniónico como se describe anteriormente con respecto al componente ii) de la capa controladora interna b) que incluye todas las realizaciones específicas.

Para la capa controladora externa c) son particularmente adecuados los copolímeros compuestos de 60 a 95% en peso, preferiblemente 85 a 95% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo o acrilato de etilo, y 5 a 40% en peso, preferiblemente 5 a 15% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o metacrílico. Los copolímeros pueden estar neutralizados al menos parcialmente. Se prefieren particularmente los copolímeros según el tipo EUDRAGIT® FS, especialmente EUDRAGIT® FS.

EXCIPIENTES ADICIONALES FARMACÉUTICAMENTE HABITUALES

El núcleo y/o el revestimiento pueden comprender excipientes adicionales farmacéuticamente habituales. Otros aditivos, en particular como auxiliares del procesamiento, están destinados a asegurar un procedimiento de producción fiable y reproducible y una buena estabilidad de almacenamiento a largo plazo. Pueden influir la permeabilidad de los revestimientos que se pueden utilizar, cuando sea apropiado, como parámetros de control adicionales. Como se explica anteriormente, los excipientes farmacéuticos que pueden estar presentes en el núcleo, además del componente farmacéuticamente activo, pueden ser, por ejemplo aglutinantes tales como celulosa y sus derivados, polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, (met)acrilatos, almidón y sus derivados, o azúcares.

- Plastificantes:

Pueden estar presentes plastificantes, en particular en el revestimiento o en los copolímeros (met)acrílicos del revestimiento. Las sustancias adecuadas como plastificantes tienen habitualmente un peso molecular de entre 100 y 20.000, y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo grupos hidroxilo, éster o amonio. Frecuentemente son ésteres que son líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Los ejemplos de plastificantes adecuados son citratos alcalinos, por ejemplo citrato de trietilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles con un peso molecular de 4.000 a 20.000. Los plastificantes preferidos son citrato de trietilo y citrato de acetilo y trietilo. Los plastificantes pueden estar presentes, por ejemplo, en cantidades de 5 a 25 por ciento en peso basado en los polímeros del revestimiento.

- Agentes no pegajosos:

Estas sustancias que tienen habitualmente propiedades lipófilas, se pueden añadir a las suspensiones de pulverización y evitar la aglomeración de los núcleos durante el revestimiento con película. Es posible emplear, por ejemplo, talco, sílice, caolín, estearato de magnesio o estearato de calcio, o emulsionantes no iónicos con un HLB de entre 3 y 8, como monoestearato de glicerol. Las cantidades habituales empleadas están entre 0,5 a 100 por ciento en peso basado en el peso de los núcleos. Los agentes no pegajosos se pueden emplear como alternativa en el revestimiento, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 100 por ciento en peso basado en el peso total de los polímeros en el revestimiento.

- Otros excipientes:

Otros excipientes farmacéuticamente habituales que se pueden añadir de manera conocida per se son, por ejemplo, estabilizantes, colorantes, antioxidantes, agentes humectantes, formadores de poros, pigmentos, agentes de brillo, etc., farmacéuticamente aceptables.

COMPONENTES FARMACÉUTICAMENTE ACTIVOS

La forma farmacéutica de múltiples capas de la invención es adecuada en principio para cualesquiera componentes farmacéuticamente activos. Las sustancias medicinales en uso se pueden encontrar en trabajos de referencia tales como, por ejemplo, la Rote Liste o el Índice Merck.

Los componentes activos o sustancias medicinales empleados para los fines de la invención están destinados para ser usados sobre o en el cuerpo humano o animal a fin de

1. curar, aliviar, prevenir o diagnosticar trastornos, afecciones, daño físico o síntomas patológicos;
2. revelar la afección, el estado o las funciones del cuerpo o estados mentales;
- 5 3. sustituir sustancias activas o fluidos corporales producidos por el cuerpo humano o animal;
4. repeler, eliminar o hacer inofensivos a patógenos, parásitos o sustancias exógenas, o
5. influir en la afección, el estado o las funciones del cuerpo o estados mentales.

Estas sustancias farmacéuticamente activas pueden pertenecer a una o más clases de ingredientes activos tales como inhibidores de ACE, adrenérgicos, adrenocorticosteroides, agentes terapéuticos contra el acné, inhibidores de aldosa reductasas, antagonistas de aldosterona, inhibidores de alfa-glucosidasas, antagonistas de alfa 1, remedios para el abuso de alcohol, aminoácidos, amebicidas, anabolizantes, analépticos, adicciones a anestésicos, anestésicos (no inhalables), anestésicos (locales), analgésicos, andrógenos, agentes terapéuticos contra angina, antagonistas, antialérgicos, antialérgicos tales como inhibidores de PDE, antialérgicos para el tratamiento de asma, otros antialérgicos (por ejemplo antagonistas de leucotrienos, antianémicos, antiandrógenos, antiansiolíticos, antiartríticos, antiartríticos, antiateroscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antidotos, antieméticos, antiepilépticos, antifibrinolíticos, antiepilépticos, antihelmínticos, antihistaminas, antihipotensivos, antihipertensivos, antihipertensivos, antihipotensivos, anticoagulantes, antimicóticos, antiestrógenos, antiestrógenos (no esteroideos), agentes contra el parkinson, agentes antiinflamatorios, ingredientes activos antiproliferativos, ingredientes activos antiprotozoicos, antirreumáticos, antiesquistosomicidas, antiespasmolíticos, antitrombóticos, antitusivos, supresores del apetito, remedios contra la arteriosclerosis, bacteriostáticos, beta-bloqueantes, bloqueantes del receptor beta, broncodilatadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes quimioterapéuticos, coleréticos, colinérgicos, agonistas colinérgicos, inhibidores de colinesterasas, agentes para el tratamiento de colitis ulcerosa, inhibidores de ciclooxigenasas, diuréticos, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, inhibidores de enzimas, inhibidores de enzimas, ingredientes activos contra los vómitos, fibrinolíticos, fungistáticos, remedios contra la gota, agentes terapéuticos para el glaucoma, glucocorticoides, glucocorticosteroides, hemostáticos, glicósidos cardíacos, antagonistas de la histamina H2, hormonas y sus inhibidores, agentes inmunoterapéuticos, cardiotónicos, coccidiostáticos, laxantes, agentes reductores de lípidos, agentes terapéuticos gastrointestinales, agentes terapéuticos para la malaria, remedios para la migraña, microbiocidas, la enfermedad de Crohn, inhibidores de la metástasis, remedios para la migraña, preparaciones minerales, ingredientes activos que incrementan la movilidad, relajantes musculares, neurolépticos, ingredientes activos para el tratamiento de estrógenos, osteoporosis, otológicos, agentes contra el parkinson, sustancias fitofarmacéuticas, inhibidores de la bomba de protones, prostaglandinas, ingredientes activos para tratar hiperplasia prostática benigna, ingredientes activos para tratar prurito, ingredientes activos contra la psoriasis, fármacos psicoactivos, depuradores de radicales libres, antagonistas de reninas, agentes terapéuticos para tiroides, ingredientes activos para tratar seborrea, ingredientes activos para contrarrestar el mareo, espasmolíticos, alfa- y beta-simpatomiméticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, tranquilizantes, agentes terapéuticos contra las úlceras, otros agentes terapéuticos contra las úlceras, agentes para el tratamiento de urolitiasis, virustáticos, vitaminas, citocinas, ingredientes activos para terapia de combinación con citostáticos, citostáticos.

Los ejemplos de componentes activos adecuados son acarbosa, ácido acetilsalicílico, abacavir, aceclofenaco, aclarrubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefovirdipivoxilo, adenosilmetionina, adrenalina y derivados de adrenalina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, alemtuzumab, almotriptán, alfcept, alopurinol, almotriptán, alosetrón, alprostadilo, amantadina, ambroxol, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, ácido 5-aminosalicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anakinra, anastrozol, andrógeno y derivados de andrógeno, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemeter, atenolol, atorvastatina, atosibán, azatioprina, ácido azelaico, derivados del ácido barbitúrico, balsalazida, basiliximab, beclapermín, beclometasona, bemiparín, benzodiacepinas, betahistina, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, bosentano, toxina botulínica, brimonidina, brinzolamida, budesonida, budipina, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropiona, buticina, calcitonina, antagonistas del calcio, sales de calcio, candesartán, capecitabina, captopril, carbamacepina, carifenacina, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalosporinas, cefditoren, cefprozilo, celecoxib, cepecitabina, cerivastatin, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodesoxicólico, gonadotropina coriónica, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacino, cisplatino, cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobutinol, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicólico, cotrimoxazol, cumarina y derivados de cumarina, darbepoetina, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristina, danaparoid, dapiprazol, darbepoetina, defepripona, desipramina, desirudina, desloaratadina, desmopresina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexketoprofeno, disoproxilo, diazepam y derivados de diazepam, dihidralazina, diltiazem, dimenhidrinato, dimetilsulfóxido, dimeticona, dipivoxilo, dipiridamol, dolasetrón, domperidona, y derivados de domperidona, donepizilo, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, diclofenaco, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogina alfa, dutasterida, ebastina, econazol, efavirenz, eletripano, emidastina, emtricitabina, enalapril, encepur, entacapon, enfurvirtida, efedrina, epinefrina, eplerenona,

5 epoetina y derivados de epoetina, eprosartán, eptifibatida, ertapenem, esomeprazol, estrógeno y derivados de estrógeno, etanercept, etenzamida, etinestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etopósido, exemestano, exetimib, famiciclovir, famotidina, daloxato de faropenano, felodipina, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, flupirtina,

10 flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsén, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptán, furosemida, ácido fusídico, gadobenato, galantamina, galopamilo, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemfibrozilo, gentamicina, gepirona, progestógeno y derivados de progestógeno, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glipizida, glucagón, glucitol y derivados de glucitol, glucosamina y derivados de glucosamina, antibióticos glicosídicos, glutatión, glicerol y derivados de glicerol, hormonas del hipotálamo, goserelina, grepafloxacina, inhibidores de

15 girasas, guanetidina, inhibidores de girasas, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de urea como antidiabéticos orales, heparina y derivados de heparina, glicósidos cardíacos, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida y derivados de hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofeno, idarubicina, ifiliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidaprilo, imiglucerasa, imipramina, imiquimod, imidaprilo, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferones, irbesartán, irinotecán, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradinas, yodo y derivados de yodo, hipérico, sales de potasio, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipina, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, lepirudina, lercanidipina, letepirim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodropropizina, levometadona, licofelona, linezolid, lipinavir, ácido lipoico y derivados de ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartán, lumefantrina, lutropina, sales de

20 magnesio, antibióticos macrólidos, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformina, metadona, metotrexato, 5-amino-4-oxopentanoato de metilo, metilnaloxona, metilnaloxona, metilnaltrexonas, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradilo, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, minociclina, minoxidilo, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinilo, moexipril, montelukast, moroctocog, morfina y derivados de morfina, moxifloxacina, alcaloides del cornezuelo, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptán, narcotina, natamicina, nateglinida, nebivolol, nefazodona, nelfinavir, neostigmina, neramexano, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, norfloxacina, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, oktotrida, olanzapina, olmesartán, olsalazina, oseltamivir, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, orlistat,

25 oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatino, oxaprozina, oxcarbacepina, oxiconazol, oximetazolina, palvizumab, palanosetrón, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargasa, peginterferón, pegfilgrastrim, penciclovir, penicilinas orales, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos peptídicos, perindopril, perfenazina, petidina, extractos vegetales, fenazona, feniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazinas, fenserina, fenilbutazona, fenitoína, pimecrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedilo, pirlindol, piroxicam, pramipexol, pramlintida, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados del ácido propiónico, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, promixifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, ramipril, ranitidina, rabeprazol, raloxifeno, ranolazina, rasburicasa, reboxetina, repaclinidas, reproterol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, riluzoles, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimen, risatriptán, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína,

30 rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rosuvastatina, rutosida y derivados de rutosida, sabadilla, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazoles, hormonas tiroideas, escopolamina, selegilina, sertasconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterol, sotalol, ácido espaglúmico, esparfloxacina, espectinomina, espiramicina, espirapril, espirolactona, estavudina, estreptomina, sucralfato, sufentanilo, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptán, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, tadalafilo, taliolol, talsaclidina, tamoxifeno, tasonermina, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromicina, telmisartán, temoporfin, temozolomida, tenatoprazol, tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenoxicam, teriparatida, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terlipresina, tertatolol, testosterona y derivados de testosterona, tetraciclinas, tetrizolina, tezosentán, teobromina, teofilina, derivados de teofilina, tiamazol, tiotepa, factores de crecimiento, tiagabina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotropio, tioxolona, tirazetam, tiopramida, trofibán, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidilo, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinilo, triamcinolona y derivados de triamcinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trimetazidinas, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacina, troxerutina, tulobuterol,

35 tripsinas, tiramina, tirotricina, urapidilo, ácido ursodesoxicólico, teofilina, ácido ursodesoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo, cloruro de vecuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidilo, vitamina D y derivados de vitamina D, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantanol, ximelagatrán, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplon, zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrónico, zolmitriptano, zolpidem, zopiclona, zotepina y similares.

Si se desea, los componentes activos también se pueden usar en forma de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, y en el caso de ingredientes activos quirales, es posible emplear tanto isómeros ópticamente activos como racematos o mezclas de diastereómeros. Si se desea, las composiciones de la invención también pueden comprender dos o más ingredientes farmacéuticos activos.

Sustancias nutraceuticas

Las sustancias nutraceuticas se pueden definir como extractos de alimentos que se reivindica que tienen efectos medicos sobre la salud humana. La sustancia nutraceutica esta contenida habitualmente en un formato medico tal como una capsula, comprimido o polvo, en una dosis prescrita. Los ejemplos para sustancias nutraceuticas son resveratrol procedente de productos de la uva como antioxidante, productos de fibra dietetica solubles, tales como cascara de semilla de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como conservante contra el cancer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de sustancias nutraceuticas son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula, o antocianinas de bayas. Algunas veces, la expresión sustancias nutraceuticas se usa como sinónimo de sustancias nutraceuticas.

Aplicación de las capas controladoras b) y c):

El procedimiento de aplicación se puede seleccionar de aplicación por pulverización de disoluciones orgánicas o dispersiones acuosas, o fusión o aplicación directa de polvo. En este caso, es esencial para la implementación que se produzca un revestimiento uniforme libre de poros. Aunque se prefiere la aplicación de dispersiones acuosas en comparación con las disoluciones orgánicas, especialmente en países en los que se han de satisfacer los requisitos de VOC rigurosos, también es posible aplicar la aplicación del revestimiento usando una disolución orgánica.

Los procedimientos de aplicación adecuados se pueden encontrar, por ejemplo, en Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H. P., Rothgang, G. "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", 1998, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart and CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, USA o McGinity, J. W., "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Second Edition, Revised and Expanded", 1997, Marcel Dekker Inc., Nueva York, USA.

En las farmacopeas se dan las propiedades relevantes, ensayos requeridos y especificaciones para la aplicación.

Los detalles se encontrarán en libros de texto habituales, por ejemplo:

- Voigt, R. (1984), Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida – Basle.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), especialmente Capítulos 15 y 16, p. 626-642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, p. 1567-1573.
- List, P.H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Cantidades y relaciones de las capas controladoras

La capa controladora (b) se aplica preferiblemente al núcleo en una cantidad para dar resultado un peso total de la capa controladora (b) de 2,5 a 100, preferiblemente 10 a 70, con particularmente de forma preferida 15 a 40 por ciento en peso basado en el peso total del núcleo (a).

El revestimiento externo (c) se aplica preferiblemente sobre la capa controladora (b) en una cantidad para dar como resultado un peso total de la capa externa (c) de 5 a 100, preferiblemente 10 a 80, particularmente de forma preferida de 15 a 50 por ciento en peso basado en el peso total del núcleo (a) y el revestimiento interno (b). Por ejemplo, el grosor de la capa de revestimiento interna (b) puede ser alrededor de 10-50 µm. La capa de revestimiento externa (c) puede tener un grosor de 20-100 µm. Como norma, la capa externa (c) es más gruesa que la capa de revestimiento interna (b).

Capas de acabado

La preparación farmacéutica o nutraceutica de la presente invención puede comprender opcionalmente una capa de acabado que no tiene ninguna funcionalidad controladora de la liberación. Preferiblemente, la capa de acabado es una capa soluble en agua que funciona como vehiculo para pigmentos o lubricantes. Un material de capa de acabado adecuado se puede seleccionar de polisacáridos.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

En principio es posible que las preparaciones farmacéuticas o nutraceuticas según la presente invención se usen directamente mediante administración oral. Sin embargo, otras etapas de procesamiento seguirán preferiblemente de manera conocida para producir las formas farmacéuticas. La preparación puede estar presente, por ejemplo, en forma coloreada, que se puede procesar por medio de excipientes farmacéuticamente habituales, y de una manera conocida per se, hasta formas farmacéuticas de múltiples partículas, en particular hasta comprimidos que contienen peletes, minicomprimidos, cápsulas, saquitos o polvos reconstituibles.

La preparación según la presente invención se puede comprimir preferiblemente en forma de peletes, por ejemplo para dar un comprimido. Como alternativa, la preparación también puede estar, por ejemplo, en forma de peletes o minicomprimidos que se introducen en una cápsula de gelatina o cápsula de HPMC (Methylose), y de ese modo se puede encerrar.

5 EJEMPLOS

Copolímeros

En los Ejemplos se usaron los siguientes copolímeros.

Copolímero 1:

10 El Copolímero 1 está compuesto de 65 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo y 5 por ciento en peso de cloruro de metilmetacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RS). El copolímero se aplica a partir de una dispersión acuosa al 30% (EUDRAGIT® RS 30D).

Copolímero 2:

15 El Copolímero 2 está compuesto por 60 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo, y 10 por ciento en peso de cloruro de etilmetacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RL). El copolímero se aplica a partir de una dispersión acuosa al 30% (EUDRAGIT® RL 30D).

Copolímero 3:

20 El Copolímero 3 está compuesto de 50 por ciento en peso de metacrilato de metilo, y 50 por ciento en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® L) usado sin neutralización. El copolímero se aplica a partir de polímero sólido (EUDRAGIT L100), que se suspende en agua.

Copolímero 4:

El Copolímero 4 está compuesto de 25% en peso de metacrilato de metilo, 65% en peso de acrilato de metilo, y 10% por peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® FS) usado sin neutralización. El copolímero se aplica a partir de una de dispersión acuosa al 30% (EUDRAGIT® FS 30D).

Métodos

25 Fármaco modelo

Se llevaron a cabo estudios usando como fármaco modelo Mesalamina (5-ASA).

Excipientes

Todos los excipientes se usaron en calidad farmacéutica.

Estudios de disolución

30 Los peletes revestidos se ensayaron según USP 28-NF23, Capítulo General <711>, disolución,

Parámetros de disolución:

Aparato: USP Tipo-I (cesto)

RPM: 100/min.

Temperatura: $37,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

35 Volumen de disolución: 900 ml.

Volumen de extracción: 5 ml extraídos manualmente usando una pipeta, sin reposición del medio.

Intervalo de extracción: inicial, 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h, 5,0 h, 6,0 h, 7,0 h, 8,0 h, 10,0 h, 11,0 h y 12,0 h.

Modo de detección: HPLC

Medio 1 de disolución:

40 Ácido clorhídrico (HCl) 0,1 molar, (Farmacopea Europea = EP)

Medio 2 de disolución:

Amortiguador de fosfato pH 7,5 (Farmacopea Europea = EP)

Detalles de la formulación

Los núcleos (esfera de azúcar, etc.) de 355-500 micrómetros se cargaron con Mesalamina en un procesador de lecho fluidizado usando un pulverizador por la parte de abajo. Como aglutinante, se usó polivinilpirrolidona.

5 Preparación de la suspensión de revestimiento:

Las dispersiones EUDRAGIT® se mezclaron en una vasija adecuada aplicando una agitación suave. Los lubricantes y diferentes polímeros se disolvieron o dispersaron en agua aplicando fuerzas elevadas de cizallamiento.

La suspensión de lubricante se vertió en la dispersión de EUDRAGIT® aplicando agitación suave. La agitación se continuó durante todo el procedimiento de revestimiento.

10 Procedimiento de revestimiento:

Peletes estratificados con fármaco se revistieron con diferentes suspensiones de revestimiento en un aparato de lecho fluidizado en condiciones apropiadas, es decir, a una velocidad de pulverización de aproximadamente 20 g/min. de suspensión de revestimiento por kg de núcleos, y a una temperatura del lecho de aproximadamente 25-28°C. Después del revestimiento, los peletes se fluidizaron a 50°C durante una hora en un procesador de lecho fluidizado.

15

En la Tabla 1 las composiciones se dan en porcentaje en peso sobre una base seca.

Tabla 1

Sr. N°	Ingredientes	Ejemplo 1 (comparativo)	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Núcleo				
1.	Semillas de perlas de azúcar y/o almidón (355-500 µm)	16,27	15,96	15,57
2.	Mesalamina	63,14	61,91	60,40
3.	Aerosil 200 ¹	0,65	0,64	0,62
4.	Povidona (PVP-K30)	2,78	2,74	2,59
Capa controladora interna				
5.	Copolímero 1	3,98	3,90	3,80
6.	Copolímero 2	2,65	2,60	2,53
7.	Monoestearato de glicerilo	0,74	0,73	0,72
8.	Citrato de trietilo	1,33	1,30	1,27
9.	Copolímero 3	-	1,95	4,43
Capa controladora externa				
10	Copolímero 4	8,29	8,12	7,92
11	Tween 80 ²	0,17	0,16	0,16
¹ Aerosil 200 = sílice coloidal, calidad farmacéutica, tamaño medio de partículas de alrededor de 12 nm ² Tween 80 = (polisorbato 80, calidad farmacéutica)				

20 Las formulaciones farmacéuticas según los Ejemplos 1 a 3 se analizaron para determinar la liberación del fármaco en HCl 0,1 molar durante las primeras dos horas, seguido de disolución salina amortiguada de fosfato pH 7,5 durante el tiempo restante.

Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo en h	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	0,19	0,19	0,99
2,00	0,46	0,53	3,19
3,00	20,64	31,88	36,54
4,00	31,83	53,98	62,87
5,00	41,01	69,95	80,12
6,00	49,26	81,30	91,99
7,00	57,19	88,39	95,94
8,00	63,36	93,40	97,62
10,00	74,75	94,99	
11,00	79,78	94,62	
12,00	83,99	94,74	

5 Como se puede observar a partir de la Tabla 2, las preparaciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 3 muestran, dentro de las primeras dos horas en un entorno ácido, una liberación solamente muy limitada del componente farmacéuticamente activo. Los Ejemplo 2 y 3 según la presente invención dan como resultado una liberación de más de 90% (sustancialmente completa) de los componentes farmacéuticamente activos en 8 horas o menos.

En contraste con esto, en la formulación comparativa, el componente farmacéuticamente activo no se liberó completamente incluso después de 12 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende
 - a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa; y
 - b) una capa controladora interna que rodea al núcleo, que comprende
 - 5 i) una o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico; y
 - ii) una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico; y
 - 10 c) una capa controladora externa que comprende una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico.
2. La preparación de la reivindicación 1, en la que, en la capa controladora interna (b), el componente i) está presente en una cantidad de 50 a 92% en peso, y el componente ii) está presente en una cantidad de 8 a 50% en peso, en el que el porcentaje en peso se basa en el peso total de los polímeros presentes en la capa.
3. La preparación de la reivindicación 2, en la que, en la capa controladora interna (b), el componente i) está presente en una cantidad de 55 a 80% en peso, y el componente ii) está presente en una cantidad de 20 a 45% en peso, en el que el porcentaje en peso se basa en el peso total de los polímeros presentes en la capa.
4. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente i) en la capa controladora interna b) comprende una o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de 80 a 98% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y 2 a 20% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.
5. La preparación según la reivindicación 4, en la que los copolímeros según el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de 93 a 98% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y 2 a 7% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.
6. La preparación según la reivindicación 4, en la que los copolímeros según el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de 85 a menos de 93% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y más de 7 a 15% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.
7. La preparación según la reivindicación 4, en la que los copolímeros según el componente i) comprenden de una mezcla de
 - 35 - 60 a 99% en peso basado en el peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de 93 a 98% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico y 2 a 7% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo; y
 - 40 - 1 a 40% en peso basado en el peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de 85 a menos de 93% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico, y más de 7 a 15% en peso basado en el peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.
8. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en la que las unidades estructurales que contienen un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo derivan de cloruro de etilmetacrilato de trietilamonio.
9. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico, en la capa b) y en la capa c), se seleccionan independientemente de polímeros o copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo, y polisacáridos funcionalizados con carboxilo y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.
10. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico, en la capa b) y en la capa c), se

seleccionan independientemente de polímeros o copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

5 11. La preparación de la reivindicación 10, en la que los copolímeros (met)acrílicos funcionalizados con carboxilo se seleccionan de copolímeros de (met)acrilato compuestos de 5 a 85% en peso de unidades estructurales que contienen un grupo carboxilo, y de 95 a 15% en peso de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico, basándose los porcentajes en peso en el peso del copolímero.

12. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades estructurales que contienen un grupo carboxilo derivan de ácido acrílico o ácido metacrílico.

10 13. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los copolímeros según el componente ii) en la capa controladora interna b) están compuestos de 41 a 60% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo o acrilato de etilo, y 40 a 59% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o metacrílico, y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

15 14. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los copolímeros de la capa controladora externa c) están compuestos de 60 a 95% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas del metacrilato de metilo o acrilato de etilo, y 5 a 40% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o metacrílico, y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

20 15. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los copolímeros de la capa controladora externa c) están compuestos de 85 a 95% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo o acrilato de etilo, y 5 a 15% en peso basado en el peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o metacrílico, y productos de la neutralización al menos parcial de los mismos.

25 16. Un comprimido que comprende la preparación farmacéutica o nutracéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17. Una cápsula de gelatina o de HPMC que comprende la preparación farmacéutica o nutracéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

30 18. Uso de una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico, en la preparación de una capa controladora interna en una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende

a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa; y

b) una capa controladora interna que rodea al núcleo, que comprende una o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico; y

35 c) una capa controladora externa que comprende una o una mezcla de una pluralidad de polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico;

a fin de incrementar la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa en fluidos acuosos y fisiológicos.

40 19. Uso de la reivindicación 18, en el que, en la capa controladora interna (b), los copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico están presentes en una cantidad de 50 a 92% en peso, y los polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico están presentes en una cantidad de 8 a 50% en peso, en el que el porcentaje de peso se basa en el peso total de polímeros presentes en la capa.

45 20. Uso de la reivindicación 18, en el que, en la capa controladora interna (b), los copolímeros de (met)acrilato que poseen un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico están presentes en una cantidad de 55 a 80% en peso, y los polímeros o copolímeros que poseen un grupo aniónico o un grupo que se puede convertir en un grupo aniónico están presentes en una cantidad de 20 a 45% en peso, en el que el porcentaje de peso se basa en el peso total de polímeros presentes en la capa.

50 21. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que el copolímero o copolímeros que contienen un grupo aniónico y/o unidades estructurales que contienen un grupo que es convertible en un grupo aniónico se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 9-13, y el copolímero o copolímeros que posee un grupo catiónico o un grupo que se puede convertir en un grupo catiónico se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 4-8.