

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 244**

51 Int. Cl.:

C08K 5/00 (2006.01)

C08K 5/09 (2006.01)

C08K 5/092 (2006.01)

C08K 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2009 PCT/EP2009/059850**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11012161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09781272 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2459634**

54 Título: **Composición pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, un ácido dicarboxílico y un ácido monocarboxílico graso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROTH, ERNA;
ALEXOWSKY, RÜDIGER;
PETEREIT, HANS-ULRICH y
MEIER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 626 244 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 pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, un ácido dicarboxílico y un ácido monocarboxílico graso.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición pulverulenta o granulada que comprende un copolímero, un ácido dicarboxílico y un ácido monocarboxílico graso como dispersión acuosa lista para usar para el recubrimiento o la unión de principios activos en el campo de farmacia, nutracéuticos o cosméticos.

Antecedentes técnicos

- 10 La patente internacional WO 02067906A1 (patente de EE.UU. 20030064036A1) describe un agente de recubrimiento y unión con estabilidad de almacenamiento mejorada, que consiste esencialmente en:

(a) un copolímero, que consiste en ésteres alquílicos C₁ a C₄ polimerizados radicalmente de ácido acrílico o metacrílico y otros monómeros de (met)acrilato de alquilo que comprenden grupos amino terciarios funcionales, estando el copolímero en forma de un polvo con un tamaño de partícula promedio de 1 - 40 μm,

- 15 (b) 3 - 15% en peso, basado en (a), de un emulsionante con un valor de BHL (balance hidrófilo-lipófilo) de al menos 14,

(c) 5 - 50% en peso, basado en (a), de un ácido monocarboxílico C12-C18 o un hidroxilcompuesto C12-C18.

- 20 Uno de los efectos beneficiosos de la invención es que se reduce la permeabilidad al vapor. El compuesto (a) es preferiblemente EUDRAGIT® EPO. Un compuesto (b) preferido en los ejemplos es laurilsulfato de Na, que se puede usar junto con ácido láurico, ácido esteárico o alcohol laurílico como compuesto (c). Los tiempos de tratamiento de dispersión de los ejemplos inventivos son alrededor de 3 a 6 horas.

Problema y disolución

- 25 Hay una necesidad permanente para agentes de recubrimiento y unión mejorados para fines farmacéuticos o nutracéuticos. Los clientes prefieren composiciones pulverulentas o granuladas listas para usar que comprenden copolímeros adecuados que se pueden usar para procedimientos de recubrimiento o unión después de dispersarlos en agua.

- 30 Los problemas generales son que los aditivos como emulsionantes deben añadirse a los copolímeros que se tienen que usar para procedimientos de recubrimiento o unión para permitir unos tiempos de dispersión rápidos. Sin embargo, los aditivos que permiten tiempos de dispersión rápidos pueden efectuar a veces, por otra parte, la viscosidad de la dispersión de manera negativa, impedir la formación completa de película o aumentar la permeabilidad de vapor de agua. Especialmente, si la viscosidad de la dispersión es demasiado alta esto pudo conducir a problemas en el procedimiento de recubrimiento o unión con posterioridad. Para tratamientos mejorados, se espera con frecuencia que la liberación de fármaco de formas farmacéuticas recubiertas sea tan rápida como sea posible en agua o medio neutro similar. Así, una formulación de polímero preferida permite solubilidad en agua del recubrimiento.

- 40 Además, algunos aditivos usados con frecuencia como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio (v. patente internacional WO 02067906A1) aunque en general adecuados y aceptados para fines farmacéuticos, se consideran mientras tanto como que muestran un nivel de toxicidad demasiado alto. Esto debe depender de la cantidad total del polímero y la composición de aditivo que está presente en una dosis diaria de la forma farmacéutica, nutracéutica o cosmética deseada. Sin embargo, se prefieren por supuesto, en general, aditivos con una toxicidad tan baja como sea posible.

- 45 Así, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones pulverulentas o granuladas para fines de recubrimiento o unión que se consigan dispersar completamente en agua con un tiempo de tratamiento tan corto como sea posible. Los aditivos empleados para soportar el rápido tiempo de dispersión, mostrarán un nivel de toxicidad tan bajo como sea posible. Además, la viscosidad de la dispersión debe estar en un intervalo que permita con posterioridad procedimientos de recubrimiento o unión exitosos y dé como resultado películas completas que sean solubles en agua.

El problema se resuelve por una composición pulverulenta o granulada que comprende al menos 30% en peso de una mezcla de:

- 50 (a) un copolímero constituido por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
(b) 0,5 a 10% en peso basado en (a) de un ácido dicarboxílico con 3 a 10 átomos de carbono y

(c) 5 a 20% en peso basado en (a) de un ácido monocarboxílico graso con 8 a 18 átomos de carbono.

La composición inventiva está destinada a usarse rápidamente en agua disolviendo o dispersando polvo o granulado. Las composiciones acuosas dispersadas muestran una viscosidad baja y, por lo tanto, pueden tratarse directamente como agentes de recubrimiento y unión para fines farmacéuticos o nutracéuticos. Las realizaciones preferidas pueden prepararse como dispersiones con contenidos en peso seco de hasta 30% (peso/volumen). Los componentes principales (a), (b) y (c) muestran preferiblemente datos de toxicidad extremadamente baja en el intervalo 2.000 mg/kg LD50 (rata) o incluso menos tóxicos.

Componente (a)

El componente (a) es un copolímero constituido por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

Copolímero de aminometacrilato

El componente (a) copolimérico puede ser un denominado "copolímero de aminometacrilato (USP/NF)", "copolímero de metacrilato butilado básico (Ph. Eur)" o "Copolímero E de metacrilato de aminoalquilo (JPE)" que son del tipo EUDRAGIT® E. Se conocen copolímeros de tipo EUDRAGIT® E adecuados, por ejemplo, de la patente europea EP 0 058 765 B1.

El copolímero de amino(met)acrilato puede estar constituido, por ejemplo, por 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ polimerizados radicalmente libres de ácido acrílico o de ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino terciario en el radical alquílico.

Se detallan monómeros adecuados con grupos amino terciarios funcionales en la patente de EE.UU. 4 705 695, columna 3 línea 64 a columna 4 línea 13. Se deben mencionar, en particular, acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de dietilaminoetilo. Se proporciona preferencia particular a metacrilato de dimetilaminoetilo.

El contenido de los monómeros con grupos amino terciario en el copolímero puede estar ventajosamente entre 20 y 70% en peso, preferiblemente entre 40 y 60% en peso. La proporción de los ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico es 70 - 30% en peso. Se debería mencionar metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un copolímero de amino(met)acrilato adecuado puede polimerizarse de, por ejemplo, 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

Un copolímero de amino(met)acrilato comercial adecuado de manera específica se forma, por ejemplo, de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 (forma granulada) o EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). EUDRAGIT® E100 y EUDRAGIT® E PO son solubles en agua por debajo de aproximadamente pH 5,0 y son así también solubles en jugo gástrico.

Componente (b)

El componente (b) es, uno o más, ácidos dicarboxílicos con 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos hidroxilo y dobles enlaces pueden estar incluidos, sin embargo, se prefieren ácidos dicarboxílicos con 4 a 6 átomos de carbono. Son cantidades adecuadas 0,5 a 10, 0,5 a 9 preferido 2 a 8% en peso basado en el componente (a) copolimérico.

En relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico el componente (b) puede estar presente en una relación molar de 0,8 a 30, preferiblemente 5 a 20, lo más preferido 7 a 17% en moles.

Ácidos dicarboxílicos con 3 a 10 átomos de carbono.

Los ácidos dicarboxílicos adecuados con 3 a 10 átomos de carbono son, por ejemplo:

propan-di-ácido (HOOC-CH₂-COOH) = ácido malónico,

butan-di-ácido (HOOC-C₂H₄-COOH) = ácido succínico,

ácido fumárico (HOOC-C₂H₂-COOH),

ácido málico (HOOC-CH₂-HCOH-COOH),

ácido tartárico (HOOC-(HCOH)₂-COOH),

pentan-di-ácido (HOOC-C₃H₆-COOH) = ácido glutárico,

hexan-di-ácido (HOOC-C₄H₈-COOH) = ácido adipínico,

heptan-di-ácido (HOOC-C₅H₁₀-COOH),

octan-di-ácido (HOOC-C₆H₁₂-COOH) = ácido subérico,

5 nonan-di-ácido (HOOC-C₇H₁₄-COOH),

decan-di-ácido (HOOC-C₈H₁₆-COOH) = ácido sebacínico

Se prefieren ácidos dicarboxílicos con 4 a 10 ó 4 a 6 átomos de carbono. Los más preferidos son ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico y ácido succínico o mezclas de los mismos.

Componente (c)

10 El componente (c) es, uno o más, ácidos monocarboxílicos grasos con 8 a 18 átomos de carbono. Son cantidades adecuadas 5 a 20, preferido 6 a 18% en peso basado en el componente (a) copolimérico.

En relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico el componente (c) puede estar presente en una relación molar de 5 a 45, preferiblemente 9 a 37, lo más preferido 12 a 33% en moles.

Ácido monocarboxílico graso con 8 a 18 átomos de carbono.

15 Los siguientes ácidos monocarboxílicos son adecuados preferiblemente para los fines de la invención:

C₈: ácido caprílico (C₇H₁₅COOH),

C₉: ácido pelargónico (C₈H₁₇COOH),

C₁₀: ácido cáprico (C₉H₁₉COOH),

C₁₂: ácido láurico (C₁₁H₂₃COOH),

20 C₁₄: ácido mirístico (C₁₃H₂₇COOH),

C₁₆: ácido palmítico (C₁₅H₃₁COOH),

C₁₈: ácido esteárico (C₁₇H₃₅COOH).

25 El ácido monocarboxílico (ácido graso) preferiblemente no ramificado, saturado, con 8 a 18, preferiblemente 8 ó 10 ó 16 ó 18 átomos de carbono, es preferiblemente no sustituido. Se prefiere ácido caprílico (C₇H₁₅COOH), ácido cáprico (C₉H₁₉COOH), ácido láurico (C₁₁H₂₃COOH), ácido palmítico (C₁₅H₃₁COOH) o ácido esteárico (C₁₇H₃₅COOH) o mezclas de los mismos, lo más preferido en cualquier combinación con ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico o ácido sebacínico como componentes (b) únicos o mezclas de los mismos.

Excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos.

30 Las composiciones según la invención se caracterizan además por que puede estar contenido hasta 200%, hasta 70%, hasta 60%, hasta 50%, hasta 40%, hasta 30%, hasta 20% o hasta 10% en peso basado en el peso total de los componentes (a), (b) y (c) de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c). Sin embargo, la composición según la invención puede contener también cualquiera o esencialmente cualquier excipiente farmacéutico, nutracéutico o cosmético. Así, la composición puede consistir esencialmente o consistir en 100% de los componentes (a), (b) y (c).

35 El término excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos es conocido para el experto. Muchos excipientes se usan habitualmente en farmacia, pero también en el campo de los nutracéuticos o cosméticos, ocasionalmente también se refieren como aditivos habituales. Siempre es necesario, por supuesto, que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y utilizables en particular en alimentos o en medicamentos sin riesgo para los clientes o pacientes.

40 Aunque los requerimientos son normalmente mayores en el campo farmacéutico hay un extenso solapamiento de excipientes usados para fines farmacéuticos y los usados para fines nutracéuticos o cosméticos. Normalmente pueden usarse todos los excipientes farmacéuticos para fines nutracéuticos o cosméticos y se permite que al menos un gran número de excipientes nutracéuticos se usen para fines farmacéuticos también. Los excipientes pueden ser añadidos a la formulación de la invención, preferiblemente durante la producción de los gránulos o el mezclado de los polvos.

45 Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c)

pueden estar contenidos por razones prácticas, por ejemplo, para evitar la pegajosidad, aumentar el brillo o añadir un color. Sin embargo, estos excipientes normalmente no contribuyen o muestran cualquier efecto o casi ningún efecto sobre la propia invención como se reivindica en la presente.

5 Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) no contribuyen a la invención en un sentido estrecho que se basa en la interacción de los componentes (a), (b) y (c). Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) y que pueden presentar un efecto adverso esencial sobre los efectos beneficiosos principales de la presente invención, por ejemplo, el tiempo de preparación o sobre la viscosidad de la dispersión, deberían evitarse y pueden excluirse. Por ejemplo, la adición de cantidades esenciales de dodecilsulfato de sodio o sustancias similares con propiedades emulsionantes diferentes de los componentes (b) y (c), debería evitarse. Preferiblemente, cualquier adición de dodecilsulfato de sodio o sustancias similares con propiedades emulsionantes diferentes de los componentes (b) y (c) debería evitarse.

15 Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos típicos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) son familiares para los expertos en la materia. Son ejemplos antioxidantes, blanqueantes, agentes saborizantes, fluidificantes, fragancias, antiapelmazantes (agentes de liberación), agentes activadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, agentes formadores de poro o estabilizantes. Pueden usarse como adyuvantes de elaboración y se destinan a asegurar un procedimiento de preparación fiable y reproducible, así como una buena estabilidad en el almacenamiento a largo plazo o consiguen propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Se añaden a las formulaciones poliméricas antes del tratamiento y pueden influir sobre la permeabilidad de los recubrimientos. Esta propiedad puede usarse, si es necesario, como un parámetro de control adicional.

20 Los polímeros aniónicos o copolímeros de (met)acrilato aniónicos que puedan interactuar con el componente (a) polimérico pueden excluirse. Las sales de ácido monocarboxílico graso con 10 a 18 átomos de carbono y/o alcoholes grasos con 8 a 18 átomos de carbono pueden excluirse también.

25 Por supuesto, todas las clases de excipientes usadas deben ser, por supuesto, toxicológicamente seguras y usarse en nutracéuticos o productos farmacéuticos sin riesgo para los clientes o pacientes.

Plastificantes

30 Los plastificantes consiguen por interacción física con un polímero una reducción en la temperatura de transición vítrea y fomentar la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Las sustancias adecuadas normalmente presentan 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 amino.

35 Son ejemplos de plastificantes adecuados: citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12.000. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo (CTE), citrato de acetiltriethyl (CATE), sebacato de dietilo y sebacato de dibutilo (SDB). Se deberían mencionar adicionalmente ésteres que son normalmente líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferiblemente ésteres de ácido cítrico y ácido sebacínico.

40 La adición de los plastificantes a la formulación puede llevarse a cabo de una manera conocida, directamente, en disolución acuosa o después de pretratamiento térmico de la mezcla. También es posible emplear mezclas de plastificantes.

Antiapelmazantes/ Agentes de liberación / Antiadhesivo:

45 Los antiapelmazantes, agentes de liberación o antiadhesivos normalmente presentan propiedades lipófilas y se añaden normalmente a suspensiones de aerosol. Evitan la aglomeración de los núcleos durante la formación de película. Se usan preferiblemente talco, estearato de Mg o Ca, sílice molida, caolín o emulsionantes no iónicos con un valor de BHL de entre 2 y 8. Las proporciones estándar para uso de agentes de liberación en los agentes de recubrimiento y de unión inventivos oscilan entre 0,5 y 100% en peso relativo a los componentes (a), (b) y (c).

Pigmentos:

50 Sólo raras veces se añaden los colores en forma soluble. Como norma, se usan pigmentos de óxido de aluminio u óxido de hierro en forma dispersada. Se usa dióxido de titanio como un pigmento de blanqueamiento. Las proporciones estándar para uso de pigmentos en los agentes de recubrimiento y de unión inventivos oscilan entre 20 y 200% en peso relativo a los componentes (a), (b) y (c).

El procedimiento de preparación

Los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una fase pulverulenta o mediante un procedimiento de granulación, que puede ser un procedimiento de granulación seco, húmedo o de masa fundida. Como una

alternativa, los componentes pueden añadirse con posterioridad en la fase de dispersión acuosa.

Procedimiento de mezcla de polvo

5 Los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una fase pulverulenta usando equipo mezclador. La fase pulverulenta puede definirse por que la partícula de los componentes puede presentar un tamaño de partícula promedio menor que 2 mm, preferiblemente menor que 1 mm, especialmente de 100 µm o menor, preferiblemente en el intervalo 10 a 100 µm. El tamaño de partícula promedio puede determinarse por técnicas de tamizado o por métodos de difracción láser.

Procedimiento de granulación en seco

10 Los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una forma de granulados usando un equipo mezclador. Los granulados pueden presentar un tamaño de partícula promedio de 1 mm o más, preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mm.

Procedimiento de granulación en húmedo.

15 Los polvos o gránulos de los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí en una fase húmeda por humectación de los polvos o granulados con agua o disolventes orgánicos y usando después un mezclador o equipo de amasado. Fase húmeda significará que hay una masa húmeda que puede amasarse de manera manual con un contenido en agua, por ejemplo, en el intervalo 10 a 100% en peso. Después de humectar y mezclar, respectivamente, amasando, la masa húmeda se seca y después se convierte de nuevo en gránulos o polvos. El procedimiento de granulación húmeda es conocido para un experto. Las disoluciones de los componentes (a), (b) o (c) o combinaciones de los mismos en disolventes orgánicos como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetona también pueden usarse en el procedimiento de granulación húmeda. Los disolventes orgánicos pueden contener opcionalmente hasta 50% (v/v) de agua.

20

Procedimiento de granulación de masa fundida

25 Los polvos o gránulos de los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí normalmente sin adición de disolventes a temperaturas elevadas donde al menos el copolímero está en una fase fundida. Las temperaturas adecuadas están, por ejemplo, en el intervalo de 80 a 200°C. Esto puede realizarse en un mezclador calentado o en una extrusora, preferiblemente en una extrusora de doble husillo con cilindros de contrarrotación preferiblemente. Después de mezclar, se enfría la masa fundida y de nuevo se convierten después en gránulos o polvos. El procedimiento de granulación de masa fundida es conocido para un experto.

Procedimiento de dispersión o disolución

30 Los componentes (a), (b) y (c) se añaden al agente de dispersión o disolución acuosa, preferiblemente agua purificada, como mezclas de polvo, gránulos o solos uno después de otro con agitación suave con un agitador convencional a temperatura ambiente. Ventajosamente, según esta invención, no se requerirá la necesidad de un mezclador de alto cizallamiento o dispersador específico. Adicionalmente, no será necesario el calentamiento de la suspensión. Después de agitar menos de 3 horas, se forman dispersiones o disoluciones que pueden pulverizarse en procedimientos de recubrimiento o granulación y/o formar películas después de secado. La dispersión o disolución puede presentar un contenido total en sólidos menor que 35%, preferiblemente menor que 25% y valores de pH entre 5 y 9. Los valores de pH de una dispersión o disolución pueden estar en el intervalo de 5 a 9, preferiblemente de 6 a 8.

35

Tiempo de preparación de la dispersión o disolución

40 El tiempo de preparación de la dispersión o disolución puede observarse, por ejemplo, y determinarse por microscopía de polarización. El tiempo cuando se añade la mezcla pulverulenta o granulada al agua se define como punto de partida. Se agita después además la mezcla acuosa de dispersión a temperatura ambiente (ca. 22°C). Al comienzo hay una dispersión turbia que primero se hace blanca y después cada vez más clara durante la agitación. Se toman después gotas de la mezcla acuosa de dispersión cada 10 minutos y se observan bajo un microscopio de polarización con un aumento de 100 veces con el soporte de un filtro de fase. El instante de tiempo en que no se observan partículas o casi no se observan partículas (al menos de diez partículas en el campo visual) en el fluido de dicha gota bajo el microscopio se toma como punto final del procedimiento de dispersión. En este instante de tiempo se produce una dispersión o disolución clara, respectivamente. La precisión de este método de determinación es suficiente en la mayoría de los casos para diferenciar los tiempos de preparación de las diferentes preparaciones de dispersiones alejados unos de otros. La composición inventiva puede caracterizarse por un tiempo de preparación de la dispersión o disolución menor que 3 horas, preferiblemente 2,5 horas o menos, lo más preferido 1,5 horas o menos. Se parte del tiempo de preparación desde la adición de la mezcla de polvo seco o granulada en agua a temperatura ambiente, agitando además y disolviendo de ese modo los componentes para terminar en una disolución o dispersión clara, respectivamente.

45

50

55 Aplicaciones prácticas:

Las dispersiones según esta invención pueden usarse en un procedimiento de granulación o recubrimiento en el desarrollo y la fabricación de suplementos nutricionales, nutracéuticos, cosméticos, cosmeceúticos, compuestos intermedios farmacéuticos o productos farmacéuticos. Debido a las propiedades fisicoquímicas del polímero, que se mantienen en los compuestos dispersados de esta invención, se introducen funciones tales como coloración, enmascaramiento de sabor, protección de la humedad, protección de la luz, enmascaramiento de olores o hinchamiento aliviado en la forma farmacéutica final.

Los procedimientos y los procesos de aplicación conocidos para el experto y publicados por ejemplo en:

G. Cole, J. Hogan, M. Aulton, Pharmaceutical coating Technology Taylor & Francis, 1.995

K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald, G. Rothgang, "Coated Dosage Forms", CRC Press 1.998

10 Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, William Andrew Publishing; Tercera edición 2.005

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Tercera edición, Informa Healthcare, 2.006

J. W. McGinity, L. A. Felton, aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Tercera edición, Informa Healthcare, 2.008

Nutraceuticos

15 Los nutracéuticos pueden definirse como extractos de alimentos que se reivindica que presentan efectos médicos sobre la salud humana. El nutracéutico está contenido normalmente en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos para nutracéuticos son resveratrol de productos derivados de la uva como un antioxidante, productos de fibra dietética solubles, tales como cáscara de semilla de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como un preservador contra el cáncer y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutracéuticos son: flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semillas de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas. A veces la expresión neutracéuticos se usa como sinónimo de nutracéuticos.

Cosméticos

25 Los cosméticos son sustancias usadas para mejorar o proteger el aspecto o el olor del cuerpo humano. Los principios activos cosméticos típicos pueden comprender vitaminas, sustancias fitoquímicas, enzimas, antioxidantes y aceites esenciales. Los cosméticos pueden incluir cremas para el cuidado de la piel, lociones, polvos, perfumes, lápices labiales, esmalte de uñas, maquillaje de ojos y facial, rizos permanentes, lentes de contacto de colores, coloraciones del cabello, aerosoles y geles para el cabello, desodorantes, productos para bebés, aceites para el baño, baños de burbujas, sales de baño, mantecas y muchos otros tipos de productos. Su uso está extendido, especialmente entre las mujeres, pero también por los hombres. Un subconjunto de cosméticos se denomina "maquillaje", que se refiere principalmente a productos coloreados destinados a modificar el aspecto del usuario. Muchos fabricantes distinguen entre cosméticos decorativos y cosméticos del cuidado. El término cosméticos incluirá formas aplicadas tópicamente tales como los denominados cosmeceúticos, así como formas ingeridas por vía oral tales como los denominados nutricosméticos.

35 Principios activos

La composición inventiva puede usarse como un agente de recubrimiento y de unión junto con todas las clases de principios activos farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos. Sin embargo, se pueden ganar efectos beneficiosos adicionales con esas clases de principios activos, que se requiere que se formulen en una forma de sabor enmascarado o en una forma resistente a la humedad.

40 Los principios activos desde punto de vista farmacéutico, nutracéutico o cosmético tienen en común que son principios activos que presentan un efecto positivo sobre la salud de un organismo, por ejemplo, la salud humana. También tienen en común que sus formulaciones con frecuencia son las mismas o muy similares. También se usan con frecuencia las mismas clases de excipientes o aditivos junto a estas clases de principios activos. Los principios farmacéuticamente activos se usan para curar enfermedades y afectar a la salud de un organismo, por ejemplo, la salud humana, más o menos directamente. Los principios activos nutracéuticos se usan para suplementar la nutrición y así promover la salud de un organismo, por ejemplo, la salud humana o animal, indirectamente. Principios cosméticamente activos significa que se promueve la salud humana indirectamente, por ejemplo, equilibrando el contenido en agua de la piel humana.

Procedimiento

50 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición inventiva, caracterizada por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí mediante mezcla de polvo, granulación en seco, granulación húmeda o granulación de masa fundida. En el caso de granulación húmeda y los componentes (a), (b) y (c) pueden usarse en la forma de una disolución orgánica.

Uso

5 La invención describe el uso de la composición como un agente de recubrimiento o unión para el recubrimiento por pulverización o unión de composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o cosméticas. Las composiciones que contienen principio activo preferidas pueden estar en la forma de bolitas, gránulos, minicomprimidos, comprimidos o cápsulas o composiciones nutracéuticas o composiciones cosméticas. El uso como una disolución de recubrimiento incluirá el uso como un subrecubrimiento o un recubrimiento superior junto con otros recubrimientos.

Ejemplos:

Se usaron los siguientes copolímeros en los Ejemplos.

Copolímero:

10 COPOLÍMERO METACRILADO BUTILADO BÁSICO EUDRAGIT® E PO o
EUDRAGIT® E 100.

15 EUDRAGIT® E es un copolímero constituido por 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

Fármaco modelo

Se realizaron estudios usando comprimidos (300 mg) con sulfato de quinidina (sabor amargo inmediato) o gel de sílice (550 mg de peso total ,11 mm de diámetro) como marcador).

Excipientes

20 Se usaron todos los excipientes con calidad farmacéutica.

Estudios de disgregación:

Se ensayó la disgregación según USP 28 <701> Disgregación

Estudios de disolución

Se ensayaron los comprimidos recubiertos según USP 28-NF23, Capítulo general <711>, *Dissolution*,

25 Parámetros de disolución:

Aparato: USP Tipo- II (Paleta)

RPM: 5 rad/s (50/min).

Temperatura: 37,5 ± 0,5°C

Volumen de disolución: 900 ml.

30 Longitud de onda: 250 nm

Medio de disolución 1:

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

Medio de disolución 2:

Tampón de fosfato pH 6,0 (Farmacopea europea = EP)

35 Las siguientes tablas explican los ejemplos de formulación 1 - 35 según la invención, así como ejemplos comparativos no inventivos:

40 Se prepara la dispersión añadiendo el componente (b), (a) y c) en este orden por separado, o una premezcla de todos los componentes en agua purificada en una cantidad, proporcionando el contenido en sólido seco especificado. Se llevó a cabo agitación con un agitador magnético o un agitador simple proporcionando fuerzas de cizallamiento bajas.

En los ejemplos 33, 34 y 35 se usan disolventes orgánicos para granulación. Se disolvió EUDRAGIT® E 100 en isopropanol (95% p/p) para formar una disolución al 15% (p/p) con agitación suave. Los componentes (b) y (c) se añadieron con posterioridad y se agitaron hasta disolución completa. En el caso en que se usó también un antiapelmazante, se añadió a la disolución clara y se agitó brevemente para conseguir una suspensión homogénea.

ES 2 626 244 T3

Se secó completamente la suspensión final en una estufa de vacío a 50°C durante 24 h. Se trituró la película seca para conseguir un polvo de ca. 0,5 mm de diámetro de partícula. Se ensayó el polvo de acuerdo con los ejemplos 1 a 32.

Tabla 1

Componentes	Ejemplo	C1	2	3	4	C5	6
Componente (a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%] (mol [%])	ácido málico	3,3 (7,7)	3,3 (7,7)	3 (7,0)	0,43 (1,0)	3 (7,0)	0,833 (1,9)
Componente (c) calculado en (a) peso [%] (mol [%])	ácido esteárico	22,8 (25,0)					
	ácido caprílico		11,6 (25,1)	9,2 (19,9)	16,2 (35,0)	4,6 (9,9)	16,7 (36,1)
Contenido [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100	100
Tiempo de preparación [h]		2,5	0,5	1,5	1,5	> 24	1,5
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x	x	x	x	x	x
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		xxx	x	x	x		xx
Sabor de la película			neutro	neutro	neutro		neutro
Observación		gel claro, a muy viscoso para recubrimientos	disolución clara	disolución clara	dispersión blanca	no preparación para bajo en (c)	dispersión blanca
(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.							

5

Tabla 2

Componentes	Ejemplo	C7	8	9	10	11	C12
Componente (a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%]	ácido málico	0,43 (1,00)	2,2 (5,1)	6,5 (15,1)		6,5 (15,1)	8,6 (20,0)

ES 2 626 244 T3

Componentes	Ejemplo	C7	8	9	10	11	C12
(mol [%])	ácido sebacínico				9,8 (15,1)		
Componente (c) calculado en (a) peso [%]	ácido caprílico	18,5 (40,0)	16,2 (35,0)	16,2 (35,0)	16,2 (35,0)	6,5 (14,1)	6,5 (14,1)
(mol [%])							
contenido [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100	100
tiempo de preparación [h]		20	0,75	0,2	0,5	0,8	0,5
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x	x	x	x	x	x
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		x	x	x		x	x
Sabor de la película			neutro	neutro	neutro	neutro	amargo
Observación		dispersión blanca	disolución clara				
(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.							

Tabla 3

Componentes	Ejemplo	C13	C14	C15	C16	C17	18
Componente (a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%]	ácido málico	2,6 (6,0)	6,5 (15,1)	2,2 (5,1)			3 (7,0)
(mol [%])							
Ácido tricarboxílico no inventivo calculado en a.) peso [%]	ácido cítrico					4,8 (7,8)	
(mol [%])							
Componente (c) calculado en (a) peso [%]	ácido esteárico			31,9 (35,0)		15 (16,4)	

ES 2 626 244 T3

Componentes	Ejemplo	C13	C14	C15	C16	C17	18
(mol [%])	ácido palmítico		28,8 (35,0)				15 (18,2)
	ácido caprílico	6,5 (14,1)			6,92 (15,0)		
contenido [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100	100
tiempo de preparación [h]		16	18	18	> 24	-	1,5
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x	x	x	x	x	x
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		x	xxx	xxx			x
Sabor de la película		neutro	neutro				neutro
Observación		disolución clara	gel claro con ácido palmítico no disuelto.	gel claro con ácido esteárico no disuelto.	no preparación	no preparación	disolución clara
(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.							

Tabla 4

Componentes	Ejemplo	19	20	21	22	23	24	25	26
Componente (a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%]	ácido fumárico					2,6 (7,0)	2,6 (7,0)	2,6 (7,0)	1,9 (5,1)
(mol [%])	ácido málico		3 (7,0)						
	ácido tartárico	3,33 (6,9)							
	ácido sebacínico			15 (23,1)	10 (15,4)				
Componente (c) calculado en (a) peso [%]	ácido esteárico	15 (16,4)	15 (16,4)				15 (16,4)		

ES 2 626 244 T3

Componentes	Ejemplos	19	20	21	22	23	24	25	26
(mol [%])	ácido láurico				10 (15,6)				
	ácido cáprico							19,3 (34,9)	
	ácido caprílico					16,2 (35,0)			16,2 (35,0)
contenido [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100	100	100	100
tiempo de preparación [h]		1,8	1,5	2	1,5	0,7	2,8	0,8	0,8
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x			x	x	x	x	x
	18		x	x					
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		x	xx	x	x	xx	x	x	x
Sabor de la película		neutro							
Observación		disolución clara							

(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Tabla 5

Componentes	Ejemplo	27	C28	C29	30	C31
Componente (a)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%]	ácido málico	7 (16,3)	7 (16,3)	4 (9,3)		
(mol [%])	ácido sebacínico				10 (15,4)	10 (15,4)
Componente (c) calculado en (a) peso [%]	ácido esteárico					4,5 (4,9)
(mol [%])	ácido caprílico	5,5 (11,9)	22 (47,6)	25 (54,0)	5,5 (11,9)	
Contenido [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100

ES 2 626 244 T3

Componentes	Ejemplo	27	C28	C29	30	C31
tiempo de preparación [h]		0,5	0,5	0,25	1	3,5
Contenido seco en peso de dispersión [%]	15	x	x	x	x	x
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		x	x	x	x	x
Sabor de la película		neutro	desagradable, amargo	desagradable, amargo	neutro	neutro
Observación		disolución	disolución	disolución	disolución	disolución
(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.						

Tabla 6

Componentes	Ejemplo	32*	33	34	35
Componente (a)	EUDRAGIT® PO	E 100	100	100	100
Componente (b) calculado en (a) peso [%]	ácido málico	2,6 (6,0)	2,8 (6,5)	2,8 (6,5)	2,8 (6,5)
(mol [%])					
Componente (c) calculado en (a) peso [%]	ácido esteárico	15 (16,44)	-	-	-
(mol [%])	ácido caprílico		15,0 (32,4)	15,0 (32,4)	15,0 (32,4)
contenido [%]	(a+b+c)	100	100	77,1	77,1
	Estearato de magnesio		-	-35,0	-
Otros excipientes calculados en a) peso [%]	Syloid 244 FP		-	-	35,0
tiempo de preparación [h]		1,5	0,5	2,8	1,0
Contenido seco en peso de dispersión [%]		15	20	20	20
Viscosidad baja = x; media = xx; alta = xxx		x	x	x	x
Sabor de la película		neutro	neutro	neutro	neutro
Observación		de cadena	de disolución	Dispersión	

ES 2 626 244 T3

Componentes	Ejemplo	32*	33	34	35
		extrusión:disolución	clara		

* Ejemplo para composición extruída

(mol [%])=(mol [%]) de componentes (b) o (c) en relación con los grupos catiónicos en el componente (a) polimérico.

Ejemplo 20 A

Preparación de suspensión de recubrimiento:

- 5 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 20 con talco (50% p/p ref., a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada por agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

- 10 Se cargaron comprimidos de sulfato de quinidina de 1.800 g en un recipiente de recubrimiento con ventilación lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se recubrieron con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir, una velocidad de pulverización de aproximadamente 5 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 28 - 33°C. Se ajustó la ganancia de peso del polímero seco a 2 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento, se secaron los comprimidos en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 40°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

- 15 Resultados:

Todos los comprimidos recubiertos proporcionaron un sabor neutro durante más de 10 minutos.

Ejemplo 20 B

Se llevó a cabo el Ejemplo 20B según el ejemplo 20A, pero con ganancia de peso del polímero seco de 4 mg/cm² de superficie del comprimido.

- 20 Resultados:

Todos los comprimidos recubiertos proporcionaron un sabor neutro durante más de 10 minutos.

Tabla 7: Todos los comprimidos recubiertos liberaron más de 90% del sulfato de quinidina en agua purificada en 15 min. Esto fue significativamente más rápido que los comprimidos según el ejemplo comparativo 20D.

Tabla 7

Agua purificada	Ejemplo 20B	Ejemplo comparativo 20D
tiempo [min]	4 mg/cm ² en Polímero	4 mg/cm ² en Polímero
0	0,0	0,0
5	0,6	0,0
10	62,8	5,7
15	93,0	18,0
20	98,0	44,7
25	98,9	61,7

ES 2 626 244 T3

Agua purificada	Ejemplo 20B	Ejemplo comparativo 20D
30	99,2	70,7
35	99,3	84,3
40	99,5	89,1
45	99,6	90,9
50	99,7	92,0
60	99,9	93,7
63 homogeneizado	100,0	100,0

Ejemplo 20 C

Se llevó a cabo el Ejemplo 20C según el ejemplo 20A, pero con ganancia de peso de polímero seco de 10 mg/cm² de superficie del comprimido.

5 Resultados:

Todos los comprimidos recubiertos proporcionaron un sabor neutro durante más de 10 minutos.

Tabla 8: Todos los comprimidos recubiertos liberaron más de 90% del sulfato de quinidina en medio de disolución 1 (HCl 0,1 N, pH 1,2) en 10 min. El resultado para el ejemplo 20C fue casi idéntico al del ejemplo comparativo 20D.

10 Tabla 9: Todos los comprimidos recubiertos liberaron más de 90% del sulfato de quinidina en medio de disolución 2 (tampón pH 6,0) en 15 min. Después de 10 min los comprimidos del ejemplo 20C liberaron más del 80% comparado con menos de 50% en la

Tabla 8

Medio de disolución 1 HCl 0,1 M	Ejemplo 20C	Ejemplo comparativo 20D
tiempo [min]	10 mg/cm ² en Polímero	10 mg/cm ² en Polímero
0	0,0	0,0
10	95,0	95,6
15	96,8	97,0
20	97,7	97,8
25	98,2	98,2
30	98,5	98,5
45	99,3	99,0
60	99,5	99,4
63 homogeneizado	100,0	100,0

Tabla 9:

Medio de disolución 2 homogeneizado	Ejemplo 20C	Ejemplo comparativo 20D
(Tampón pH 6,0 EP)	100,0	99,9
tiempo [min]	10 mg/cm ² en Polímero	10 mg/cm ² en Polímero
0	0,0	0,0
5	0,4	0,1
10	85,8	44,2
15	98,7	93,7
20	99,3	97,3
25	99,5	98,2
30	99,6	98,6
35	99,7	98,9
40	99,8	99,3
45	99,9	99,5
50	99,9	99,7

Ejemplo comparativo 20 D

5 El Ejemplo 20D se llevó a cabo según la patente europea EP1368007 B1. La formulación contenía EUDRAGIT® EPO, laurilsulfato de sodio al 10%, 15% en peso de ácido esteárico y 50% de talco (% en peso significa basado en polímero).

Preparación de suspensión de recubrimiento:

10 Se preparó una composición de recubrimiento a partir de los componentes del ejemplo 20D por dispersión de los compuestos en agua purificada. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

15 Se cargaron comprimidos de sulfato de quinidina de 1.800 g en un recipiente de recubrimiento con ventilación lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se recubrieron con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir, una velocidad de pulverización de aproximadamente 5 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 28 - 33°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 4 mg/cm² o 10 mg/cm² de superficie de comprimido, respectivamente. Después de recubrimiento, se secaron los comprimidos en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 40°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Ejemplo 20 E

20 Preparación de suspensión de recubrimiento:

Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 20 con talco (50% p/p ref., a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada por agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

- 5 Se cargaron comprimidos de sulfato de comprimidos de gel de sílice de 1.800 g en un recipiente de recubrimiento con ventilación lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se recubrieron con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir, una velocidad de pulverización de aproximadamente 5 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 38 - 33°C. Se ajustó la ganancia de peso del polímero seco a 4 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento, se secaron los comprimidos en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 40°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

Resultados:

- 10 Se almacenaron los comprimidos recubiertos y no recubiertos en contenedores abiertos a 40°C y 75% de humedad relativa. Después de 8 horas de ensayo, la absorción de humedad de los comprimidos recubiertos fue menor que 45% comparado con los comprimidos no recubiertos, que se fijó por 100%.

Ejemplo 20 F

Preparación de suspensión de recubrimiento:

- 15 Se preparó una composición de recubrimiento mezclando la formulación del ejemplo 20 con talco (50% p/p ref., a polímero) y dispersando el compuesto en polvo en agua purificada por agitación suave. La suspensión de recubrimiento presentó un contenido en sólido seco de 18% p/p. Se continúa la agitación por el procedimiento de recubrimiento completo.

Procedimiento de recubrimiento:

- 20 Se cargaron comprimidos de sulfato de comprimidos de gel de sílice de 1.800 g en un recipiente de recubrimiento con ventilación lateral Hi Coater LHC 30, Loedige) y se recubrieron con la suspensión de recubrimiento en las condiciones apropiadas, es decir, una velocidad de pulverización de aproximadamente 5 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 28 - 33°C. Se ajustó la ganancia de peso de polímero seco a 10 mg/cm² de superficie del comprimido. Después de recubrimiento, se secaron los comprimidos en la máquina de recubrimiento durante 5 min a 40°C y durante 2 horas en bandejas en una estufa a 40°C.

- 25 Resultados: Se almacenaron los comprimidos recubiertos y no recubiertos en contenedores abiertos a 40°C y 75% de humedad relativa. Después de 8 horas de ensayo, la absorción de humedad de los comprimidos recubiertos fue menor que 15% comparado con los comprimidos no recubiertos, que se fijó por 100%.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición pulverulenta o granulada que comprende al menos 30% en peso de una mezcla de los componentes (a), (b) y (c) con
- 5 (a) un copolímero constituido por unidades polimerizadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
- (b) 0,5 a 10% en peso basado en (a) de un ácido dicarboxílico con 3 a 10 átomos de carbono y
- (c) 5 a 20% en peso basado en (a) de un ácido monocarboxílico graso con 8 a 18 átomos de carbono.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente (a) es un copolímero constituido por unidades polimerizadas de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino terciario en el radical alquilo.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que el componente (a) es un copolímero constituido por unidades polimerizadas de 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.
4. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el componente (b) es: ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico o mezclas de los mismos.
- 15 5. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el componente (c) es: ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido palmítico o ácido esteárico o mezclas de los mismos.
6. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que está contenido hasta 200% en peso basado en el peso total de los componentes (a), (b) y (c) de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos, que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c).
- 20 7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que los excipientes se seleccionan de las clases de: antioxidantes, agentes blanqueantes, saborizantes, fluidificantes, fragancias, antiapelmazantes (agentes de liberación), agentes que fomentan la penetración, pigmentos, plastificantes, agentes formadores de poro o estabilizantes.
- 25 8. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la composición está presente en una forma dispersada o disuelta de una dispersión acuosa con un contenido en peso seco de 5 a 40% (peso/volumen).
9. Composición según una o más reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que un tiempo de preparación de la dispersión o disolución menor que 3 horas medidas desde agitación de la mezcla pulverulenta o granulada seca en agua a temperatura ambiente, agitación adicional y disolución de ese modo de los componentes hasta que se produce, respectivamente, una dispersión o disolución clara.
- 30 10. Procedimiento para la preparación de una composición según una o más reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí mediante mezcla de polvo, granulación en seco, granulación húmeda o granulación de masa fundida.
- 35 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizada por que los componentes (a), (b) y (c) se mezclan entre sí mediante granulación húmeda, según lo cual los componentes (a), (b) y (c) se usan en la forma de una disolución orgánica.
12. Uso de una composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, como un agente de recubrimiento o de unión para composiciones farmacéuticas, nutracéuticas o cosméticas.
- 40