

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 962**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/52**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2006 PCT/EP2006/001949**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2006 WO06125483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2006 E 06723193 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 1890682**

54 Título: **Empleo de mezclas de polímeros para la producción de formas farmacéuticas revestidas, así como forma farmacéutica con revestimiento mixto polímero**

30 Prioridad:

**25.05.2005 DE 102005024614**

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

**04.08.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEIER, CHRISTIAN;  
KNUPPEN, KARIN y  
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 628 962 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

Empleo de mezclas de polímeros para la producción de formas farmacéuticas revestidas, así como forma farmacéutica con revestimiento mixto polímero

5 La invención se refiere al empleo de mezclas de polímeros para la producción de formas farmacéuticas revestidas, así como a una forma farmacéutica con revestimiento mixto polímero.

Estado de la técnica

10 El empleo de los denominados copolímeros de metacrilato neutros, es decir, copolímeros de metacrilato que están constituidos en su parte predominante por (al menos un 95 % de) monómeros de (met)acrilato con restos neutros, como metacrilato de metilo o acrilato de etilo, como agentes de revestimiento y aglutinantes para formas farmacéuticas con liberación de producto activo retardada es conocido desde hace tiempo. Se describen  
15 empleos en mezclas con dispersiones anónicas, por ejemplo, en los documentos EP-A 152 038, EP-A 208 213 o EP-A 617 972. El documento WO 01/68767 describe la producción de dispersiones, que contienen copolímeros de metacrilato neutros, bajo empleo de un 1-10 % en peso de un emulsionante no iónico con un valor HLB de 15,2 a 17,3. Estas medidas permiten, bajo mantenimiento de la estabilidad de la dispersión y su distribución de tamaños de  
partícula, producir a partir de la misma formulaciones farmacéuticas en las que se suprime una separación de fases bajo formación de estructuras cristalinas mediante el emulsionante.

20 El documento EP 0 152 038 A2 describe formas farmacéuticas revestidas con revestimientos mixtos constituidos por polímeros hidrosolubles que contienen grupos carboxilo y polímeros insolubles en agua filmógenos. Los polímeros se pueden presentar en proporciones de 60 : 40 a 5 : 95. A modo de ejemplo se describen revestimientos mixtos constituidos por polímeros, que pueden estar constituidos por una parte por fracciones iguales de acrilato de etilo y ácido metacrílico, y por otra parte por polímeros, que se componen de acrilato de etilo y metacrilato de etilo en proporción de 2 a 1.

El documento EP 0 208 213 A1 presenta casi el mismo contenido que el documento EP 0 152 038 A2, pero da a conocer adicionalmente el efecto de mayor dilatabilidad y elasticidad de los correspondientes revestimientos mixtos.

25 El documento EP 0 704 208 A2 da a conocer agentes de revestimiento y aglutinantes para revestimientos farmacológicos solubles en jugos gástricos. En este caso se trata de copolímeros constituidos por un 10 a un 25 % en peso de ácido metacrílico, un 40 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 20 a un 40 % en peso de metacrilato de metilo. Además de revestimientos monocapa, la descripción menciona también sistemas de revestimiento de varias capas. Estos pueden estar constituidos por un núcleo, que contiene, por ejemplo, un  
30 producto activo básico o sensible a agua, presentan una capa aislante constituida por otro material de revestimiento, como éter de celulosa, éster de celulosa o un polimetacrilato catiónico, por ejemplo de tipo EUDRAGIT®, entre otros también EUDRAGIT® RS y RL, y se dotan adicionalmente del revestimiento soluble en jugos gástricos citado anteriormente.

35 El documento WO 03/072087 describe un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica, en el que se emplea un copolímero que se compone de

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

un 20 a un 69 % en peso de acrilato de metilo, y

un 0 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y/o en caso dado

un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo,

40 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3, asciende a lo sumo a 60 °C.

45 Para el control de la emisión de producto activo, en el caso particular puede ser ventajoso añadir otros polímeros al copolímero. La fracción de otros polímeros en la mezcla puede variar en amplios límites, y se sitúa entre un 1 y un 99 %, preferentemente entre un 10 y un 90 %, de modo especialmente preferente entre un 25 y un 85 % - referido a la mezcla de polímeros.

Son ejemplos de tales polímeros posteriores: polivinilpirrolidonas, alcoholes polivinílicos, copolímeros de (met)acrilato aniónicos constituidos por metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo y ácido metacrílico (EUDRAGIT® L 100,

5 EUDRAGIT® S 100, EUDRAGIT® L 100-55). Copolímeros de (met)acrilato aniónicos constituidos por metacrilato de metilo, acrilato de metilo y ácido metacrílico del estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento EP-A 0 704 207 o el documento EP-A 0 704 208), sales de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPMC), copolímeros de (met)acrilato neutros constituidos por metacrilato de metilo y acrilato de etilo (substancia anhidra de EUDRAGIT® NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metilo y metacrilato de butilo (PLASTOID® B) o copolímeros de (met)acrilato con grupos amonio cuaternarios (EUDRAGIT® RL, o bien EUDRAGIT® RS).

10 El documento WO 2004/096185 describe un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica revestida o una forma farmacéutica en forma de una matriz que contiene producto activo, elaborándose un copolímero, un producto activo farmacéutico, un núcleo, presente en caso dado, y/o aditivos habituales desde el punto de vista farmacéutico, de modo conocido en sí mediante fusión, moldeo por inyección, extrusión, granulación en húmedo, colada, inmersión, extensión, pulverización o prensado para dar una forma farmacéutica revestida y/o para dar una matriz que contiene producto activo, empleándose un copolímero, que se compone de

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

un 5 a un 30 % en peso de acrilato de metilo, y

15 un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo, y

más de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de butilo, y

en caso dado

un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo, sumándose las fracciones de monómeros para dar un 100 % en peso,

20 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero ascienda a 55 hasta 70°C.

Para el control de la emisión de producto activo, en el caso particular puede ser ventajoso añadir otros polímeros al copolímero. La fracción de otros polímeros en la mezcla puede variar en amplios límites, y se sitúa entre un 5 y un 95 %, preferentemente entre un 10 y un 90 %, de modo especialmente preferente entre un 25 y un 85 % - referido a la mezcla de polímeros.

25 Son ejemplos de tales polímeros posteriores: polivinilpirrolidonas, alcoholes polivinílicos, copolímeros de (met)acrilato aniónicos constituidos por metacrilato de metilo y/o acrilato de etilo y ácido metacrílico (EUDRAGIT® L 100, EUDRAGIT® S 100, EUDRAGIT® L 100-55). Copolímeros de (met)acrilato aniónicos constituidos por metacrilato de metilo, acrilato de metilo y ácido metacrílico del estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento EP-A 0 704 207 o el documento EP-A 0 704 208), sales de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPMC), copolímeros de (met)acrilato neutros constituidos por metacrilato de metilo y acrilato de etilo (substancia anhidra de EUDRAGIT® NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metilo y metacrilato de butilo (PLASTOID® B) o copolímeros de (met)acrilato con grupos amino cuaternarios (EUDRAGIT® RL, o bien EUDRAGIT® RS).

35 El documento WO 2004/041255 A1 describe una forma de administración para la liberación de formulaciones líquidas. El documento WO 01/15683 A1 describe una forma de administración retardada que contiene sacarinato de tramadol. El documento WO 2004/062577 describe mezclas de dos o más materiales entéricos para la liberación controlada de producto activo a través de membranas o matrices para terapéuticos sistémicos.

#### Problema y solución

40 El documento EP 0 152 038 A2 parte de formas farmacéuticas con revestimientos constituidos por polímeros que contienen grupos carboxilo. Estos polímeros que contienen grupos carboxilo, en especial copolímeros de (met)acrilato que contienen ácido metacrílico, son resistentes frente a jugos gástricos, pero simultáneamente son solubles en jugos intestinales. Según contenido en grupos carboxilo, éstos se disuelven a valores de pH muy específicos. Las formas farmacéuticas revestidas con un polímero constituido por partes iguales de acrilato de etilo y ácido metacrílico liberan rápidamente el producto activo, por ejemplo a partir de aproximadamente 5,5. Según el documento EP 0 152 038 A2, en el mezclado de polímeros insolubles en agua, filmógenos, se observa el efecto en el que el valor de pH de disolución se desplaza a valores más elevados, pero no se influye sensiblemente sobre la característica de liberación de producto activo, o bien su desarrollo temporal. El efecto de la mezcla se puede describir como "desplazamiento de pH". Si se pretende influir sobre el desarrollo temporal de la característica de liberación de producto activo, evidentemente esto es posible solo mediante las modificaciones de la composición de

monómeros del polímero que contiene grupos carboxilo. Un especialista en el campo de galénica se enfrenta al problema de disponer solo de un número de polímeros limitado. Por lo tanto, éste debía desarrollar nuevos polímeros con nuevas composiciones de monómeros para obtener una variante con la que se pudieran representar otros desarrollos temporales de la característica de liberación de producto activo con los mismos valores de pH de disolución.

Por lo tanto, se debía encontrar una solución que posibilitara modificar de manera sencilla el desarrollo temporal de la característica de liberación de polímeros aniónicos, o bien que contienen grupos carboxilo, sin influir en este caso sobre su valor de pH de disolución.

El problema se soluciona mediante el empleo de una mezcla constituida por un 2 a un 60 % en peso de uno o varios polímeros (I) con un 40 a un 98 % en peso de uno o varios polímeros (II), siendo el polímero (I) un copolímero de (met)acrilato, que contiene un 90 a un 100 % en peso de unidades polimerizadas por vía radicalaria de un 66 a un 95 % en peso de ésteres de C<sub>1</sub>- a C<sub>4</sub>-alquilo del ácido acrílico o metacrílico, y un 5 a un 34 % de unidades de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, y un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros polimerizables a modo de vinilo, y el polímero (II) es un polímero vinílico diferente al polímero (I) o un polisacárido, o un derivado de un polisacárido, que contiene un 88 a un 100 % de unidades de monómero neutras y hasta un 12 % en peso de unidades de monómero polimerizadas con restos iónicos, siendo el polímero (II) un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trietilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), o una mezcla de los citados polímeros, para la producción de una forma farmacéutica revestida, constituida por un núcleo que contiene producto activo y un revestimiento polímero constituido por la mezcla de polímeros (I) y (II), pudiéndose añadir a la mezcla de polímeros sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada por que la temperatura de transición vítrea del polímero (I) no asciende a más de 70°C, y se obtiene un perfil de liberación de producto activo, en el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.

Los copolímeros de (met)acrilato descritos en el documento EP 0 152 038 A2 describen copolímeros de (met)acrilato, por ejemplo EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L100-55, presentan temperaturas de transición vítrea de más de 100°C. Los polímeros de este tipo no son apropiados como polímero (I) para los fines de la invención. La invención toma como base el conocimiento de que el efecto de "desplazamiento de pH" descrito en el documento EP 0 152 038 A2 para las mezclas de polímeros descritos en el mismo no se ajusta con una selección de polímeros aniónicos, o bien que contienen grupos carboxilo, cuya temperatura de transición vítrea no asciende a más de 70°C. De modo absolutamente sorprendente, en estos polímeros se encuentra el efecto según la tarea de modificación del desarrollo temporal de la característica de liberación de producto activo sin modificación del valor de pH de disolución.

Una parte de las mezclas de polímeros comprendidas son conocidas en principio por los documentos WO 03/072087 y WO 2004/096185. Según la enseñanza del documento EP 0 152 038 A2, ampliamente aplicada, se debía partir de que las mezclas aquí descritas conducirían a un efecto de desplazamiento de pH no deseado según la invención. Por lo tanto, el empleo de mezclas seleccionadas de los documentos WO 03/072087 y WO 2004/096185 para la solución de la tarea planteada explora nuevos aspectos de la galénica. Partiendo de una característica de liberación de producto activo soluble en jugos intestinales de polímeros aniónicos, o bien que contienen grupos carboxilo con valores de pH de disolución específicos asignados, el especialista puede ajustar el desarrollo temporal de la característica de liberación de producto activo a través de la proporción de mezcla de los polímeros. De este modo se pueden evitar desarrollos alternativos costosos, formulaciones de revestimiento especiales complicadas, o el desarrollo de polímeros con composición de monómeros alternativa.

Los copolímeros constituidos por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico, son conocidos por el documento EP 0 704 208 A2. Evidentemente, hasta el momento no se han discutido mezclas con otros polímeros que corresponden al tipo de polímero (II) aquí descrito. También en este caso, según la enseñanza del documento EP 0 152 038 A2, ampliamente aplicada, habría sido de esperar que tales mezclas condujeran al efecto de desplazamiento de pH conocido. También en este caso, la invención toma como base el conocimiento de que el efecto de desplazamiento de pH descrito en el documento EP 0 152 038 A2 para las mezclas de polímeros descritas en el mismo no se ajusta con una selección de polímeros aniónicos, o bien que contienen grupos carboxilo, cuya temperatura de transición vítrea no asciende a más de 70°C, sino que el efecto según tarea de modificación del desarrollo temporal de la característica de liberación de producto activo resulta sin modificación del valor de pH de disolución.

El problema se soluciona en especial mediante una forma farmacéutica constituida por un núcleo que contiene producto activo, que está recubierto con un revestimiento mixto polímero, caracterizado por que el revestimiento mixto es una mezcla constituida por un 2 a un 60 % en peso de un polímero (I) con un 40 a un 98 % en peso de un polímero (II), pudiendo añadirse a la mezcla de polímeros sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista

5 farmacéutico, caracterizada por que el polímero (I) es un copolímero constituido por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico, y el polímero (II) es un polímero vinílico diferente al polímero (I), o un polisacárido, o un derivado de un polisacárido, que se compone en un 88 a un 100 % por unidades de monómero neutras, y puede contener hasta un 12 % en peso de unidades de monómero con restos iónicos, siendo el polímero (II) un copolímero constituido por metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero constituido por metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trimetilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC) o una mezcla de los citados polímeros, y se obtiene un perfil de liberación de producto activo con el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.

Realización de la invención

Proporciones de mezcla de polímero (I) respecto a polímero (II)

15 La mezcla contiene, o bien está constituida esencialmente, o bien preferentemente en un 100 % por un 2 a un 60, preferentemente un 2 a un 30 % en peso de uno o varios polímeros (I), y un 40 a un 98, preferentemente un 70 a un 98 % de uno o varios polímeros (II). En este intervalo se pueden ajustar casi todas las transiciones entre los perfiles de liberación de los polímeros (I) y (II), de modo que el especialista dispone de una nueva alternativa en la formulación de formas farmacéuticas.

20 Una mezcla preferente contiene, o bien está constituida esencialmente, o bien preferentemente en un 100 % por un 2 a un 15 % en peso de uno o varios polímeros (I) con un 85 a un 98 % en peso de uno o varios polímeros (II). En este intervalo, sorprendentemente ya a través de una fracción de polímero (I) relativamente reducida, la característica de liberación del polímero (II), retardada en gran medida de modo no deseado, se desvía a un intervalo que es deseable desde el punto de vista terapéutico para una liberación duradera, casi constante, de una pluralidad de producto activo en los diversos tramos del intestino. Al valor de pH en el que se comienza a disolver el polímero (I), en el ensayo de liberación según USP (USP 28-NF23), el producto activo se libera en 60 minutos en menos de un 50 %. En especial es conveniente que, al valor de pH al que el polímero (I) comienza a disolverse, el producto activo se libere en 60 minutos en más de un 10 % en el ensayo de liberación según USP.

En este caso, también el grosor de capa de revestimiento influye siempre sobre el grado de liberación. Éste se puede aumentar o reducir en el caso de proporción de mezcla predeterminada, para controlar la liberación en el intervalo deseado.

30 La liberación de producto activo se puede determinar según USP, en especial USP 28-NF23, capítulo general <711>, *Dissolution*, instalación 2 (paletas), método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General General Drug Release Standard", método B (100 rpm, 37 °C) con la siguiente modificación: los comprimidos revestidos se analizaron en primer lugar respecto a resistencia a jugos gástricos durante 120 minutos en jugo gástrico artificial (USP) a pH 1,2, a continuación se retamponaron con tampón fosfato a pH 7,5, lo que correspondía a un medio intestinal artificial. La concentración de producto activo en el medio de ensayo se puede determinar, por ejemplo, mediante fotometría dependiendo del producto activo.

Polímeros (I)

Temperatura de transición vítrea

40 La temperatura de transición vítrea del polímero (I) no asciende a más de 70°C, preferentemente asciende a 45 hasta 68°C.

En este caso se entiende por temperatura de transición vítrea en especial la temperatura media  $T_{mg}$  según ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medida se efectúa sin adición de plastificante, en el caso de contenidos en monómeros restantes (REMO) de menos de 100 ppm, a una velocidad de calefacción de 10°C/min y bajo atmósfera de nitrógeno.

45 Composición del polímero (I)

Los polímeros (I) son copolímeros de (met)acrilato, que contienen, o bien constituidos en un 90 a un 100, preferentemente en un 95 a un 100, de modo especialmente preferente en un 100 % en peso por un 66 a un 95 % en peso de unidades polimerizadas a través de radicales de ésteres de C<sub>1</sub>- a C<sub>4</sub>-alquilo de ácido acrílico o metacrílico, y un 5 a un 34 % en peso de unidades de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico. En caso

dado puede estar contenido un 0 a un 10 % en peso de restos constituidos por otros monómeros polimerizables a modo de vinilo en el polímero (I).

Los ésteres de C<sub>1</sub>- a C<sub>4</sub>-alquilo de ácido acrílico o metacrílico son especialmente metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

- 5 Un monomero de (met)acrilato con un grupo aniónico puede ser, por ejemplo, ácido acrílico, pero preferentemente ácido metacrílico.

Las citadas fracciones de ésteres de C<sub>1</sub>- a C<sub>4</sub>-alquilo de ácido acrílico o metacrílico y de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico se suman generalmente para dar un 100 % en peso. La mayor parte de polímeros (I) comerciales no contienen restos de otros tipos de monómero.

- 10 No obstante, sin que esto conduzca a una reducción o modificación de las propiedades esenciales de los polímeros (I), adicionalmente pueden estar contenidas cantidades reducidas, en el intervalo de un 0 a un 10, preferentemente un 1 a un 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo, como por ejemplo metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo, acrilato de butilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o sus derivados. No obstante, preferentemente no están contenidos otros monómeros  
15 copolimerizables a modo de vinilo.

La temperatura de transición vítrea del polímero (I) no asciende a más de 70, preferentemente asciende a 40 hasta 70, de modo especialmente preferente a 45 hasta 65, en especial a 45 hasta 55°C.

- 20 En este caso, se entiende por temperatura de transición vítrea en especial la temperatura media  $T_{mg}$  según ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medida se efectúa sin adición de plastificante, en el caso de contenidos en monómeros restantes (REMO) de menos de 100 ppm, a una velocidad de calefacción de 10°C/min y bajo atmósfera de nitrógeno.

#### Dispersiones/neutralización parcial

- 25 El polímero (I) es generalmente un polímero en emulsión y se genera y se aplica preferentemente en forma de una dispersión acuosa al 10 hasta al 50 por ciento en peso, en especial al 20 hasta al 40 por ciento. Como forma comercial es preferente un contenido en producto sólido de un 30 % en peso. Para la elaboración es innecesaria una neutralización parcial de unidades de ácido metacrílico; no obstante, ésta es posible, a modo de ejemplo, en un alcance de hasta un 5 o hasta un 10 % en moles, si fuera deseable una estabilización o una concentración de la dispersión de agente de revestimiento. El valor de media ponderal de tamaño de partícula de látex (radio) asciende generalmente a 40 hasta 100 nm, preferentemente 50 a 70 nm, lo que garantiza una viscosidad por debajo de 1000  
30 mPa.s, convenientemente desde el punto de vista técnico de elaboración. El tamaño de partícula se puede determinar mediante difracción de láser, por ejemplo con el Mastersizer 2000 (firma Malvern).

En el caso de grados de neutralización más elevados, por ejemplo un 10 a un 50 % en moles, o neutralización completa, es posible llevar el copolímero a un estado disuelto.

- 35 Para producir una disolución de copolímero aniónico, por regla general es necesaria una neutralización parcial o completa de grupos ácidos. El copolímero aniónico se puede introducir con agitación, por ejemplo, paulatinamente en una concentración final de un 1 a un 40 % en peso en agua, y neutralizar parcial o completamente en este caso mediante adición de una sustancia básica, como por ejemplo NaOH, KOH, hidróxido amónico o bases orgánica, como por ejemplo trietanolamina. También es posible emplear un polvo de copolímero, al que se añadió una base, por ejemplo NaOH, ya en su producción con el fin de la neutralización (parcial), de modo que el polvo es un polímero  
40 ya neutralizado (parcialmente). El valor de pH de la disolución se sitúa generalmente por encima de 4, por ejemplo en el intervalo de 4 a aproximadamente 7. En este caso, por ejemplo, también se pueden efectuar mezclas de combinaciones de dispersiones completa o parcialmente neutralizadas con dispersiones no neutralizadas, y elaborar posteriormente las mismas del modo descrito, es decir, se puede emplear la mezcla para revestimientos, o liofilizar o secar por pulverización la misma primeramente para dar un polvo.

- 45 La dispersión también se puede secar por pulverización o liofilizar, por ejemplo, de modo conocido en sí y poner a disposición en forma de un polvo redispersable (véase, por ejemplo, el documento EP-A 0 262 326). Procedimientos alternativos son el liofilizado o la coagulación y expulsión de agua en una extrusora con granulación subsiguiente (véase, por ejemplo, el documento EP-A 0 683 028).

- 50 Sorprendentemente se descubrió que las dispersiones de copolímero constituidas por polvos desecados por pulverización o liofilizados y redispersados presentan una estabilidad al cizallamiento elevada. Esto es ventajoso en especial en el caso de aplicación por pulverización. Esta ventaja se presenta de manera especialmente intensificada si el copolímero obtenido en la dispersión se presenta en forma neutralizada en un 2 a un 10, preferentemente en un

## ES 2 628 962 T3

5 a un 7 % en moles (referido a los grupos ácidos contenidos en el copolímero). Con este fin es preferente la neutralización parcial por medio de adición de NaOH. Preferentemente está contenido un emulsionante aniónico en una cantidad de un 0,1 a un 2 % en peso. Como emulsionante es especialmente preferente laurilsulfato sódico.

Tipo de polímero (I) con un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico

5 Polímeros (I) apropiados, conocidos por el documento EP 0 704 208 A2, son copolímeros de (met)acrilato, constituidos por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® FS). El valor de pH del comienzo de la liberación de producto activo específica en el jugo intestinal, o en el jugo intestinal sintético, se puede indicar con pH 7,0. La temperatura de transición vítrea de este polímero (I) asciende preferentemente a 45 hasta 55°C.

10 EUDRAGIT® FS es un copolímero constituido por un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 65 % en peso de acrilato de metilo, y un 10 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que contiene un 30 % en peso de EUDRAGIT® FS. La temperatura de transición vítrea  $T_{mg}$  según ISO 11357-2, punto 3.3.3, asciende aproximadamente a 48 °C.

15 Tipo de polímero (I) con un 20 a un 34 % en peso de ácido metacrílico y buenas propiedades de alargamiento de rotura

Además son polímeros (I) apropiados copolímeros conocidos por el documento WO 03/072087, constituidos por

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

un 20 a un 69 % en peso de acrilato de metilo, y

un 0 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y/o en caso dado

20 un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo,

con la condición de que las fracciones de monómero se seleccionen de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3, ascienda a lo sumo a 60 °C. Debido a sus buenas propiedades de alargamiento de rotura, este copolímero de (met)acrilato es apropiado en especial para el prensado de pellets para dar comprimidos.

25 El copolímero citado anteriormente se compone en especial de unidades polimerizables por vía radicalaria de

un 20 a un 34, preferentemente un 25 a un 33, de modo especialmente preferentemente un 28 a un 32 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, es preferente ácido metacrílico,

un 20 a un 69, preferentemente un 35 a un 65, de modo especialmente preferentemente un 35 a un 55 % en peso de acrilato de metilo, y en caso dado

30 un 0 a un 40, preferentemente un 5 a un 35, de modo especialmente preferentemente un 15 a un 35 % en peso de acrilato de etilo, con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero (medida sin adición de plastificante con un contenido en monómero restante (REMO) de menos de 100 ppm, tasa de calefacción 10°C/min, atmósfera de nitrógeno) según ISO 11357-2, punto 3.3.3 ( $T_{mg}$ ), ascienda a lo sumo a 60, preferentemente a 40 a un 60, de modo especialmente preferentemente 45 a 55 °C.

35 De modo preferente, el copolímero está constituido de manera esencial a exclusivamente por los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo y acrilato de etilo en las fracciones cuantitativas indicadas anteriormente.

No obstante, sin que esto conduzca a una reducción de las propiedades esenciales, pueden estar contenidas cantidades reducidas, en el intervalo de un 0 a un 10, por ejemplo un 1 a un 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizable a modo de vinilo, como por ejemplo metacrilato de metilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo o metacrilato de hidroxietilo.

Para el ajuste de perfiles de liberación, o bien tipos de liberación especiales, se pueden emplear también mezclas de los citados copolímeros.

En este caso se entiende por temperatura de transición vítrea en especial la temperatura media  $T_{mg}$  según ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medida se efectúa sin adición de plastificante, en el caso de contenidos en monómeros restantes (REMO) de menos de 100 ppm, a una velocidad de calefacción de 10°C/min y bajo atmósfera de nitrógeno.

5 Los copolímeros se obtienen de modo conocido en sí mediante polimerización en substancia, disolución, perlas o emulsión. Antes de la elaboración, éstos se deben llevar al intervalo de tamaños de partícula según la invención mediante procesos de molturación, secado o pulverizado apropiados. Esto se puede efectuar mediante rotura simple de barras de granulado extrusionados y enfriados, o corte en caliente.

10 En especial en el caso de mezcla con otros polvos o líquidos puede ser ventajoso el empleo de polvos. Instalaciones apropiadas para la obtención de los polvos son comunes para el especialista, por ejemplo molinos de chorro de aire, molinos de espigas, molinos de abanico. En caso dado se pueden incluir pasos de tamizado correspondientes. Un molino apropiado para cantidades de magnitud industrial es, por ejemplo, un molino de contracorriente (Multi N° 4200), que se acciona con aproximadamente 6 bar de sobrepresión.

15 Tipo de polímero (I) con un 20 a un 33 % en peso de ácido metacrílico con buenas propiedades mecánicas, en especial para el prensado de pellets para dar comprimidos

Además son polímeros (I) apropiados copolímeros conocidos por el documento WO 2004/096185, constituidos por

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

un 5 a un 30 % en peso de acrilato de metilo, y

un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo, y

20 más de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de butilo, y

en caso dado

un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo,

sumándose las fracciones de monómeros para dar un 100 % en peso,

25 con la condición de que las fracciones de monómero se seleccionen de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero (glass transition temperature) según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3 (temperatura media  $T_{mg}$ ), ascienda a 55 hasta 70 °C. Debido a sus buenas propiedades mecánicas, los copolímeros de este tipo son apropiados en especial para el prensado de pellets para dar comprimidos.

El copolímero citado anteriormente se compone en especial de unidades polimerizadas por vía radicalaria de

30 un 20 a un 33, preferentemente un 25 a un 32, de modo especialmente preferentemente un 28 a un 31 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, es preferente ácido metacrílico,

un 5 a un 30, preferentemente un 10 a un 28, de modo especialmente preferentemente un 15 a un 25 % en peso de acrilato de metilo,

un 20 a un 40, preferentemente un 25 a un 35, de modo especialmente preferentemente un 18 a un 22 % en peso de acrilato de etilo, así como

35 más de un 10 a un 30, preferentemente un 15 a un 25, de modo especialmente preferentemente un 18 a un 22 % en peso de metacrilato de butilo,

seleccionándose la composición de monómero de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero ascienda a 55 hasta 70°C, preferentemente a 59 hasta 66, de modo especialmente preferente a 60 hasta 65°C.

40 De modo preferente, el copolímero está constituido esencial a exclusivamente en un 90, 95 o 99 a un 100 % en peso por los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos



cuantitativos indicados anteriormente.

No obstante, sin que esto tenga que conducir a una reducción de las propiedades esenciales, adicionalmente pueden estar contenidas cantidades reducidas, en el intervalo de un 0 a un 10, por ejemplo un 1 a un 5 % en peso, de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo, como por ejemplo metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o sus derivados.

#### Polímeros (II)

El polímero (II) es un polisacárido o un derivado de un polisacárido diferente al polímero (I), que se compone en un 80 a un 100 % en peso por unidades de monómero neutras, y puede contener hasta en un 12% en peso por unidades de monómero con restos iónicos, siendo el polímero (II) un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trimetilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), o una mezcla de los citados polímeros.

El polímero (II) puede ser de modo especialmente preferente un copolímero constituido por un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y un 60 a un 80 % en peso de metacrilato de metilo (tipo EUDRAGIT® NE).

Como polímero (II) es apropiado en especial un copolímero constituido por un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 70 % en peso de metacrilato de metilo (EUDRAGIT® NE).

El polímero (II) puede ser un copolímero constituido por un 50-70 % en peso de metacrilato de metilo, un 20-40 % en peso de acrilato de etilo y un 12-2 % en peso de etilmetacrilato-cloruro de trimetilamonio (tipo EUDRAGIT® RS/RL).

Un copolímero apropiado concretamente contiene un 65 % en peso de metacrilato de metilo, un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 5 % en peso de etilmetacrilato-cloruro de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RS). Un copolímero apropiado concretamente contiene un 60 % en peso de metacrilato de metilo, un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 10 % en peso de etilmetacrilato-cloruro de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RL).

Se pueden producir pellets que contienen producto activo aplicándose producto activo por medio de un proceso de estratificación. A tal efecto, el producto activo se homogeneiza con otras sustancias auxiliares (agentes separadores, en caso dado plastificantes), y se disuelve o suspende en un agente aglutinante. Por medio de un procedimiento de lecho fluidizado se puede aplicar el líquido sobre pellets placebo u otros materiales soporte apropiados, evaporándose el disolvente o el agente de suspensión (bibliografía: International Journal of Pharmaceutics 143, páginas 13 - 23). Tras el procedimiento de obtención puede seguir un paso de secado. El producto activo se puede aplicar en varias capas.

Algunos productos activos, por ejemplo ácido acetilsalicílico, son comerciales en forma de cristales de producto activo, y se pueden emplear en esta forma en lugar de pellets que contienen producto activo.

Los revestimientos pelculados sobre pellets que contienen productos activos se aplican habitualmente en aparatos de lecho fluidizado. En esta solicitud se mencionan ejemplos de recetas. Habitualmente se mezclan los filmógenos con plastificantes y agentes separadores según un procedimiento apropiado. En este caso, los filmógenos se pueden presentar como disolución o suspensión. Las sustancias auxiliares para la formación de película pueden estar igualmente disueltas o suspendidas. Se pueden emplear disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden emplear adicionalmente estabilizadores (ejemplo: Tween 80 u otros emulsionantes, o bien estabilizadores apropiados).

Son ejemplos de agentes separadores monoestearato de glicerol u otros derivados de ácidos grasos apropiados, derivados de ácido silícico o talco. Son ejemplos de plastificantes propilenglicol, ftalatos, polietilenglicoles, sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

Las mezclas para la obtención de comprimidos a partir de partículas revestidas se preparan mediante mezclado de los pellets con agentes aglutinantes apropiados para el tableteado, en caso necesario la adición de sustancias que favorecen la descomposición, y en caso necesario la adición de agentes lubricantes. El mezclado puede tener lugar en máquinas apropiadas. Son inapropiados mezcladores que conducen a daños en las partículas revestidas, por ejemplo mezcladores de palas. Para la consecución de tiempos de descomposición cortos puede ser necesario un orden especial en la adición de sustancias auxiliares a las partículas revestidas. Mediante mezclado previo de las partículas revestidas con el agente lubricante o desmoldeante estearato de magnesio se puede hidrofobizar su superficie, y por consiguiente evitar el pegado.

Mezclas apropiadas para el tableteado contienen habitualmente un 3 a un 15 % en peso de un agente auxiliar de

descomposición, por ejemplo Kollidon CL, y por ejemplo un 0,1 a un 1 % en peso de un agente lubricante y desmoldeante, como estearato de magnesio. La fracción de agente aglutinante se determina según la fracción de partículas revestidas requerida.

5 Son agentes aglutinantes típicos, por ejemplo, Cellactose<sup>®</sup>, celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, Ludipress<sup>®</sup>, lactosa u otros azúcares apropiados, sulfato de calcio o derivados de almidón. Son preferentes sustancias con densidad aparente reducida.

Son agentes auxiliares de descomposición típicos (agentes explosivos) derivados de almidón o celulosa reticulados, así como polivinilpirrolidona reticulada. Son igualmente apropiados los derivados de celulosa. Mediante selección de un agente aglutinante apropiado se puede suprimir el empleo de agentes auxiliares de descomposición.

10 Son agentes lubricantes y desmoldeantes típicos estearatos de magnesio u otras sales apropiadas de ácidos grasos, o las sustancias indicadas en la bibliografía con este fin (por ejemplo ácido láurico, estearato de calcio, talco, etc.). En el caso de empleo de máquinas apropiadas (por ejemplo prensa para comprimidos con lubricación externa), o formulaciones apropiadas, se puede suprimir el empleo de un agente lubricante o desmoldeante en la mezcla.

15 A la mezcla se puede añadir, en caso dado, un agente auxiliar para la mejora de la fluidez (por ejemplo derivados de ácido silícico altamente dispersos, talco, etc.).

20 El tableteado se puede efectuar en máquinas para comprimidos habituales, prensas para comprimidos excéntricas o concéntricas, a presiones en el intervalo de 5 a 40 kN, preferentemente 10-20 kN. Las prensas para comprimidos pueden estar equipadas con sistemas para la lubricación externa. En caso dado, se emplean sistemas especiales para la carga de matriz, que evitan la carga de matriz por medio de palas de agitación.

#### Mezcla de polímeros

25 En primer lugar se produce una mezcla de uno o varios polímeros (I) y uno o varios polímeros (II). A tal efecto se mezclan proporcionalmente, por ejemplo, dos disoluciones orgánicas o dos dispersiones acuosas. La mezcla se produce preferentemente a partir de dispersiones acuosas de uno o varios de los polímeros (I) y uno o varios de los polímeros (II). Por regla general se empleará respectivamente un polímero (I) y un polímero (II). La mezcla contiene un 2 a un 60, preferentemente un 10 a un 55 % en peso de un polímero (I) con un 40 a un 98, preferentemente un 45 a un 90 % en peso de uno o varios polímeros (II), sumándose las fracciones para dar un 100 % en peso. Sin embargo, por regla general, no forzosamente están presentes de modo adicional sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico, que se disuelven o se dispersan, en caso dado, por separado.

30 Forma farmacéutica

La invención se refiere además a una forma farmacéutica con un polímero (I) seleccionado, que no se desprende del documento EP 0 152 038 A2. El polímero (II) contenido en la forma farmacéutica es idéntico a los polímeros (II) descritos en este caso, empleados según aplicación.

35 Por consiguiente, la invención se refiere a una forma farmacéutica constituida por un núcleo que contiene producto activo, que está recubierto con un revestimiento mixto polímero, caracterizado por que el revestimiento mixto es una mezcla constituida por un 2 a un 60 % en peso de un polímero (I) con un 40 a un 98 % en peso de un polímero (II), pudiéndose añadir a la mezcla de polímeros sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada por que el polímero (I) es un copolímero constituido por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico, y el polímero  
40 (II) es un polímero vinílico diferente al polímero (I), o un polisacárido, o un derivado de un polisacárido, que se compone en un 88 a un 100 % por unidades de monómero neutras, y puede contener hasta un 12 % en peso de unidades de monómero con restos iónicos, siendo el polímero (II) un copolímero constituido por metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero constituido por metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trimetilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC) o una mezcla de los citados  
45 polímeros, y se obtiene un perfil de liberación de producto activo con el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.

Tipo de polímero (I) con un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico

50 Polímeros (I) apropiados para la forma farmacéutica según la invención son conocidos por el documento EP 0 704 208 A2. Son polímeros (I) copolímeros de (met)acrilato, constituidos por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT<sup>®</sup> FS). El valor de pH del comienzo de la liberación específica de producto activo en el jugo intestinal o

en el jugo intestinal sintético, se puede indicar con pH 7,0. La temperatura de transición vítrea de este polímero (I) asciende preferentemente a 45 hasta 55°C.

5 EUDRAGIT® FS es un copolímero constituido por un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 65 % en peso de acrilato de metilo, y un 10 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que contiene un 30 % en peso de EUDRAGIT® FS. La temperatura de transición vítrea  $T_{mg}$  según ISO 11357-2, punto 3.3.3, asciende aproximadamente a 48 °C.

Procedimiento de obtención general para las formas farmacéuticas descritas

Núcleos

10 Son soportes para los revestimientos cápsulas, comprimidos, granulados, pellets, cristales de forma regular o irregular. El tamaño de los granulados, pellets o cristales se sitúa entre 0,01 y 2,5 mm, el de los comprimidos entre 2,5 y 30,0 mm. Las cápsulas están constituidas por gelatina, almidón o derivados de celulosa.

15 Por regla general, éstas contienen la sustancia biológicamente activa (producto activo) hasta en un 95 %, así como otras sustancias auxiliares farmacéuticas hasta un 99,9 % en peso. Procedimientos de obtención habituales son prensado directo, prensado de granulados secos, húmedos o sinterizados, extrusión y redondeado subsiguiente, granulación en húmedo o en seco o peletización directa (por ejemplo en platos), o mediante aglomeración de polvos (powder layering) sobre bolas exentas de producto activo (nonpareils) o partículas que contienen producto activo.

20 Además del producto activo, éstas pueden contener otras sustancias auxiliares farmacéuticas: agentes aglutinantes, como celulosa y sus derivados, polivinilpirrolidona (PVP), agentes humectantes, aceleradores de descomposición, agentes deslizantes, agentes explosivos, (met)acrilatos, almidón y sus derivados, azúcares, solubilizadores u otros.

Producción de una forma farmacéutica

25 Se pueden producir pellets que contienen producto activo aplicándose producto activo por medio de un proceso de estratificación. A tal efecto, el producto activo se homogeneiza con otras sustancias auxiliares (agentes separadores, en caso dado plastificantes), y se disuelve o suspende en un agente aglutinante. Por medio de un procedimiento de lecho fluidizado se puede aplicar el líquido sobre pellets placebo u otros materiales soporte apropiados, evaporándose el disolvente o el agente de suspensión (bibliografía: International Journal of Pharmaceutics 143, páginas 13 - 23). Tras el procedimiento de obtención puede seguir un paso de secado. El producto activo se puede aplicar en varias capas.

30 Algunos productos activos, por ejemplo ácido acetilsalicílico, son comerciales en forma de cristales de producto activo, y se pueden emplear en esta forma en lugar de pellets que contienen producto activo.

En primer lugar se mezcla proporcionalmente una mezcla de polímero (I) y de polímero (II). A tal efecto se mezclan proporcionalmente, por ejemplo, dos dispersiones.

35 Los revestimientos peliculados sobre pellets que contienen productos activos se aplican habitualmente en aparatos de lecho fluidizado. En esta solicitud se mencionan ejemplos de recetas. Habitualmente se mezclan los filmógenos con plastificantes y agentes separadores según un procedimiento apropiado. En este caso, los filmógenos se pueden presentar como disolución o suspensión. Las sustancias auxiliares para la formación de película pueden estar igualmente disueltas o suspendidas. Se pueden emplear disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden emplear adicionalmente estabilizadores (ejemplo: Tween 80 u otros emulsionantes, o bien estabilizadores apropiados).

40 Son ejemplos de agentes separadores monoestearato de glicerol u otros derivados de ácidos grasos apropiados, derivados de ácido silícico o talco. Son ejemplos de plastificantes propilenglicol, ftalatos, polietilenglicoles, sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

Revestimiento polímero

45 El revestimiento polímero puede constituir preferentemente, por ejemplo, un 2 a un 20 % en peso, respecto al peso de núcleo que contiene producto activo. En este caso, también el grosor de capa de revestimiento influye siempre sobre el grado de liberación. Éste se puede aumentar o reducir en el caso de proporción de mezcla predeterminada, para controlar la liberación en el intervalo selectivo.

Producción de formas farmacéuticas multiparticulares

La forma farmacéutica revestida se presenta preferentemente en forma de pellets, que están contenidos en una forma farmacéutica multiparticular, en especial en comprimidos que contienen pellets, minicomprimidos, cápsulas, sobrecitos o zumos secos.

5 La invención es apropiada en especial para la producción de formas farmacéuticas multiparticulares, ya que la mezcla según la invención soporta las presiones elevadas en el prensado de los pellets con la carga. La forma farmacéutica revestida se presenta preferentemente en forma de pellets, que están contenidos en una forma farmacéutica multiparticular, en especial en comprimidos que comprenden pellets, minitables, cápsulas, sobrecitos o zumos secos.

10 La obtención de formas farmacéuticas multiparticulares mediante prensado de un agente aglutinante habitual desde el punto de vista farmacéutico con partículas que contienen producto activo se describe detalladamente, por ejemplo, en Beckert et al. (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", International Journal of Pharmaceutics 143, páginas 13 - 23, y en el documento WO 96/01624.

15 Se pueden producir pellets que contienen producto activo aplicándose producto activo por medio de un proceso de estratificación. A tal efecto, el producto activo se homogeneiza con otras sustancias auxiliares (agentes separadores, en caso dado plastificantes), y se disuelve o suspende en un agente aglutinante. Por medio de un procedimiento de lecho fluidizado se puede aplicar el líquido sobre pellets placebo u otros materiales soporte apropiados, evaporándose el disolvente o el agente de suspensión (bibliografía: International Journal of Pharmaceutics 143, páginas 13 - 23). Tras el procedimiento de obtención puede seguir un paso de secado. El producto activo se puede aplicar en varias capas.

20 Algunos productos activos, por ejemplo ácido acetilsalicílico, son comerciales en forma de cristales de producto activo, y se pueden emplear en esta forma en lugar de pellets que contienen producto activo.

25 Los revestimientos peliculados sobre pellets que contienen productos activos se aplican habitualmente en aparatos de lecho fluidizado. En esta solicitud se mencionan ejemplos de recetas. Habitualmente se mezclan los filmógenos con plastificantes y agentes separadores según un procedimiento apropiado. En este caso, los filmógenos se pueden presentar como disolución o suspensión. Las sustancias auxiliares para la formación de película pueden estar igualmente disueltas o suspendidas. Se pueden emplear disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden emplear adicionalmente estabilizadores (ejemplo: Tween 80 u otros emulsionantes, o bien estabilizadores apropiados).

30 Son ejemplos de agentes separadores monoestearato de glicerol u otros derivados de ácidos grasos apropiados, derivados de ácido silícico o talco. Son ejemplos de plastificantes propilenglicol, ftalatos, polietilenglicoles, sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

35 Las mezclas para la obtención de comprimidos a partir de partículas revestidas se preparan mediante mezclado de los pellets con agentes aglutinantes apropiados para el tableteado, en caso necesario la adición de sustancias que favorecen la descomposición, y en caso necesario la adición de agentes lubricantes. El mezclado puede tener lugar en máquinas apropiadas. Son inapropiados mezcladores que conducen a daños en las partículas revestidas, por ejemplo mezcladores de palas. Para la consecución de tiempos de descomposición cortos puede ser necesario un orden especial en la adición de sustancias auxiliares a las partículas revestidas. Mediante mezclado previo de las partículas revestidas con el agente lubricante o desmoldeante estearato de magnesio se puede hidrofobizar su superficie, y por consiguiente evitar el pegado.

40 Mezclas apropiadas para el tableteado contienen habitualmente un 3 a un 15 % en peso de un agente auxiliar de descomposición, por ejemplo Kollidon CL, y por ejemplo un 0,1 a un 1 % en peso de un agente lubricante y desmoldeante, como estearato de magnesio. La fracción de agente aglutinante se determina según la fracción de partículas revestidas requerida.

45 Son agentes aglutinantes típicos, por ejemplo, Cellactose<sup>®</sup>, celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, Ludipress<sup>®</sup>, lactosa u otros azúcares apropiados, sulfato de calcio o derivados de almidón. Son preferentes sustancias con densidad aparente reducida.

Son agentes auxiliares de descomposición típicos (agentes explosivos) derivados de almidón o celulosa reticulados, así como polivinilpirrolidona reticulada. Son igualmente apropiados los derivados de celulosa. Mediante selección de un agente aglutinante apropiado se puede suprimir el empleo de agentes auxiliares de descomposición.

50 Son agentes lubricantes y desmoldeantes típicos estearatos de magnesio u otras sales apropiadas de ácidos grasos, o las sustancias indicadas en la bibliografía con este fin (por ejemplo ácido láurico, estearato de calcio, talco, etc.). En el caso de empleo de máquinas apropiadas (por ejemplo prensa para comprimidos con lubricación

externa), o formulaciones apropiadas, se puede suprimir el empleo de un agente lubricante o desmoldeante en la mezcla.

A la mezcla se puede añadir, en caso dado, un agente auxiliar para la mejora de la fluidez (por ejemplo derivados de ácido silícico altamente dispersos, talco, etc.).

- 5 El tableado se puede efectuar en máquinas para comprimidos habituales, prensas para comprimidos excéntricas o concéntricas, a presiones en el intervalo de 5 a 40 kN, preferentemente 10-20 kN. Las prensas para comprimidos pueden estar equipadas con sistemas para la lubricación externa. En caso dado, se emplean sistemas especiales para la carga de matriz, que evitan la carga de matriz por medio de palas de agitación.

Liberación de producto activo

- 10 Según la invención se obtiene un perfil de liberación de producto activo en el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.

- 15 Según la invención se obtiene un perfil de liberación de producto activo en el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (II), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.

Son preferentes formas farmacéuticas en las que el producto activo comienza a disolverse a un valor de pH en el que el polímero (I) comienza a disolverse en el ensayo de liberación según USP (USP 28-NF23) en 60 minutos en menos de un 50 %, preferentemente en menos de un 25 %, de modo especialmente preferente en un 10 a un 50 %.

- 20 El ensayo de liberación, por ejemplo según USP (según USP 28-NF23, método B, ensayo modificado para "enteric coated products") es conocido por el especialista. Las condiciones de ensayo son, en especial: método de paletas, 100 revoluciones por minuto, 37 °C; pH 1,2 con 0,1 N HCl, pH 7,5 mediante adición de 0,2 M tampón fosfato y ajuste con 2 N NaOH. Véase también USP 27-NF22 suplemento 1, método "Delayed Release" monografía <724> Drug Release.

Substancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico

- 25 A la formulación según la invención se añaden preferentemente sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico en la producción de los granulados o polvos. Los aditivos se pueden añadir también al agente de revestimiento o aglutinante aún en la elaboración. Naturalmente, todas las sustancias empleadas deben ser en principio inofensivas desde el punto de vista toxicológico, y poderse emplear en especial en medicamentos sin riesgo para pacientes.

- 30 Cantidades de empleo y uso de los aditivos habituales en revestimientos farmacéuticos o revestimientos son comunes para el especialista. Los aditivos habituales pueden ser, por ejemplo, agentes separadores, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, agentes porógenos, activadores de penetración, agentes de abrillantado, aromatizantes o saborizantes. Éstos sirven como agentes auxiliares de elaboración y deben garantizar un procedimiento de obtención seguro y reproducible, así como buena estabilidad al almacenaje de larga duración, o adquieren propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Éstos se añaden a los preparados polímeros antes de la elaboración, y pueden influir sobre la permeabilidad de revestimientos, lo que se puede utilizar, en caso dado, como parámetro de control adicional.

Agentes separadores

- 40 Los agentes separadores poseen generalmente propiedades lipófilas y se añaden generalmente a las suspensiones de pulverización. Éstos impiden una aglomeración de los núcleos durante el pelculado. Preferentemente se emplean talco, estearato de Mg o Ca, ácido silícico molido, caolín o emulsionantes no iónicos con un valor HLB entre 3 y 8. Las cantidades de empleo habituales para agentes separadores en los agentes de revestimiento y aglutinantes según la invención se sitúan entre un 0,5 y un 100 % en peso, referido al peso seco de la dispersión.

Pigmentos:

- 45 Pigmentos incompatibles con el agente de revestimiento son en especial aquellos pigmentos que, si se añaden directamente a la dispersión de copolímero de (met)acrilato, por ejemplo mediante introducción con agitación, en cantidades de aplicación habituales, por ejemplo de un 20 a un 400 % en peso, referido al peso seco del copolímero de (met)acrilato conducen a la desestabilización de la dispersión, coagulación, a fenómenos de disgregación o a efectos análogamente indeseables. Además, naturalmente, los pigmentos a emplear no son tóxicos y son

apropiados para fines farmacéuticos. A tal efecto véase, por ejemplo, también: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, N° 4, página 156 (1978); prescripción de colorantes farmacéuticos AmFarbV del 25.08.1980.

5 Pigmentos incompatibles con el agente de revestimiento pueden ser, por ejemplo, pigmentos de óxido de aluminio. Pigmentos incompatibles son, por ejemplo, naranja amarillento, esmalte rojo cochinilla, pigmentos de color a base de óxido de aluminio, o bien colorantes azoicos, colorantes de ácido sulfónico, naranja amarillento S (E110, C.I. 15985, FD&C amarillo 6), índigo azul (E132, C.I. 73015, FD&C azul 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C amarillo 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C rojo cochinilla A), amarillo índigo (E 104, C.I. 47005, FD&C amarillo 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorrubina (E 122, C.I. 14720, FD&C carmoisina), amaranto (E 123, C. I. 16185, FD&C rojo 2), verde ácido brillante (E 142, C.I. 44090, FD&C verde S).

15 Los números E de los pigmentos indicados se refieren a una numeración de la Unión Europea. Véase a tal efecto también „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, n° 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV del 25-08-1980. Los números FD&C se refieren a la admisión en Food, Drugs and Cosmetics por parte de U.S. Food and Drug Administration (FDA), descrita en: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition; Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations parte 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 parte 82).

#### Plastificantes

20 Otros aditivos pueden ser también plastificantes. Las cantidades habituales se sitúan entre un 0 y un 50, preferentemente un 5 a un 20 % en peso.

25 Los plastificantes, según tipo (lipófilo o hidrófilo) y cantidad añadida, pueden influir sobre la funcionalidad de la capa de polímero. Mediante interacción física con los polímeros, los plastificantes consiguen una reducción de la temperatura de transición vítrea y favorecen la formación de película en dependencia de la cantidad añadida. Las sustancias apropiadas tienen generalmente un peso molecular entre 100 y 20 000, y contienen uno o varios grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo grupos hidroxilo, éster o amino.

30 Son ejemplos de plastificantes apropiados citratos de alquilo, ésteres de glicerina, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sucrosa, ésteres de sorbitano, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12 000. Plastificantes preferentes son citrato de trietilo (TEC) y trietilcitrato de acetilo (ATEC) y sebacato de dibutilo (DBS). Además se deben citar generalmente ésteres líquidos a temperatura ambiente, como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Preferentemente se emplean citratos y sebacatos.

La adición de plastificantes a la formulación se puede efectuar de modo conocido, directamente, en disolución acuosa o tras tratamiento térmico previo de la mezcla. También se pueden emplear mezclas de plastificantes.

#### Productos activos

35 Substancias farmacéuticas de uso común se pueden extraer de obras de consulta, como por ejemplo de la lista roja o del índice de Merck.

Substancias biológicamente activas:

Las sustancias farmacéuticas empleadas en el sentido de la invención están determinadas a aplicarse en el cuerpo humano o animal para

- 40 1. Curar, mitigar, prevenir o identificar enfermedades, dolencias, daños corporales o molestias patológicas.
2. Poder identificar la estructura, el estado o las funciones del cuerpo o de estados anímicos.
3. Substituir productos activos o líquidos corporales generados por el cuerpo humano o animal.
4. Rechazar, eliminar o neutralizar agentes patógenos, parásitos o sustancias exógenas.
5. Influir sobre la estructura, el estado o las funciones del cuerpo o estados anímicos.

45 La formulación según la invención es apropiada en principio para la administración de cualquier producto activo farmacéutico o sustancia biológicamente activa.

#### Clases de terapias

Estas sustancias activas desde el punto de vista farmacéutico pueden pertenecer a una o varias clases de productos activos, como inhibidores ACE, adrenérgicos, adrenocorticosteroides, agentes terapéuticos para el acné,

5 inhibidores de aldosa-reductasa, antagonistas de aldosterona, inhibidores de alfa-glucosidasa, antagonistas 1 alfa, agentes contra abuso del alcohol, aminoácidos, amebicidas, anabólicos, analépticos, aditivos anestésicos, anestésicos (no por inhalación), anestésicos (locales), analgésicos, andrógenos, agentes terapéuticos para angina, antagonistas, antialérgicos, antialérgicos como inhibidores de PDE, antialérgicos para el tratamiento de asma, otros

10 antialérgicos (por ejemplo antagonistas de leucotrieno, antianémicos, antiandrógenos, antianxiolíticos, antiartríticos, antiarrítmicos, arterioscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiidiuréticos, antidotos, antieméticos, antiepilépticos, antifibrinolíticos, antiepilepticos, antihelmínticos, antihistamínicos, antihipotensivos, antihipertensivos, antihipertónicos, antihipotónicos, anticoagulantes, antimicóticos, antiestrógenos, antiestrógenos (no esteroides), agentes antiparkinson, antiflogísticos, productos activos

15 antiproliferativos, productos activos antiprotozoos, antirreumáticos, antiesquistomicidas, antiespasmódicos, antirrombóticos, antitusivos, reguladores del apetito, agentes para arteriosclerosis, bacteriostáticos, betabloqueadores, bloqueadores de receptores beta, broncodilatadores, inhibidores de carboanhidrasa, quimioterapéuticos, coleréticos, colinérgicos, agonistas colinérgicos, inhibidores de colinesterasa, agentes para el tratamiento de colitis ulcerosa, inhibidores de ciclooxigenasa, diuréticos, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, inhibidores enzimáticos, inhibidores de enzimas, productos activos contra vómitos, fibrinolíticos, fungistáticos, gabapentina, agentes antigota, terapéuticos para glaucoma, glucocorticoides, glucocorticosteroides, hemostáticos, glucósidos cardíacos, antagonistas de histamina H2, hormonas y sus inhibidores, terapéuticos inmunológicos, cardiotónicos, coquidiostáticos, laxantes, reductores de lípidos, terapéuticos para estómago-intestino, terapéuticos de malaria, agentes antimigraña, microbiocidas, enfermedad de Crohn, inhibidores de metástasis, agentes

20 antimigraña, preparados minerales, productos activos que aumentan la motilidad, relajantes musculares, neurolépticos, productos activos para el tratamiento de estrógenos, osteoporosis, otológicos, agentes antiparkinson, fitofármacos, pitavastatina, inhibidores de bomba de protones, prostaglandina, productos activos para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna, productos activos para el tratamiento de prurito, productos activos para psoriasis, psicofármacos, capturadores de radicales, antagonistas de renina, terapéuticos de tiroides, productos activos para el

25 tratamiento de seborrea, productos activos contra el mareo, espasmolíticos, alfa- y beta-simpatomiméticos, tenatoprazol, inhibidores de agregación de trombocitos, inhibidores de tirosina-quinasa, tranquilizantes, ulcus terapéuticos, ulcus terapéuticos ulteriores, agentes para el tratamiento de urolitiasis, virustáticos, virustáticos, vitaminas, citoquinas, productos activos para la terapia combinada con citostáticos, citostáticos.

#### Productos activos

30 Son ejemplos de productos activos apropiados acarbosa, ácido acetilsalicílico, abacavir, aceclofenac, aclarubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefovirdipivoxil, adenosilmetionina, adrenalina y derivados de adrenalina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, alemtuzumab, almotriptán, alfcept, alopurinol, almotriptán, alosetrón, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, ácido 5-aminosalicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anagrelide, anakinra, anastrozol, andrógeno y derivados de andrógeno, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemether, atenolol, atorvastatina, atosibán, azatioprina, ácido

35 acelaico, derivados de ácido barbitúrico, balsalazide, basiliximab, beclometasina, beclapemina, bemiparina, benzodiazepinas, betahistidina, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, bosentán, botulinumtoxina, brimonidina, brinzolamida, budenosida, budipina, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropiona, butizina, calcitonina, antagonistas de calcio, sales de calcio, candesartán, capecitabina, captopril, carbamazepina, carifenacina, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefalosporina, cefditoren, cefprozil, cefuroxima, celecoxib, cepecitabina, cerivastatina, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodeoxicólico, choriogonadotropina, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobutinol, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cotrimoxazol, cumarina y derivados de cumarina, darbepoetina, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina,

40 daclizumab, dalfopristina, danaparoid, dapiprazol, darbepoetina, defepriprone, desipramina, desirudina, desloaratadina, desmopresina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, disoproxil, diazepam y derivados de diazepam, didanosina, dihidralazina, diltiazem, dimenhidrinato, dimetilsulfóxido, dimeticona, dipivoxil, dipyridamoi, dolasetrón, domperidona y derivados de domperidona, donepzil, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, diclofenaco, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogin alfa, dutasterid, ebastina, econazol, efavirenz, eletripán, emidastina, emtricitabina, enalapril, encephur, entacapona, enfurvirtida, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina y derivados de epoetina, eprosartán, eptifibatid, ertapenem, esomeprazol, estrógeno y derivados de estrógeno, etanercept, etenzamida, etinilestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etoposido, exemestano, ezetimib, famciclovir, famotidina, faropenandaloxato, felodipino, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluoruracilo, fluoxetina, flurbiprofeno,

45 flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsén, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptano, furosemda, ácido fusidínico, gadobenato, galantamina, gallopamil, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemfibrozil, gemopatrilo, gentamicina, gepirona, gestageno y derivados de gestageno, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glicipizida, glucagón, glucitol y derivados de glucitol, glucosamina y derivados de glucosamina, antibióticos glicosídicos, glutatión, glicerol y derivados de glicerol, hormona del hipotálamo, goserelina, grepafloxacina, inhibidor de girasa, guanetidina, inhibidor de girasa, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de urea como antidiabéticos orales, heparina y derivados de heparina, glucósidos cardíacos, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida y derivados de hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab,

50 ibuprofeno, idarubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipramina, imiquimod,

imidapril, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferona, irbesartán, irinotecán, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradina, yodo y derivados de yodo, hipérico, sales potásicas, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipina, lamotrigina, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, leminoprazol, lepirudina, lercanidipina, letepirim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodopropizina, levofloxacina, levometadona, licofelone, linezolida, lipinavir, ácido lipónico y derivados de ácido lipónico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartán, lumenfantrina, lutropina, sales de magnesio, antibióticos de macrólido, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, neramevina, neclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformina, metadona, metotrexato, metil-(5-amino-4-oxopentanoato), metilnaloxona, metilnaltrexona, metilfenidato, metilprednisolona, metixen, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradil, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, milnaciprán, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinilo, moexiprilo, montelukast, moroctocog, morfina y derivados de morfina, moxifloxacina, alcaloides de cornezuelo, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptán, narcotina, natamicina, nateglinida, nebulivol, nefazodona, nelfinavir, neostigmina, neramexán, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflumínico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, norfloxacina, novaminsulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, octeotride, olanzapina, olmesartán, olsalazina, oseltamivir, omapatrilat, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, orlistato, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatina, oxaprozina, oxcarbacepina, oxicodona, oxiconazol, oximetazolina, palivizumab, palonosetrón, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargasa, peg-interferona, pegfilgrastim, penciclovir, penicilina oral, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos peptídicos, perindopril, perfenazina, petidina, extractos vegetales, fenazona, feniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazina, fenserina, fenilbutazona, fenitoína, pimecrolimus, pimizida, pindolol, pioglitazona, piperazina, piroacetam, pirenzepina, piribedil, pirlindol, piroxicam, posaconazol, pramipexol, pramlintide, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados de ácido propiónico, propifenazona, prostaglandina, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, ramipril, ranitidina, rabeprazol, raloxifen, ranolazina, rasburicasa, reboxetina, repaclinida, reproterol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, riluzole, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimen, risatriptán, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, rotigotina, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rosuvastatina, rutósido y derivados de rutósido, sabadilla, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazol, hormona tiroidea, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterina, sotalol, ácido espaglúmico, esparfloxacina, espectinomicina, espiamicina, espirapril, espirolactona, estavudina, estreptomina, sucralfat, sufentanilo, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptán, cloruro de suxametonio, tacrin, tacrolimus, tadalafil, talidolol, talsaclidina, tamoxifeno, tamsulosina, 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, tezoseptano, teobromina, teofilina, derivados de teofilina, tiamazol, tiotepa, factores de crecimiento Thr., tiagabina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotropio, tioxelona, tirazetam, tiropiridina, trofiban, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapone, tolnaftat, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinil, triamcinolona y derivados de triamcinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trimetazidina, trimetoprim, trimipramina, tripeleminamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacina, troxerutina, tulobuterol, tripsina, tiramina, tirotricina, urapidilo, ácido ursodeoxicólico, ácido teofilin-ursodeoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafil, cloruro de vecuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, vitamina D y derivados de vitamina D, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantanol, ximelagatrán, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplón, zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrónico, zolmitriptán, zolpidem, zopiclona, Zotepina y similares.

#### Productos activos especialmente preferentes

- 50 Son grupos de productos activos preferentes analgésicos, antibióticos, antidiabéticos, anticuerpos, péptidos, proteínas, quimioterapéuticos, corticoides/corticosteroides, agentes antiinflamatorios, preparados enzimáticos, hormonas y sus inhibidores, hormonas tiroideas, agentes digestivos, laxantes, vitaminas, citostáticos, así como productos activos de otros grupos, que se aplican ventajosamente en tramos del intestino más profundos por motivos cinéticos.
- 55 Son ejemplos de productos activos especialmente preferentes mesalazina, sulfasalazina, 21-dihidrogenofosfato de betametasona, 21-acetato de hidrocortisona, ácido cromoglicínico, dexametasona, olsalazina-Na, budenosida, prednisona, nitrato de bismuto, goma Karaya, 21-hidrogenosuccinato de metilprednisolona, mirra, carbón café, extracto de flores de manzanilla, preparaciones de placenta humana.

60 Los más recientes productos activos se pueden extraer de la bibliografía o de bancos de datos farmacéuticos especializados, conocidos por el especialista:



5 balsalazida, adalimumab, alemtuzumab, basiliximab, daclizumab, ibritumomab, ifiximab, cetuximab, palivizumab, rituximab, trastuzumab, otros péptidos administrados oralmente (por ejemplo RDP 58), interleucina 6, interleucina 12, ilodecaquina (interleucina 10), tartrato de nicotina, conjugados 5-ASA (CPR 2015), anticuerpos monoclonales contra interleucina 12, dietildihidroxihoespermina (DEHOHO), dietilhoespermina (DEHOP), colecistoquinina (CCK) antagonista (CR 1795), fragmentos de 15 aminoácidos de un péptido de 40 kd de jugo gástrico (BPC 15), análogos de glucocorticoides (CBP 1011), natalizumab, infliximab (REMICADE) lisoglicoesfingolípido N-deacetilado (WILD 20), azelastina, tranilast, sudismase, tioato de fósforo, oligonucleótido antisentido (ISIS 2302), tazofelona ropivacaina, inhibidor de 5 lipoxigenasa (A 69412), sucralfato. En caso deseado, los productos activos se pueden emplear también en forma de sus sales de derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y en el caso de 10 productos activos quirales se pueden emplear tanto isómeros con actividad óptica, como también racematos o mezclas de diastereoisómeros. Los productos activos se pueden presentar igualmente como conjugados físicos o químicos (conjugados polímero-droga, por ejemplo complejos de producto activo péptido/proteína). En caso deseado, las composiciones según la invención pueden contener también dos o más productos activos farmacéuticos.

## 15 EJEMPLOS

Descripción de ensayo

Equipos

Aparato de lecho fluidizado Hüttlin Mycrolab

Tobera: tobera ternaria, diámetro de tobera: 0,8 mm

20 Procedimiento: pulverizador de fondo

Bomba de tubo flexible: Ismatec MCP

Revestimientos (coating)

Material

Pellets de teofilina (diámetro de partícula: 0,8 – 1,2 mm)

25 Contenido en producto activo: aproximadamente 93 %

Magnitud de carga: 200, o bien 800 g

Condiciones de revestimiento

Temperatura de entrada: 33 - 43°C

Temperatura de proceso: 25 - 31 °C

30 Presión de pulverización: 0,6 - 0,75 bar

Microclima: 0,4 - 0,5 bar

Tasa de pulverización: con 200g de magnitud de carga: aprox. 12 g/min/kg

con 800g de magnitud de carga: aprox. 5 g/min/kg

Toma de muestras en el caso de un 6 % y un 10 % de aplicación de polímero.

35 Polímeros

Tipo de polímero (I)

## ES 2 628 962 T3

Eudragit® FS 30 D (FS30 D):

Copolímero de acrilato de metilo metacrilato de metilo ácido metacrílico

Tipos de polímero (II)

Eudragit® NE 30 D (NE30 D):

- 5 Copolímero de acrilato de etilo metacrilato de metilo

Kollicoat® SR 30 D :

Acetato de polivinilo

Aquacoat® ECD:

Polímero de etilcelulosa

- 10 (Todos dispersiones acuosas al 30 %)

Plastificante: DBS = sebacato de dibutilo

Mezclas

Polímero	Proporción								Plastificante
	100	5	10	20	50	-	10	10	
Eudragit® FS 30 D	100	5	10	20	50	-	10	10	-
Eudragit® NE 30 D	-	95	90	80	50	100	-	-	-
Kollicoat® SR 30 D	-	-	-	-	-	-	90	-	-
Aquacoat® ECD	-	-	-	-	-	-	-	90	24% de DBS referido a polímero

Formulación

- 15 Ejemplos

Suspensión de pulverización para 800 g de pellets y un 15 % de cantidad de aplicación de polímero

## ES 2 628 962 T3

	Suspensión [g]	Producto sólido [g]	Proporción [%]
Mezcla de polímeros	400	120	93,4
Monoestearato de glicerina	6	6	4,7
Polysorbat 80	7,3	2,4	1,9
Agua VE	228,7	-	-
	642,0	128,4	100

Contenido en TS de la suspensión de pulverizado: 20,0 %

Producción de la suspensión de pulverizado

- 5 Se calientan agua VE y polisorbato 80 a 75°C bajo ligera agitación. Se añade el monoestearato de glicerina y se homogeneiza bajo agitación intensiva aproximadamente 30 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente se efectúa la adición de las dispersiones de polímero y del plastificante. En casos necesarios se evita una formación de coagulado en el mezclado de las dispersiones mediante compensación previa de los valores de pH.

Liberación de producto activo (tablas)

Ensayo de liberación según USP

- 10 El ensayo de liberación se efectúa según USP 28-NF23, capítulo general <711>, *Dissolution*, instalación 2 (paletas), método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General General Drug Release Standard", método B (100 rpm, 37 °C) con la siguiente modificación: los pellets revestidos se analizan en primer lugar durante 120 minutos en jugo gástrico sintético (USP) a pH 1,2 sobre resistencia a jugos gástricos, a continuación se retampona con tampón fosfato a pH 7,5, lo que corresponde a un medio intestinal sintético. La concentración de producto activo en el medio de ensayo se determinó mediante fotometría.
- 15

Después de 120 minutos no se debe haber liberado más de aproximadamente un 5 % de producto activo. Después de 180 minutos, correspondientemente a 60 minutos a pH 7,5, se pretende un grado de liberación de un 5 a un 95 %, preferentemente de un 10 a un 50 %.

- 20 Los resultados se reúnen en las tablas 1 a 3. El dato 6, 10 y 15 % indica respectivamente el peso seco del revestimiento, referido al peso de núcleo.

ES 2 628 962 T3

Tabla 1

Tiempo [min]	Liberación de producto activo [%]								
	NE 30 D			FS 30 D / NE 30 D 5:95			FS 30 D / NE 30 D 10:90		
	No según la invención			Según la invención			Según la invención		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,02	0,00	0,00	0,05	0,01	0,02	0,19	0,01	0,01
30	0,21	0,04	0,03	0,45	0,11	0,08	0,56	0,17	0,04
60	0,62	0,11	0,04	1,25	0,28	0,22	1,25	0,59	0,09
90	1,16	0,18	0,06	2,48	0,51	0,38	1,95	1,13	0,16
120	1,75	0,29	0,09	5,94	0,78	0,56	2,70	1,71	0,25
140	6,51	5,22	0,42	20,23	6,73	1,49	9,47	6,77	1,23
150	6,70	5,26	0,43	23,70	8,24	2,30	14,31	10,87	2,66
165	6,99	5,31	0,45	20,73	10,63	3,80	21,69	16,96	5,66
180	7,28	5,38	0,47	25,60	13,00	5,42	29,11	22,89	9,31
210	7,89	5,51	0,50	34,97	17,60	8,88	43,13	34,32	17,33
240	8,53	5,65	0,54	44,66	21,96	12,49	54,07	45,24	24,44
300	9,89	5,99	0,63	62,16	30,26	19,70	65,34	65,78	36,86
330	10,65	6,17	0,69	70,30	34,25	23,13	68,94	75,16	42,61

ES 2 628 962 T3

Tabla 2

Tiempo [min]	Liberación de producto activo [%]								
	FS 30 D / NE 30 D 20:80			FS 30 D / NE 30 D 50:50			FS 30 D		
	Según la invención			Según la invención			No según la invención		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,08	0,01	0,00
30	0,44	0,11	0,05	0,43	0,08	0,01	0,65	0,05	0,02
60	1,55	0,50	0,13	1,84	0,60	0,10	1,56	0,12	0,03
90	2,75	0,98	0,25	3,42	1,28	0,27	2,68	0,19	0,04
120	3,97	1,50	0,39	5,00	1,99	0,45	3,83	0,28	0,05
140	45,76	34,02	22,62	51,47	44,55	25,86	100,06	100,22	98,55
150	64,35	48,38	36,39	70,45	63,14	44,27	99,73	99,75	99,81
165	84,84	66,84	53,92	87,02	82,91	66,37	99,75	99,90	99,85
180	94,87	81,98	69,14	94,01	92,57	81,57	99,75	99,95	99,76
210	97,49	97,10	91,23	96,70	99,40	97,02	99,78	99,90	99,85
240	97,76	98,85	97,48	96,79	99,86	99,25	99,88	99,97	99,89
300	97,90	99,48	99,72	96,99	99,72	99,33	100,08	100,15	99,99
330	98,03	99,50	99,81	97,11	99,77	99,49	100,15	100,11	100,08

Tabla 3

Tiempo [min]	Liberación de producto activo [%]					
	FS 30 D / Kollicoat® SR 30 D 10:90			FS 30 D / Aquacoat® ECD 10:90		
	Según la invención			Según la invención		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
5	0,18	0,05	0,02	0,14	0,07	0,09
30	1,52	0,31	0,09	1,11	0,63	0,78
60	3,15	0,66	0,19	2,38	1,22	1,39
90	4,85	1,15	0,28	3,64	1,81	2,00
120	6,60	1,73	0,39	5,10	2,41	2,59
140	13,97	2,92	0,80	5,72	2,59	2,73
150	22,03	6,07	0,87	6,21	2,79	2,90
165	35,45	13,90	1,04	7,01	3,10	3,19
180	49,02	23,37	1,50	7,87	3,44	3,50
210	73,65	43,52	6,99	9,76	4,26	4,19
240	91,51	63,15	18,88	11,93	5,26	5,00
300	99,94	93,76	49,70	16,95	7,91	7,24
330	100,06	98,40	65,07	19,63	9,51	8,66

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Empleo de una mezcla constituida por un 2 a un 60 % en peso de uno o varios polímeros (I) con un 40 a un 98 % en peso de uno o varios polímeros (II),
- 5 siendo el polímero (I) un copolímero de (met)acrilato, que contiene un 90 a un 100 % en peso de unidades polimerizadas por vía radicalaria de un 66 a un 95 % en peso de ésteres de C<sub>1</sub>- a C<sub>4</sub>-alquilo del ácido acrílico o metacrílico, y un 5 a un 34 % de unidades de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico, y un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros polimerizables a modo de vinilo, y
- 10 siendo el polímero (II) un polímero vinílico diferente al polímero (I) o un polisacárido, o un derivado de un polisacárido, que contiene un 88 a un 100 % de unidades de monómero neutras y hasta un 12 % en peso de unidades de monómero polimerizadas con restos iónicos,
- siendo el polímero (II) un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trietilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), o una mezcla de los citados polímeros,
- 15 para la producción de una forma farmacéutica revestida, constituida por un núcleo que contiene producto activo y un revestimiento polímero constituido por la mezcla de polímeros (I) y (II), pudiéndose añadir a la mezcla de polímeros sustancias auxiliares habituales,
- 20 caracterizada por que la temperatura de transición vítrea del polímero (I) no asciende a más de 70°C, y se obtiene un perfil de liberación de producto activo, en el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.
- 2.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero (I) es un copolímero constituido por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico.
- 3.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero (I) es un copolímero, que se compone de
- 25 un 20 a un 34 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
- un 20 a un 69 % en peso de acrilato de metilo, y
- un 0 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y/o en caso dado
- un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo,
- con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero ascienda a lo sumo a 60°C.
- 30 4.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero (I) es un copolímero que se compone de
- un 20 a un 33 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
- un 5 a un 30 % en peso de acrilato de metilo, y
- un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y
- más de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de butilo, y
- 35 en caso dado
- un 0 a un 10 % en peso de otros monómeros copolimerizables a modo de vinilo, sumándose las fracciones de monómeros para dar un 100 % en peso,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero ascienda a 55 hasta 70°C.

- 5.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero (II) es un copolímero constituido por un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y un 60 a un 80 % en peso de metacrilato de metilo.
- 5 6.- Empleo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero (II) es un copolímero constituido por un 50-70 % en peso de metacrilato de metilo, un 20-40 % en peso de acrilato de etilo, y un 12-2 % en peso de etilmetacrilato-cloruro de trimetilamonio.
- 7.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el revestimiento polímero constituye un 2 a un 20 % en peso respecto al peso del núcleo que contiene producto activo.
- 10 8.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el producto activo, al valor de pH en el que el polímero (I) comienza a disolverse, en el ensayo de liberación según USP en 60 minutos, se libera en menos de un 50 %.
- 9.- Empleo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la forma farmacéutica revestida se presenta en forma de pellets, que están contenidos en una forma farmacéutica multiparticular, en especial en comprimidos, minicomprimidos, cápsulas, sobrecitos o zumos secos que contienen pellets.
- 15 10.- Forma farmacéutica constituida por un núcleo que contiene producto activo, que está recubierto con un revestimiento polímero, caracterizado por que el revestimiento mixto es una mezcla constituida por un 2 a un 60 % en peso de un polímero (I) con un 40 a un 98 % en peso de un polímero (II), pudiéndose añadir a la mezcla de polímeros sustancias auxiliares habituales desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada por que el polímero (I) es un copolímero constituido por un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico, y el polímero (II) es un polímero vinílico diferente al polímero (I), o un polisacárido, o un derivado de un polisacárido, que se compone en un 88 a un 100 % por unidades de monómero neutras, y puede contener hasta un 12 % en peso de unidades de monómero con restos iónicos, siendo el polímero (II) un copolímero constituido por metacrilato de metilo y acrilato de etilo, un copolímero constituido por metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trimetilamonio, acetato de polivinilo (PVAc), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC) o una mezcla de los citados polímeros, y se obtiene un perfil de liberación de producto activo con el que el producto activo, en comparación con una forma farmacéutica revestida únicamente con el polímero (I), se libera comenzando con el mismo valor de pH, pero de manera retardada.
- 20 25 11.- Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por que el polímero (II) es un copolímero constituido por un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y un 60 a un 80 % en peso de metacrilato de metilo.
- 30 12.- Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por que el polímero (II) es un copolímero constituido por un 50-70 % en peso de metacrilato de metilo, un 20-40 % en peso de acrilato de etilo y un 12-2 % en peso de etilmetacrilato-cloruro de trimetilamonio.
- 13.- Forma farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada por que el revestimiento de polímero constituye un 2 a un 20 % en peso respecto al peso del núcleo que contiene producto activo.
- 35 14.- Forma farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada por que el producto activo, al valor de pH al que el polímero (I) comienza a disolverse, en el ensayo de liberación según USP en 60 minutos, se libera en menos de un 50 %.
- 40 15.- Forma farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizada por que se presenta a modo de una forma farmacéutica multiparticular, en especial como comprimido, minicomprimido, cápsula, sobrecitos o zumo seco que contiene pellets.