

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 036**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

C08J 3/03 (2006.01)

C08J 3/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2009 PCT/EP2009/065244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11057676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2009 E 09756717 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2501368**

54 Título: **Un proceso de conversión de un copolímero de (met)acrilato sólido en una forma dispersa por medio de un agente dispersante**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 671 036 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

Un proceso de conversión de un copolímero de (met)acrilato sólido en una forma dispersa por medio de un agente dispersante

5 La presente invención se refiere a un proceso de conversión de un copolímero de (met)acrilato sólido en una forma dispersa por medio de un agente dispersante. La dispersión acuosa contiene un copolímero de (met)acrilato catiónico y un agente dispersante para facilitar la etapa de dispersión. La etapa de dispersión puede llevarse a cabo a una temperatura más baja.

Antecedentes técnicos

10 El documento US 4737357 describe un método de producción de una dispersión acuosa formadora de película y agente de recubrimiento para productos farmacéuticos que comprenden un copolímero de (met)acrilato que está compuesto de metacrilato de metilo polimerizado por radicales libres, acrilato de etilo y cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en el que la etapa de dispersión se lleva a cabo a temperaturas de 60 a 80 °C.

15 El documento EP-A 0 463 877 describe composiciones farmacéuticas con liberación de principio activo retardada que consisten en un núcleo con un principio activo farmacéutico como una película de recubrimiento de monocapa que comprende una sal repelente de agua y un copolímero de acrilato de etilo insoluble en agua, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. La sal repelente de agua puede ser, por ejemplo, estearato de Ca o estearato de Mg. Se obtienen representaciones de liberación sigmoide.

20 El documento EP-A 0 436 370 describe composiciones farmacéuticas con liberación de principio activo retardada que consisten en un núcleo con un principio activo farmacéutico y un ácido orgánico y una película de recubrimiento externa que ha sido aplicada por pulverización acuosa y es un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. En este caso, igualmente se obtienen representaciones de liberación sigmoide.

25 El documento WO 00/19984 describe una preparación farmacéutica que consiste en (a) un núcleo que comprende un principio activo, cuando corresponda un vehículo y aditivos farmacéuticos convencionales, y la sal de un ácido orgánico cuya proporción en el peso del núcleo asciende del 2,5 al 97,5 % en peso, y (b) una película de recubrimiento externa que consiste en uno o más copolímeros de (met)acrilato y, cuando corresponda, en excipientes farmacéuticos convencionales, donde del 40 al 100 % en peso de los copolímeros de (met)acrilato consisten en 93 al 98 % en peso de ésteres de alquilo C₁ a C₄ polimerizados por radicales libres de ácido acrílico o metacrílico y del 7 al 2 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo y pueden, cuando corresponda, estar presentes en una mezcla, con 1 al 60 % en peso de uno o más copolímeros de (met)acrilato adicionales que son diferentes de los primeros copolímeros de (met)acrilato mencionados y están compuestos del 85 al 100 % en peso de ésteres de alquilo C₁ a C₄ polimerizados por radicales libres de ácido acrílico o metacrílico y, cuando corresponda, hasta el 15 % en peso de monómeros de (met)acrilato adicionales con grupos básicos o grupo ácido en el radical alquilo. Particularmente, se usa un copolímero del 65 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo y 5 por ciento en peso de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS) o un copolímero del 60 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo y 10 por ciento en peso de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL).

40 La traducción automática de la publicación sin examinar KR1996-000227 (Reg. N.º KR0128855; solicitud N.º KR1994-014987) describe un proceso de preparación de formulación de pellas de liberación sostenida. Se recubren pellas de diltiazem con una dispersión acuosa preparada a partir de una dispersión de EUDRAGIT® RS 30D lista para uso y comercialmente disponible en la que se disuelven ácido esteárico, goma arábiga y laurilsulfato de sodio para dar la composición de recubrimiento final.

45 En el documento US 2008/0152595 A1 se describen métodos y composiciones para disuadir del abuso por vía oral de productos farmacéuticos administrados. Se usan composiciones secas que comprenden principios activos farmacéuticos como oxicodona, EUDRAGIT® RS en forma de polvo, plastificantes y emulsionantes para producir cápsulas de liberación controlada por compresión directa. Las composiciones de compresión directa están previstas para ingestión oral.

50 El documento WO 03/057199A1 describe adhesivo y aglutinantes para sistemas de tratamiento dérmicos o transdérmicos.

El documento WO 02/09675A1 describe una composición en partículas de eletriptán que muestra un patrón de liberación controlada sigmoide.

El documento EP 0352800A2 describe una dispersión polimérica acuosa de polímeros basados en celulósicos y acrílicos para preparar formas de dosificación farmacéuticas y formas de dosificación de las mismas.

55 El documento WO 01/68058 describe un producto farmacéutico multicapa para liberación en el colon.

Problema y solución

Respecto a las dispersiones que comprenden un copolímero de (met)acrilato que está compuesto de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, no se proporcionó método en los antecedentes técnicos que permitiera la preparación de dispersiones acuosas como agente de recubrimiento o agente de unión para preparaciones farmacéuticas orales o dérmicas a temperaturas más bajas. En su lugar, en el estado de la técnica, la preparación de dispersiones acuosas como agente de recubrimiento o agente de unión para preparaciones farmacéuticas orales o dérmicas, cuya dispersión está conteniendo dichos copolímeros de (met)acrilato catiónico, la preparación de dicha dispersión incluye una etapa de calentamiento a altas temperaturas de aproximadamente 60 a 85 °C que es cara e implica dispositivos complicados respectivos.

Además, hay un deseo de facilitar la preparación de dichas dispersiones acuosas.

Por tanto, el objeto de la presente invención era proporcionar un método de preparación de una dispersión como agente de recubrimiento o agente de unión para preparaciones farmacéuticas orales o dérmicas, cuya dispersión contuviera un copolímero de (met)acrilato catiónico en el que la etapa de dispersión pudiera llevarse a cabo a una temperatura más baja, concretamente el objeto era proporcionar un método que permitiera la preparación más rápida y más fácil de dichas dispersiones.

El problema técnico se resolvió por un proceso de conversión de un copolímero de (met)acrilato sólido en una forma dispersa preparando una dispersión acuosa que comprende los componentes

(a) un copolímero de (met)acrilato que está compuesto de metacrilato de metilo polimerizado por radicales libres, acrilato de etilo y una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, presente en forma sólida como un polvo o como un gránulo, donde

el copolímero de (met)acrilato está compuesto del 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y 7 al 2 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, preferentemente cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en el que los porcentajes en peso suman el 100 % o

el copolímero de (met)acrilato está compuesto del 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y más del 7 hasta el 12 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, preferentemente cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en el que los porcentajes en peso suman el 100 %,

(b) hasta el 50 % en peso calculado basándose en el copolímero de (met)acrilato (a) de un agente dispersante seleccionado de los grupos de

(b) i) plastificantes en combinación con emulsionantes y/o

(b) ii) seleccionados de uno o más de los grupos que consisten en

(b) ii - i) alcoholes grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

(b) ii - ii) sales solubles en agua de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

(b) ii - iii) ácidos monocarboxílicos sin sustituir que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

(b) ii - iv) ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18 átomos de carbono.

(c) agua

mezclando los componentes (a), (b) y (c) para dar una suspensión que se convierte en una dispersión acuosa durante la conversión del copolímero de (met)acrilato sólido en la forma dispersa,

donde el plastificante con respecto al componente (b) está seleccionado del grupo que consiste en citratos de alquilo, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, polietilenglicoles o mezclas de los mismos y

el emulsionante con respecto al componente (b) está seleccionado del grupo que consiste en sulfatos de alquilo graso, estearato de sacarosa, polisorbatos o mezclas de los mismos o de sales de sodio de sulfatos de alcohol graso, sulfosuccinatos, ésteres parciales de ácidos grasos de alcoholes polivalentes, ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitano, ésteres parciales de ácidos grasos de polihidroxietilensorbitano (mono-éster), éteres de alcoholes grasos y polihidroxietileno, ésteres de ácidos grasos y polihidroxietileno o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno,

caracterizado por que

el copolímero de (met)acrilato se convierte en la forma dispersa por medio de la presencia del agente dispersante a una temperatura inferior a 45 °C.

Una de las ventajas de la presente invención es que se proporcionan dispersiones listas para uso que no implican etapas caras de calentamiento para su preparación. El proceso según la invención es completamente diferente de los llamados procesos de evaporación de disolvente donde se emplean grandes cantidades de disolventes orgánicos para disolver cierto polímero primero antes de transferirlos a dispersiones acuosas después de eliminar el disolvente orgánico mediante evaporación.

Composición de la dispersión

La dispersión acuosa consiste en agua y sustancia seca (contenido de sólidos) que suman el 100 %. La sustancia seca de la dispersión acuosa puede consistir en al menos el 10, al menos el 20, al menos al menos el 30, al menos el 40, al menos el 50, al menos, al menos el 60, al menos el 70, al menos el 80, al menos el 90 % en peso de los componentes (a) y (b) y hasta el 90, hasta el 80, hasta el 70, hasta el 60, hasta el 40, hasta el 30, hasta el 20, hasta el 10 % en peso de principios activos farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos o además excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos que son diferentes de los componentes (a) y (b). Los componentes (a) y (b) y, si están presentes, los principios activos farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos o los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos adicionales que son diferentes de los componentes (a) y (b) suman el 100 % del contenido de sólidos de la dispersión acuosa. Lo más preferentemente, la sustancia seca de la dispersión acuosa puede consistir en el 100 % de los componentes (a) y (b).

El contenido de sólidos de la dispersión puede estar en el intervalo del 10 al 50, preferentemente 15 al 40, preferentemente 15 al 30 % en peso basado en el peso total de la dispersión. Así, el contenido de agua (c) puede ser del 90 al 50, preferentemente del 85 al 60, preferentemente del 85 al 70 % en peso basado en el peso total de la dispersión.

Componente (a)

El componente (a) es un copolímero de (met)acrilato que está compuesto de metacrilato de metilo polimerizado por radicales libres, acrilato de etilo y una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. Estos tipos de copolímeros pueden usarse para composiciones de recubrimiento de liberación sostenida o composiciones de matriz de liberación sostenida.

El componente (a) puede usarse en el proceso inventivo en forma sólida (seca) como un polvo, por ejemplo, con un tamaño de partícula promedio de 1 a 500 μm o como un gránulo con un tamaño de partícula promedio superior a 500 a 5000 μm para llegar a convertirse en la forma dispersa.

Además, el componente (a) es un copolímero de (met)acrilato compuesto del 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y 7 al 2 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, preferentemente cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (tipo EUDRAGIT® RS), en el que los porcentajes en peso suman el 100 %.

Un copolímero específicamente adecuado comprende 65 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 5 % en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS).

Además, el componente (a) es un copolímero de (met)acrilato compuesto por 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y más del 7 hasta el 12 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, preferentemente cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (tipo EUDRAGIT® RL), en el que los porcentajes en peso suman el 100 %.

Un copolímero específicamente adecuado comprende 65 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 10 % en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL).

Copolímeros de (met)acrilato apropiados se desvelan, por ejemplo, en el documento EPA 181 515 o la patente DE 1 617 751. Son polímeros que son solubles o hinchables independientemente del pH y son adecuados para recubrimientos de medicamentos. Un posible proceso de producción a mencionar es la polimerización en bloque en presencia de un iniciador que forma radicales libres y se disuelve en la mezcla de monómeros. El polímero puede asimismo producirse por medio de polimerización en bloque, en disolución o por precipitación.

El polímero (a) puede obtenerse de esta forma en forma de un polvo fino, que puede lograrse en el caso de la polimerización en bloque por trituración o molienda y en el caso de la polimerización en disolución y por precipitación, por ejemplo, secando por pulverización.

Temperaturas de transición vítrea

La temperatura de transición vítrea de dicho copolímero que comprende 65 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 5 % en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS) es aproximadamente 65 °C.

La temperatura de transición vítrea de dicho copolímero que comprende 60 % en peso de metacrilato de metilo, 30 % en peso de acrilato de etilo y 10 % en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL) es aproximadamente 70 °C.

5 La temperatura de transición vítrea puede determinarse como el valor medio en el intervalo de transición vítrea según DIN ISO 111357 a una velocidad de calentamiento de 20 K/min en el segundo ciclo térmico.

Por medio de la presente invención, la etapa de dispersión puede llevarse a cabo bastante por debajo de la transición vítrea de los copolímeros (a) preferentemente a una temperatura inferior 50 °C, más preferido inferior a 45 °C, adicionalmente preferido inferior a 35 °C, incluso más preferido inferior a 30 °C y lo más preferido a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 25 °C.

10 **Proceso para preparar el copolímero (a)**

15 La preparación del copolímero por polimerización por radicales libres de los monómeros como tales es muy conocida en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 704 207 y EP 0 704 208). El copolímero puede producirse por polimerización en emulsión en la fase acuosa en presencia de emulsionantes preferentemente aniónicos, por ejemplo según el procedimiento descrito en el documento DE-C 2 135 073. Se prefiere la producción por polimerización en bloque.

El copolímero puede producirse según los métodos usuales de polimerización por radicales en presencia de iniciadores que forman radicales libres y opcionalmente en presencia de reguladores con el fin de obtener un cierto peso molecular. El peso molecular promedio puede ser de 20.000 a 200.000 (g/mol). Preferentemente, el copolímero se produce por polimerización en bloque.

20 **Agente dispersante (b)**

El agente dispersante (b) puede seleccionarse de o bien

el grupo (b) i) plastificantes en combinación con emulsionantes o bien a partir de una combinación de miembros seleccionados del grupo (b) i) y del grupo (b) ii).

Función del agente dispersante (b)

25 La presencia del agente dispersante (b) en una cantidad de hasta el 50, hasta el 40, hasta el 20, preferentemente del 5 al 50 % en peso calculado basándose en el copolímero de (met)acrilato (a), es esencial para convertir el copolímero de (met)acrilato para que llegue a dispersarse en agua a temperaturas inferiores a 45 °C, adicionalmente preferido inferiores a 35 °C, incluso más preferido inferiores a 30 °C y lo más preferido a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 25 °C (temperatura ambiente).

30 Sin la presencia del agente dispersante (b), el copolímero de (met)acrilato seguirá, a temperaturas inferiores a 50 °C, en agua en forma de una suspensión y no llegará a dispersarse y así no podrá ser suficientemente procesado en agentes de recubrimiento y de unión.

35 Dispersado significa que el copolímero de (met)acrilato sólido original (a) que está después del primer contacto con el agua simplemente suspenso en el agua llega a distribuirse más o menos uniformemente a al menos el 90, preferentemente al menos el 99 %, dando partículas de polímero de forma esférica con tamaños de partícula promedio en el intervalo de 50 - 1000 nm, preferentemente en el intervalo de 100 - 500 nm. Lo más preferido, el componente de copolímero de (met)acrilato (a) llega a dispersarse más o menos completamente al 100 % o casi al 100 %.

40 Preferentemente, el proceso de dispersión se respalda agitando. Preferentemente, la suspensión se agita para respaldar la distribución de los componentes (a) y (b) y opcionalmente excipientes adicionales en el agua. La agitación puede realizarse usando un simple agitador o un dispersador que aplica altas fuerzas de cizallamiento. Los tiempos de agitación pueden estar en el intervalo de hasta 18 horas (durante la noche), hasta 12, hasta 8, hasta 4 o hasta 2 horas. Normalmente, una dispersión acuosa que comprende el componente de copolímero de (met)acrilato (a) en forma completamente dispersa ya puede obtenerse en el plazo de 30 minutos a dos horas.

45 Los componentes (a) y (b) pueden añadirse al agua (c) en cualquier orden, como composición lista para usar mezclada seca o como componentes individuales juntos o uno después del otro.

Componente (b) i) plastificantes en combinación con emulsionantes

50 El proceso puede llevarse a cabo en presencia de plastificantes en combinación con emulsionantes. Preferentemente, el contenido del plastificante puede estar en el intervalo de 1 al 50, preferentemente en el intervalo del 5 al 40, en el intervalo de 10 al 30 % en peso basado en el peso de copolímero de (met)acrilato (a). El contenido del emulsionante puede estar en el intervalo del 1 al 30, preferentemente en el intervalo del 5 al 25 % en peso basado en el peso de copolímero de (met)acrilato (a).

El componente (b) i) puede usarse solo o en combinación con el componente b ii).

Plastificantes

5 Los plastificantes pueden influir en la funcionalidad de la capa de polímero, dependiendo del tipo (lipófilo o hidrófilo) y la cantidad añadida. Los plastificantes logran mediante interacción física con los polímeros una reducción en la temperatura de transición vítrea y promueven la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Sustancias adecuadas normalmente pueden tener un peso molecular de entre 100 y 20.000 g/mol y comprender uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo, grupos hidroxilo, éster o amino.

10 Ejemplos de plastificantes adecuados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12.000. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC) y sebacato de dibutilo (DBS). Debe hacerse mención además de ésteres que son normalmente líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferentemente ésteres de ácido cítrico y ácido sebácico.

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

Emulsionantes

20 Emulsionantes preferidos con respecto al componente (b) son emulsionantes no iónicos o aniónicos. Adicionalmente preferidos, los emulsionantes con respecto al componente (b) pueden seleccionarse del grupo que consiste en sulfatos de alquilo graso, preferentemente laurilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio, estearato de sacarosa, polisorbatos, especialmente polisorbato 80 (Tween® 80) o mezclas de los mismos.

Emulsionantes aniónicos

Ejemplos de emulsionantes aniónicos adecuados son

sales de sodio de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo laurilsulfato de sodio o cetilestearilsulfato de sodio,

sulfosuccinatos, por ejemplo, dioctilsulfosuccinato de sodio,

25 Emulsionantes no iónicos

Ejemplos de emulsionantes no iónicos adecuados son ésteres parciales de ácidos grasos de alcoholes polivalentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina,

ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitano, por ejemplo, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano,

30 ésteres parciales de ácidos grasos de polihidroxietilensorbitano (mono-éster), por ejemplo, polietilenglicol (20) - monolaurato de sorbitano, polietilenglicol (20) - monoestearato de sorbitano, polietilenglicol (20) - monooleato de sorbitano,

éteres de alcoholes grasos y polihidroxietileno, por ejemplo, polihidroxietileno-cetilestearil éter (=Cetomacrogol), polihidroxietileno (4)-lauril éter, polihidroxietileno (23)-lauril éter,

35 ésteres de ácidos grasos y polihidroxietileno, por ejemplo, estearato de polihidroxietileno (8), estearato de polihidroxietileno (40), estearato de polihidroxietileno (100),

copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, condensados de polihidroxietileno y polihidroxipropileno.

Componente (b) ii)

40 El componente (b) ii) puede usarse solo o en combinación con el componente (b) i).

Farmacéuticamente aceptable significa que las sustancias del componente (b) ii) empleadas deben ser toxicológicamente aceptables y utilizables en particular en medicamentos, nutracéuticos o cosmeceúticos sin un riesgo para los pacientes o clientes.

45 Los componentes b ii) pueden dividirse en las realizaciones adicionales de los (sub)componentes (b) ii - i), (b) ii - ii), (b) ii - iii) y (b) ii - iv).

Componentes (b) ii- i) a iv)

El proceso según la invención puede caracterizarse además por que el agente dispersante (b) ii) está seleccionado de uno o más de los grupos que consisten en

- (b) ii - i) alcoholes grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono,
- 5 (b) ii - ii) sales solubles en agua de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono,
- (b) ii - iii) ácidos monocarboxílicos sin sustituir que tienen 6 a 18 átomos de carbono,
- (b) ii - iv) ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18 átomos de carbono.

Componente (b) ii - i) alcoholes grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono

- 10 Los componentes (b) ii-i) son uno o más alcoholes grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, los alcoholes grasos que tienen 6 a 16 átomos de carbono están seleccionados del grupo que consiste en hexanol, octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol o hexadecanol o mezclas de los mismos, preferentemente octanol. Preferentemente, el contenido del alcohol graso está en el intervalo del 1 al 50, 5 - 40, 8 - 30 % en peso basado en el peso del copolímero (a).

15

Componente (b) ii - ii) sales solubles en agua de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono

El componente (b) ii - ii) son una o más sales solubles en agua de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono o mezclas de los mismos.

- 20 En una realización particularmente preferida de la presente invención, la sal con respecto al componente (b) ii - ii) es una sal de un ácido monocarboxílico (ácido graso) saturado, preferentemente sin ramificar, preferentemente sin sustituir, que tiene 6 a 18, preferentemente 8 a 18 o 10 a 16 átomos de carbono.

Sales solubles en agua preferidas de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono con respecto al componente (b) pueden ser una sal de un ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido eleosteárico y ácido araquidónico o mezclas de los mismos. Se prefieren sales de metales alcalinos o sales de amonio. Incluso son más preferidas las sales de sodio o de potasio. Las más preferidas son las sales de ácido caprínico o ácido esteárico o mezclas de los mismos. Preferentemente, el contenido de la sal de un ácido carboxílico está en el intervalo del 0,1 al 20, preferentemente 1 al 10 % en porcentaje en peso basado en el peso del copolímero (a).

25

30

Componente (b) ii - iii) ácidos monocarboxílicos sin sustituir que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

Los componentes (b) ii - iii) son uno o más ácidos monocarboxílicos sin sustituir que tienen 6 a 18, preferentemente 6 a 14 átomos de carbono, o mezclas de los mismos. Sin sustituir significa no sustituidos en el sentido de que no hay grupos funcionales presentes dentro de la molécula, excepto el grupo carboxilo.

- 35 Los ácidos monocarboxílicos sin sustituir preferidos que tienen 6 a 14 átomos de carbono están saturados. Los ácidos monocarboxílicos sin sustituir preferidos que tienen 6 a 14 átomos de carbono están sin ramificar.

En otra realización preferida, el ácido carboxílico saturado o insaturado que tiene 6 a 14 átomos de carbono está seleccionado del grupo que consiste en ácido caproico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido mirístico, preferentemente ácido caprínico. Preferentemente, el contenido del ácido carboxílico está en el intervalo del 1 al 50, preferentemente 5 - 30 % en porcentaje en peso basado en el peso del copolímero (a).

40

Componente (b) ii - iv) ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18 átomos de carbono

Los componentes (b) ii - iv) son uno o más ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18, preferentemente 6 a 14 átomos de carbono o mezclas de los mismos.

- 45 Ácidos hidroxicarboxílicos preferidos que tienen 6 a 18 átomos de carbono son, por ejemplo, ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) y ácido ricinoleico ($C_{18}H_{34}O_3$).

Ejemplos adicionales de ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18 átomos de carbono son dihidroxietilglicina (bicina), 3-hidroxi-4-trimetilamonio-butanoato (carnitina), ácido cítrico, ciclobutanol, ácido 3-deshidroquinico, ácido 2,3-dihidroxi-3-metilpentanoico, ácido 2,3-dihidroxi-benzoico, ácido 2,3-dihidroxi-mendélico, ácido 5-hidroxisalicílico (ácido gentísico), ácido homocítrico, ácido isocítrico, ácido isosacarínico, ácido mandélico, ácido mevalónico, monatina, ácido pantoico, ácido prefénico, ácido salicílico o ácido shikímico.

50

Preferentemente, el contenido del ácido hidroxicarboxílico está en el intervalo del 1 al 50, preferentemente 5 - 30 % en porcentaje en peso basado en el peso del copolímero (a).

Uso de los componentes (b) ii) en combinación con un plastificante

5 En una realización preferida, el proceso según la invención puede llevarse a cabo usando uno o más de los componentes b ii) en combinación con un plastificante. En este caso no necesita estar presente emulsionante. Preferentemente, el contenido del plastificante puede estar en el intervalo del 1 al 50, preferentemente en el intervalo del 5 al 40, en el intervalo del 10 al 30 % en peso basado en el peso del copolímero de (met)acrilato (a).

Agua (c)

10 Las dispersiones acuosas descritas en el presente documento pueden contener 50 - 90 %, hasta el 50 %, hasta el 60 %, hasta el 70 %, hasta el 80 % o hasta el 90 % en peso de agua, preferentemente agua desmineralizada. El agua y los sólidos normalmente suman el 100 %, por lo que los componentes (b) o excipientes adicionales que están presentes y se procesan en forma líquida pueden calcularse en el presente documento simplificados como sólidos. Agua debe significar al menos el 95, al menos el 97, al menos el 98, al menos el 99 % o el 100 % de agua pura. El
15 agua puede contener, sin ser crucial para la presente invención, hasta el 5, hasta el 3, hasta el 2 o hasta el 1 % de disolventes orgánicos como etanol, acetona o isopropanol, por ejemplo, con el fin de estabilización contra el crecimiento microbiano o para reducir la tensión superficial de la dispersión. Sin embargo, lo más preferido es que no estén presentes disolventes orgánicos en absoluto.

Procesamiento adicional

20 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de producción de formas farmacéuticas, en el que el método anterior según la presente invención va seguido de etapas de fabricación en las que la dispersión acuosa se usa en procesos farmacéuticamente habituales tales como procesos de propagación o pulverización y obtención de la forma farmacéutica.

Se encuentran detalles en libros de texto habituales, por ejemplo:

25 Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Deerfield Beach/Florida - Basel.

Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), especialmente los Capítulos 15 y 16, pp. 626-642.

Gennaro, A.R. (editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, pp. 1567-1573.

30 List, P.H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Composición lista para uso

La invención también se refiere a una composición "lista para uso" que comprende una mezcla seca de los componentes (a) y (b).

35 Las composiciones listas para uso según la invención son diferentes de las composiciones de compresión directa, por ejemplo, en forma de comprimidos de matriz o subunidades de cápsula que pretenden usarse directamente para ingestión oral y que no pretenden ser adicionalmente procesadas en forma de una dispersión acuosa que va a usarse para crear composiciones de recubrimiento o de unión. Así, las composiciones de compresión directa para ingestión oral directa tal como se describen en, por ejemplo, la referencia citada el documento US 2008/0152595 A1 pueden ser expresivamente excluidas de las composiciones listas para uso según la presente invención.

40 Normalmente, la composición lista para uso puede estar en forma de un polvo, por ejemplo, con un tamaño de partícula promedio de 1 a 500 μm o un gránulo con un tamaño de partícula promedio superior a 500 a 5000 μm .

45 Una mezcla seca debe entenderse en el sentido de que al menos el componente (a) está presente en forma sólida. El componente (b) puede estar presente en forma sólido o líquida. Si el componente (b) está presente en forma líquida, será absorbida por el componente seco (a) de manera que en cualquier caso la mezcla de los componentes (a) y (b) producirá una mezcla seca. Los compuestos pueden combinarse en una forma sólida y posteriormente secarse o pueden combinarse en una forma fundida, por ejemplo por extrusión del fundido.

50 La composición "lista para uso" puede contener al menos el 20, al menos el 30, al menos el 40, al menos el 50, al menos el 60, al menos el 70, al menos el 80, al menos el 90, al menos el 95 o el 100 % en peso de los componentes (a) y (b). La relación del componente (b) con respecto al componente (a) en peso puede ser de 1 : 2 a 1 : 20, preferentemente de 1 : 2 a 1 : 5.

Opcionalmente, la composición "lista para uso" puede comprender además excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a) y (b), por ejemplo, pigmentos o aromas. Normalmente, la composición "lista para uso" puede comprender o consistir en al menos el 30, al menos el 50, al menos el 70, preferentemente al menos el 90 % en peso de los componentes (a) y (b) y no más del 70, no más del 50, no más del 30, no más del 10 % en peso de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a) y (b).

Cuando la composición "lista para uso" se mezcla con agua a una temperatura inferior a 50 °C, preferentemente inferior a 45 °C, más preferido inferior a 35 °C, más preferido inferior a 30 °C y lo más preferido a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 25 °C, primero da una suspensión que después llega a ser una dispersión acuosa que comprende al menos el copolímero de (met)acrilato en forma dispersa.

Preferentemente, la suspensión se agita para respaldar la distribución de los componentes (a) y (b) y opcionalmente excipientes adicionales en el agua. Normalmente, una dispersión acuosa que comprende el componente de copolímero de (met)acrilato (a) en forma completamente dispersa puede obtenerse ya en el plazo de 30 minutos a dos horas.

15 **Uso**

La presente invención también proporciona el uso de una dispersión acuosa que se origina a partir del proceso inventivo según como se describe en el presente documento o que se origina a partir de la composición lista para uso inventiva como se describe en el presente documento como agente de recubrimiento o agente de unión para preparaciones farmacéuticas, nutracéuticas o cosmeceúticas orales o dérmicas. Procesos de aplicación típicos pueden ser granulación en húmedo, recubrimiento por pulverización, recubrimiento de polvo, colada, recubrimiento con rodillo, recubrimiento con cuchilla o laminación.

Excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosmeceúticos

Las dispersiones acuosas descritas en el presente documento se caracterizan además por que pueden contener hasta el 90, hasta el 80, hasta el 70, hasta el 60, hasta el 40, hasta el 30, hasta el 20, hasta el 10 % en peso, basado en el contenido total de sólidos, respectivamente, del peso seco de la dispersión acuosa, de excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b). Sin embargo las composiciones según la invención también pueden contener cualquier o esencialmente cualquier excipiente farmacéutico, nutracéutico o cosmético. Así, las composiciones pueden consistir esencialmente o consistir en 100 % de los componentes (a) y (b).

El término excipiente farmacéutico, nutracéutico o cosmeceútico es muy conocido para el experto. Tales excipientes son habituales en la farmacia, pero también en el campo de los nutracéuticos o cosméticos, ocasionalmente también se denominan aditivos habituales. Por supuesto, siempre es necesario que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y utilizables en particular en alimentos o en medicamentos sin un riesgo para los clientes o pacientes.

Aunque los requisitos son normalmente más altos en el campo farmacéutico, hay un amplio solapamiento de excipientes usados para fines farmacéuticos y aquellos usados para fines nutracéuticos. Normalmente, todos los excipientes farmacéuticos pueden usarse para fines nutracéuticos y se permite que al menos un gran número de excipientes nutracéuticos sean usados para fines farmacéuticos también. Los excipientes pueden ser añadidos a la formulación de la invención, preferentemente durante la mezcla de la producción de polvos de los gránulos, para el recubrimiento o unión de principios activos, recubrimiento de sólidos o parches o dispersión de semisólidos.

Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), (b) y (c) pueden estar contenidos por motivos prácticos, por ejemplo, para evitar la pegajosidad o para añadir un color. Sin embargo, estos excipientes normalmente no contribuyen o muestran ningún efecto o casi ningún efecto sobre la propia invención como se reivindica aquí.

Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a) y (b) no contribuyen a la invención en un estrecho sentido que se basa en la interacción de los componentes (a) y (b). Deben evitarse y pueden ser excluidos los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos que son diferentes de los componentes (a), y (b) y que pueden tener un efecto adverso esencial sobre los principales efectos beneficiosos de la presente invención, por ejemplo el tiempo de preparación o sobre la viscosidad de la dispersión.

Los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos típicos que son diferentes de los componentes (a) y (b) son conocidos para aquellos expertos en la materia. Ejemplos son antioxidantes, abrillantadores, aromatizantes, adyuvantes de flujo, por ejemplo silicatos como sílice pirogénica o precipitada, fragancias, deslizantes (agentes de liberación), agentes promotores de la penetración, pigmentos, polímeros, agentes formadores de poros o estabilizadores. Pueden usarse como adyuvante de procesamiento y están previstos para garantizar un proceso de preparación fiable y reproducible, además de buena estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, o logran propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Se añaden a las formulaciones de polímero antes del

procesamiento y pueden influir en la permeabilidad de los recubrimientos. Esta propiedad puede usarse si fuera necesario como parámetro de control adicional.

5 Por supuesto, siempre es necesario que todos los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos empleados sean toxicológicamente aceptables y utilizables en particular en medicamentos, nutracéuticos o cosmeceúticos sin un riesgo para los pacientes o clientes.

Las cantidades empleadas y el uso de los excipientes farmacéuticos, nutracéuticos o cosméticos son conocidos para el experto. Se añaden a las preparaciones de polímero antes del procesamiento y pueden influir en la permeabilidad de los recubrimientos o matrices, siendo posibles utilizarlos cuando corresponda como parámetro de control adicional.

10 **Agentes de liberación:**

15 Los agentes de liberación normalmente tienen propiedades lipófilas y normalmente se añaden a las suspensiones de pulverización. Previenen la aglomeración de los núcleos durante el recubrimiento de película. Preferentemente se emplean talco, estearato de Mg o estearato de Ca, sílice molida o caolín. Las cantidades usuales empleadas de agente de liberación están entre el 0,5 y el 100 % en peso basado en el peso seco del copolímero de (met)acrilato (a).

Pigmentos:

20 Pigmentos compatibles con el agente de recubrimiento son en particular aquellos pigmentos que, si se añaden directamente a la dispersión de copolímero de (met)acrilato, por ejemplo agitando, en las cantidades usuales usadas de, por ejemplo, 20 al 200 % en peso basado en el peso seco del copolímero de (met)acrilato (a), no conducen a desestabilización de la dispersión, coagulación, a signos de falta de homogeneidad o efectos similarmente no deseados. Los pigmentos que van a usarse son además, por supuesto, no tóxicos y adecuados para fines farmacéuticos. Con referencia a esto véase, por tanto, por ejemplo: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980.

25 Los pigmentos pueden ser, por ejemplo, pigmentos de alúmina. Ejemplos adicionales de pigmentos son naranja-amarillo, laca de rojo de cochinilla, pigmentos coloreados basados en alúmina o colorantes azoicos, colorantes de ácido sulfónico, naranja-amarillo S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), carmín de índigo (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), amarillo de quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Red 2), verde brillante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

35 Los números E indicados para los pigmentos se refieren a una numeración de UE. Con referencia a esto, véase también "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980. Los números FD&C se refieren a la autorización en alimentos, fármacos y cosméticos por la Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense (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 Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

Polímeros

40 Como excipientes adicionales, pueden estar contenidos polímeros diferentes del copolímero de (met)acrilato (a) o de posibles componentes poliméricos (b) en la dispersión acuosa. Sin embargo, esto se indica solo para concentraciones que no afectan o perturban esencialmente las funciones básicas o el carácter básico de la dispersión acuosa que es principalmente causado y determinado por la presencia del copolímero de (met)acrilato (a). Así, si están presentes polímeros adicionales, sus concentraciones son normalmente más bajas que las del copolímero de (met)acrilato (a). Preferentemente, no más del 90 %, no más del 50 %, no más del 25 %, no más del 10 %, no más del 5 % en peso de tales polímeros adicionales están contenidos en relación con el copolímero de (met)acrilato (a). Lo más preferido, no están contenidos polímeros adicionales.

Ejemplos de polímeros solubles en agua pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o poli(alcohol vinílico).

50 Ejemplos de materiales poliméricos aniónicos pueden seleccionarse de los grupos que consisten en polimetacrilatos, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), acetato-trimelitato de celulosa o Shellac.

Procesos de producción de una forma farmacéutica (pellas)

La forma farmacéutica puede producirse de un modo en sí conocido por medio de procesos farmacéuticos usuales tales como compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, extrusión y posterior redondeo, granulación en húmedo o seco o peletización directa (por ejemplo, en placas) o uniendo polvos (estratificación de polvo) sobre perlas o núcleos libres de principio activo (perlas) o partículas que contienen principio activo, por medio de procesos de pulverización o granulación en lecho fluidizado. La aplicación en forma de un recubrimiento puede tener lugar por medio de procesos conocidos y usuales tales como, por ejemplo, aplicación por pulverización de disoluciones de polímero o dispersiones de polímero.

Nutracéuticos

Los nutraceuticos pueden definirse como extractos de alimentos reivindicados por tener efectos medicos sobre la salud humana. El nutraceutico está normalmente contenido en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de nutraceuticos son resveratrol de productos de uva como antioxidante, productos de fibra dietética soluble, tales como cáscara de semilla de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como un conservante para prevenir el cáncer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutraceuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas. Algunas veces, la expresión neutraceuticos se usa como sinónimo de nutraceuticos.

Cosmecéuticos

El término "cosmecéuticos" se usa para productos cosméticos que son reivindicados, principalmente por aquellos dentro de la industria cosmética, por tener beneficios de tipo fármaco. Ejemplos de productos normalmente marcados como cosmecéuticos incluyen cremas antienvjecimiento e hidratantes. La palabra es una combinación de las palabras "cosmético" y "farmacéutico".

Los cosmecéuticos pueden contener principios activos tales como vitaminas, productos fitoquímicos, enzimas, antioxidantes y aceites esenciales. Sin embargo, estos componentes pueden no necesariamente ser eficaces, y si son eficaces, los cosmecéuticos pueden no tener el (los) principio(s) activo(s) en una formulación eficaz o una concentración eficaz.

Una distinción importante se basa en el método de administración. La etiqueta "cosmecéutico" se aplica solo a productos aplicados por vía tópica, tales como cremas, lociones y pomadas. Productos que son similares en beneficios percibidos, pero ingeridos por vía oral, son conocidos como nutricosméticos.

Principios activos farmacéuticos, nutraceuticos o cosmecéuticos

La dispersión acuosa o la composición lista para uso pueden usarse como un agente de recubrimiento y de unión en combinación con todos los tipos de principios activos farmacéuticos, nutraceuticos o cosmecéuticos. Principios farmacéuticamente, nutraceuticamente o cosméticamente activos tienen en común que son principios activos que tienen un efecto positivo sobre la salud de un organismo, por ejemplo, la salud humana. También tienen en común que sus formulaciones son frecuentemente iguales o muy similares. Frecuentemente también se usan los mismos tipos de excipientes o aditivos en combinación con estos tipos de principios activos. Se usan principios farmacéuticamente activos para curar enfermedades y para afectar la salud de un organismo positivamente, por ejemplo, la salud humana más o menos directamente. Los principios activos nutraceuticos se usan para complementar la nutrición y así respaldar la salud de un organismo, por ejemplo, la salud humana o animal indirectamente. Los principios cosméticamente activos se indican para respaldar la salud humana indirectamente, por ejemplo, equilibrando el contenido de agua de la piel humana.

Ejemplos

La presente invención se explicará además en más detalle por los siguientes ejemplos, que son entendidos no para limitar el alcance de la invención de modo alguno.

45 Ejemplo comparativo 1: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en 237,2 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadió 1,0 g de caprilato de sodio y 8,4 g de sebacato de dibutilo. Después de 4,5 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

50 Ejemplo comparativo 2: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RS en

138,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

4,5 g de sebacato de dibutilo.

Después de 24 horas se obtiene una suspensión de baja viscosidad con aglomerados de polímero. La suspensión obtenida no forma una película homogénea clara, que indica falta de funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

5 **Ejemplo comparativo 3:** Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

138,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

4,5 g de sebacato de dibutilo.

10 Después de 24 horas se obtiene una suspensión de baja viscosidad con aglomerados de polímero. La suspensión obtenida no forma una película homogénea clara, que indica falta de funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 4: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

Se disolvieron 15,0 g de Polisorbato 80 en

15 580,0 g de agua desmineralizada durante la agitación y

se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y posteriormente se añadieron 30,0 g de citrato de trietilo y adicionalmente se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional.

20 Como agitador se aplica un Ultra Turrax, nivel 1-2. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 2-3 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película muy flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 5: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

Se disolvieron 20,0 g de Polisorbato 80 en

25 680,0 g de agua desmineralizada durante la agitación y

se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y posteriormente se añadieron 50,0 g de citrato de trietilo y adicionalmente se agitó a 30 °C durante 1 hora adicional.

Como agitador se aplica un Ultra Turrax, nivel 1-2. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión forma una película adhesiva muy flexible clara cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 6: Dispersión de EUDRAGIT® RL: En

30 85,0 g de agua desmineralizada

se disolvieron 3,0 g de Tween® 80 y 6,0 g de citrato de trietilo,

se añadieron lentamente 30,0 g de EUDRAGIT® RL 100 (tamaño de partícula 10 µm)

y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente.

35 Después de haberse añadido el polímero completamente, la viscosidad aumentó fuertemente. Después de 1,5 horas la viscosidad empieza a reducirse. Después de 4 horas se obtiene una dispersión opaca que tiene baja viscosidad. La dispersión forma una película clara y flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 7: Dispersión de EUDRAGIT® RS: En

58,0 g de agua desmineralizada

se disolvieron 4,5 g de Tween® 80 y 7,5 g de citrato de trietilo,

40 se añadieron lentamente 30,0 g de EUDRAGIT® RS 100 (tamaño de partícula 10 µm)

y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente.

Después de haberse añadido el polímero completamente, la viscosidad aumentó fuertemente. Se añadieron a la mezcla 1,25 g de ketoprofeno y se agitó con una espátula durante 10 min, sin embargo la viscosidad sigue alta. La

mezcla se diluye al 35 % en peso seco con el fin de ser capaces de producir una película. Después de 1,5 horas de agitación con la espátula la viscosidad empieza a reducirse. Después de 4 horas se obtiene una dispersión opaca que tiene viscosidad media. La dispersión forma una película adhesiva pegajosa, clara y muy flexible cuando se seca a temperatura ambiente

5 **Ejemplo 8:** Dispersión de EUDRAGIT® RL: En

154,2 g de agua desmineralizada

se mezclaron 7,5 g de Polisorbato 80 y 15,0 g de TEC y se añadieron

50,0 g de EUDRAGIT® RL PO. Después de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente se obtiene una dispersión opaca que tiene baja viscosidad.

10 La dispersión forma una película clara, brillante y muy flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 9: Dispersión de EUDRAGIT® RL: En

165,4 g de agua desmineralizada

se mezclaron 2,31 g de Tween® 80 y 4,62 g de citrato de trietilo durante 2 minutos y se añadieron lentamente 23,07 g de EUDRAGIT® RL (tamaño de partícula 10 µm) y se agitó adicionalmente a una temperatura de 25 a inferior a 50 °C.

15 Una vez la mezcla había alcanzaron una temperatura de 30 °C, la viscosidad aumentó fuertemente. Después de 15 minutos no pudieron detectarse partículas de polímero bajo el microscopio. Después de 10 minutos adicionales, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que forma una película clara, flexible y brillante cuando se seca a temperatura ambiente.

20 **Ejemplo 10:** Dispersión de EUDRAGIT® RS que forma una película adhesiva: En

84,5 g de agua desmineralizada

se agitaron 2,14 g de Polisorbato 80 y

4,29 g de citrato de trietilo durante 2 min en un agitador magnético, luego se añadieron 8,57 g de EUDRAGIT® RS, y se agitó adicionalmente. Después de agitar durante

25 24 horas a temperatura ambiente se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que forma una película clara pegajosa cuando se seca a temperatura ambiente.

Esta película adhesiva no puede desprenderse de una placa de vidrio recubierta con Teflon®.

Ejemplo comparativo 11: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

30 132,1 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 18,0 g de Polisorbato 80 33,33 % y 9,0 g de citrato de trietilo.

Después de 2 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, muy flexible, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

35 **Ejemplo comparativo 12:** Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL polvo en

230,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 15,0 g de Polisorbato 80 33,33 % y 5,0 g de citrato de trietilo.

40 Después de 2 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 13: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de gránulos de EUDRAGIT® RL 100 en

230,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 15,0 g de Polisorbato 80 33,33 % y 5,0 g de citrato de trietilo.

Después de 3 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 14: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se mezclaron 10,0 g de Polisorbato 80

5 10,0 g de citrato de trietilo durante 5 min en

480,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RL.

Después de 2 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión que forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

10 A esta dispersión se añadió una mezcla de

12 g de HPMC,

18,0 g de estearato de Mg y

15 120,0 g de agua desmineralizada y se agitó durante 2 horas. La suspensión de HPMC-estearato de Mg se vertió durante la agitación a la dispersión de RL y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Entonces se liofilizó la dispersión-suspensión.

Se redispersaron 40,0 g de producto liofilizado en 160 g de agua desm. por agitación suave con agitador de hélice a temperatura ambiente. La suspensión de pulverización "lista para uso" se aplicó sobre pellas de diprofilina sin ningún problema. Se obtuvo un recubrimiento de liberación inmediata con 20 % aplicado sobre sustancia seca.

Ejemplo 15: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

20 Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

144,0 g de agua desmineralizada

3,0 g de PS 80 mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

6,0 g de glicerol, después de 1 hora de agitación se añadieron 6 g de ATBC.

25 Después de 2 horas adicionales de agitación se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película clara, flexible homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 16: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL (polvo) en

30 132,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 9,0 g de Polisorbato 80, disolución al 33,5 %, y

1,5 g de ATEC.

Después de 2,5 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película brillante clara, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 17: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

35 Se dispersaron 43,0 g de EUDRAGIT® RS (polvo) en

165,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

13,5 g de Polisorbato 80 y 9,0 g de ATBC.

40 Después de 6 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión suspensión forma una película clara, muy flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 18: Dispersión de EUDRAGIT® RL (polvo):

5 Se añadieron 20,0 g de una mezcla homogénea de 70,4 % de EUDRAGIT® RL PO, 10,6 % de ácido esteárico, 4,9 % de SDS, 7,0 % de talco y 7,0 % de pigmento Candurin, durante la agitación a temperatura ambiente, a 113,3 g de agua desmineralizada y se agitó durante 20 min. Entonces la temperatura aumentó a 48 °C. Después de 2,5 horas la mezcla se homogeneizó con Ultra Turrax durante 5 min, se formó una dispersión-suspensión homogénea, se obtiene una dispersión nanopolimérica. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 0,2 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 19: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

10 Se disolvieron 10,0 g SDS en
256,7 g de agua desmineralizada durante la agitación y
se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. Como agitador se aplica un agitador de hélice. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica no opaca. La suspensión no forma una película cuando se seca a temperatura ambiente.

15 **Ejemplo comparativo 20:** Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se disolvieron 1,5 g SDS en
60 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente se añadieron 15,0 g de EUDRAGIT® RL (polvo)
y luego se calentó a 65 °C.
20 Después de agitar durante 48 horas, la suspensión tiene una baja viscosidad. Y se forma una masa blanca, muy frágil y con fisuras, que indica falta de funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo 21: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

Se disolvieron 10,0 g de SDS en
520,0 g de agua desmineralizada durante la agitación y
25 se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y posteriormente se añadieron 20,0 g de sebacato de dibutilo y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora adicional.
Como agitador se aplica un Ultra Turrax, nivel 1. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el < 1 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una flexible película cuando se seca a
30 temperatura ambiente.

Ejemplo 22: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

En 85,0 g de agua desmineralizada
se añadieron 10,34 g de EUDRAGIT® RS (polvo),
1,55 g SDS y
35 3,1 g de sebacato de dibutilo y se agitó en el agitador magnético. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que forma una película ligeramente pegajosa clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo 23: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

En 85,0 g de agua desmineralizada
40 se mezclaron 1,83 g de SDS
2,42 g de sebacato de dibutilo durante 2 minutos y
se añadieron 10,75 g de EUDRAGIT® RS, y se agitó en el agitador magnético. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que forma una película flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

45

Ejemplo 24: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

En 85,0 g de agua desmineralizada

se mezclaron 1,73 g de SDS y

1,73 g de sebacato de dibutilo durante 2 minutos entonces

- 5 se añadieron 11,54 g de EUDRAGIT® RS y se agitó en el agitador magnético. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo 25: Dispersión de EUDRAGIT® RS: En

- 10 140,0 g de agua desmineralizada se añadieron 41,38 g de EUDRAGIT® RS, 6,21 g de SDS y 12,41 g de sebacato de dibutilo y se agitó en el agitador magnético. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad que tiene un contenido del 30 por ciento en peso de peso seco que forma una película muy flexible de clara a turbia cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo 26: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

Se disolvieron 15,0 g de dodecilsulfato de sodio (SDS) en

- 15 338,3 g de agua desmineralizada durante la agitación y

se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y posteriormente se añadieron 30,0 g de sebacato de dietilo y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante adicionalmente 2-3 horas.

- 20 Como agitador se aplica un disco giratorio (expresión alemana: "Dissolverscheibe") que se hace funcionar a 600 rpm. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 2 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película blanda y flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 27: Dispersión de EUDRAGIT® RS (polvo):

Se disolvieron 10,0 g de dodecilsulfato de sodio (SDS) en

520,0 g de agua desmineralizada durante la agitación y

- 25 se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RS durante la agitación y posteriormente se añadieron 20,0 g de sebacato de dietilo y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales.

- 30 Como agitador se aplica un Ultra Turrax, nivel 1. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 4 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 28: Dispersión de EUDRAGIT® RL (polvo):

- 35 Se añadieron 20,0 g de una mezcla homogénea de 69,7 % de RL PO, 13,9 % de PEG 6000, 2,4 % de SDS, 7,0 % de talco y 7,0 % de pigmento Candurin, durante la agitación a temperatura ambiente, a 113,3 g de agua desmineralizada y se agitó durante 20 min. Entonces la temperatura aumentó a 48 °C. Después de 2,5 horas se formó una dispersión-suspensión homogénea, se obtiene una dispersión nanopolimérica. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 0,2 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película brillante cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 28A: Dispersión de EUDRAGIT® RL (polvo):

- 40 Se disolvieron 3,3 g de dodecilsulfato de sodio (SDS) en

480,0 g de agua desmineralizada durante la agitación y

se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RL durante la agitación y posteriormente se añadieron 16,7 g de sebacato de dibutilo y se agitó adicionalmente a 48 °C durante 2-3 horas adicionales.

- 45 Como agitador se aplica un disco giratorio (expresión alemana: "Dissolverscheibe") que se hace funcionar a 600 rpm. Como resultado se obtiene una dispersión nanopolimérica opaca. La dispersión se somete a una etapa de tamizado usando un tamiz de 0,2 mm, en el que el 1 por ciento en peso del concentrado no dispersado es retenido en el tamiz. La dispersión forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 29: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RS en

5 165,8,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 2,4 g de alcohol cetílico, 6,0 g de ácido caprílico y 3,0 de Polisorbato 80. Después de 24 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión suspensión forma una película blanca y flexible cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 30: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

10 129,6 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

2,4 g de decanol.

Después de 1 hora de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 31: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

15 Se dispersaron 25,0 g de EUDRAGIT® RL en

108,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

2,0 g de hexanol.

20 Después de 2 horas de agitación a 40 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 32: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en

140,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice, posteriormente

se añadieron 10,0 g de 1-octanol

25 mientras se agitaba a temperatura ambiente.

Después de 10 min se formó un gel de alta viscosidad. Se añadieron 200,0 g de agua y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad y forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 33: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

30 Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en

128,33 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice, posteriormente se añadieron 5,0 g de 1-octanol mientras se agitaba a temperatura ambiente.

35 Después de 10 min se formó un gel de alta viscosidad. Se añadieron 91,7 g de agua y se agitó adicionalmente durante 5 horas. Se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad y forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 34: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

Se dispersaron 20,0 g de EUDRAGIT® RS en

56,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente se añadieron 4,0 g de ácido láctico mientras se agitaba a temperatura ambiente.

40 Después de 3 horas de agitación se añadieron 6,0 g de ácido caprílico y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Entonces la temperatura aumentó a 40 °C y durante la noche (ap. 12h) se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad y forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 35: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

144,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

5 6,0 g de ácido behénico.

Después de 48 horas de agitación a 45 °C se obtiene una suspensión. La suspensión no forma una película cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo comparativo 36: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

10 144,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 3,0 g de ácido caprílico y 3,0 g de ácido esteárico.

Después de 3 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 37: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

15 Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

91,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente se añadieron 9,0 g de ácido caprílico mientras se agitaba a temperatura ambiente.

Se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad en el plazo de 50 minutos. La dispersión obtenida forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

20 **Ejemplo 38:** Dispersión de EUDRAGIT® RS:

Se dispersaron 20,0 g de EUDRAGIT® RS en

53,7 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente

se añadieron 3,0 g de Lutrol F 127 mientras se agitaba a temperatura ambiente.

25 Después de 3 horas de agitación a se añadieron 6,0 g de ácido caprílico y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Entonces la temperatura aumentó a 40 °C y durante la noche (ap. 12h) se obtiene una dispersión al 35,4 % con muy pocas partículas de RS y forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 39: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

30 156,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente

se añadieron 9,0 g de ácido caprílico mientras se agitaba a temperatura ambiente.

Se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad en el plazo de 30 minutos. La dispersión obtenida forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 40: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

35 Se dispersaron 20,0 g de EUDRAGIT® RL en

80,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

2,0 g de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5).

40 Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente se añadieron 3,0 g de ácido caprílico y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. Se formó una dispersión de baja viscosidad, que forma una película clara, flexible y brillante, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 41: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 20,0 g de EUDRAGIT® RL en
96,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente
se añadieron 4,0 g de ácido caprílico

5 mientras se agitaba a temperatura ambiente.

Se obtiene una dispersión que tiene baja viscosidad en el plazo de 30 minutos. La dispersión obtenida forma una película clara, flexible y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 42: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

10 126,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 9,0 g de ácido cítrico.

Después de 1,5 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 43: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

15 Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RS en

91,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

9,0 g de ácido cítrico.

20 Después de 4 horas de agitación a 60+80 °C se obtiene un gel blanco de alta viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 44: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en

240,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

25 10,0 g de ácido cítrico.

Después de 3 horas de agitación a 40 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 45: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en

30 340,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

10,0 g de ácido láurico.

Después de 5 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

35 **Ejemplo 46:** Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

132,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético, posteriormente se añadieron 0,4 g de ácido linoleico

mientras se agitaba a 45 °C.

40 Se obtiene una dispersión que tiene viscosidad media en el plazo de 3 horas. La dispersión obtenida forma una película clara y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 47: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 50,0 g de EUDRAGIT® RL en

237,2 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 1,0 g de caprilato de sodio y 8,4 g de ácido caprílico.

- 5 Después de 2 horas de agitación a 48 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 48: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se mezclaron 2,0 g de caprilato de sodio

17,0 g de ácido caprílico durante 5 min en

- 10 480,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RL.

Después de 2 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión que forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

A esta dispersión se añadió una mezcla de

- 15 6,0 g de HPMC,

17,1 g de triestearato de glicerol

92,4 g de agua desmineralizada y se agitó durante 1 hora. Se vertió la suspensión de HPMC-triestearato de glicerol durante la agitación a la dispersión de RL y se agitó adicionalmente durante 1 hora.

Entonces se liofilizó la dispersión-suspensión.

- 20 Se redispersaron 40,0 g de producto liofilizado en 160 g de agua desm. por agitación suave con agitador de hélice a temperatura ambiente. La suspensión de pulverización "lista para uso" se aplicó sobre pellas de diprofilina sin ningún problema. Se obtuvo un recubrimiento de liberación inmediata con 20 % aplicado sobre sustancia seca.

Ejemplo 49: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se mezclaron 2,0 g de caprilato de sodio

- 25 17,0 g de ácido caprílico durante 5 min en

480,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 100,0 g de EUDRAGIT® RL.

Después de 2 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión que forma una película clara flexible cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

- 30 A esta dispersión se añadió una mezcla de

11,8 g de HPMC,

11,8 g de AEROSIL® 200

- 35 94,4 g de agua desmineralizada y se agitó durante 1 hora. Se vertió la suspensión de HPMC-AEROSIL®200- durante la agitación a la dispersión de RL y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Entonces se liofilizó la dispersión-suspensión.

Se redispersaron 40,0 g de producto liofilizado en 160 g de agua desm. por agitación suave con agitador de hélice a temperatura ambiente. La suspensión de pulverización "lista para uso" se aplicó sobre pellas de diprofilina sin ningún problema. Se obtuvo un recubrimiento de liberación inmediata con 20 % aplicado sobre sustancia seca.

Ejemplo 50: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

- 40 Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

144,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

6,0 g de ácido ricinoleico.

Después de 2 horas de agitación a 40 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión suspensión forma una película clara, homogénea y brillante, que indica funcionalidad, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 51: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

5 Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RL en

186,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

16,5 g de ácido esteárico.

10 Después de 48 horas de agitación a 45 °C se obtiene una suspensión. La suspensión no forma una película cuando se seca a temperatura ambiente o 40 °C.

Ejemplo comparativo 52: Dispersión de EUDRAGIT® RS:

Se dispersaron 30,0 g de EUDRAGIT® RS en

213,6 g de agua desmineralizada mientras se agitaba en el agitador magnético a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 14,4 g de ácido tartárico y 9,0 g de TEC.

15 Después de 24 horas de agitación a 45 °C se obtiene una dispersión de baja viscosidad. La dispersión-suspensión forma una película blanca, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 53: Dispersión de EUDRAGIT® RL:

Se dispersaron 20,0 g de EUDRAGIT® RL en

20 80,0 g de agua desmineralizada mientras se agitaba con agitador de hélice a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron

2,0 g de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5).

25 Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente no cambió nada, de manera que la temperatura aumentó a 45 °C y adicionalmente a 65 °C y luego a 90 °C. Entre 1 h a esta temperatura la viscosidad aumentó y disminuyó lentamente durante la agitación de 4 horas adicionales. La dispersión forma una película clara, muy frágil, cuando se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 54: Pruebas de recubrimiento por pulverización de EUDRAGIT® RS-RL y de liberación

Se agitaron 117,0 g del Ejemplo 24 y

se añadieron 9,73 del Ejemplo 28A. Adicionalmente se dispersaron 10,0 g de estearato de magnesio por Ultra Turrax durante 10 min en 42,3 g de agua desm. Se vertió la suspensión de estearato de Mg a la dispersión de RS-RL.

30 Se recubrieron 150 g de pellas de teofilina (1,0 a 1,25 mm de tamaño) en un dispositivo Hüttlin Mycrolab usando las dispersiones-suspensión preparadas en este ejemplo.

La Tabla 1 resume las condiciones de recubrimiento para pellas de teofilina.

Tabla1: Condiciones de recubrimiento para pellas de teofilina.

Formulación	Ejemplo 54
temperatura de entrada (°C)	45
temperatura del lecho (°C)	30-33 °C
temperatura de salida (°C)	26-29
caudal de aire (m ³ /h)	16-18 m ³ /h
Diámetro de boquilla (mm)	0,8
presión de atomización (bar)	0,8
tasa de pulverización (ml/min)	1,3-2,2

El tiempo de pulverización para el 10 por ciento de aumento de peso basado en el peso de polímero fue 68 minutos (179,0 g de las dispersiones obtenidas según el Ejemplo 54). Se probaron las pellas recubiertas obtenidas por el proceso de pulverización para la liberación de teofilina.

5 Se llevó a cabo la prueba de disolución para pellas recubiertas que comprenden como principio activo teofilina usando el aparato de palas del Método II de BP (Modelo PTWS, Pharmatest, Hainburg, Alemania). El volumen de los medios de disolución fue 900 ml mantenidos a 37 + 0,5 °C y se empleó una velocidad de pala de 100 rpm. La cantidad de teofilina liberada de los comprimidos recubiertos o pellas se determinó por espectrofotómetro de UV a 271 nm para teofilina. Las pellas se dispusieron durante 120 min en HCl 0,1 N.

10 Ejemplo de pellas de teofilina recubiertas de liberación sostenida con 10 % p/p basado en la formulación de polímero en comparación con el patrón: El ejemplo (comparativo) en la columna de la izquierda se basa en EUDRAGIT® RS comercialmente disponible, dispersión de EUDRAGIT® RL, respectivamente (EUDRAGIT® RS 30D/ EUDRAGIT® RL 30D). El ejemplo en la columna derecha es un ejemplo inventivo donde la dispersión acuosa está hecha de EUDRAGIT® RS y polvo de EUDRAGIT® RL.

Composición		90 % de EUDRAGIT® RS (peso seco) 10 % de EUDRAGIT® RL (peso seco) + 20 % de citrato de trietilo (TEC) + 50 % de talco	90 % de EUDRAGIT® RS PO 10 % de EUDRAGIT® RL PO + 13,9 % de SDS + 15,2 % de DBS + 50 % de talco
Medio	[min]	Liberación de fármaco [%] HCl 0,1 N	Liberación de fármaco [%] HCl 0,1 N
HCl 0,1 N	0	-0,02	0,05
HCl 0,1 N	30	0,31	0,33
HCl 0,1 N	60	0,80	1,52
HCl 0,1 N	90	1,44	3,03
HCl 0,1 N	120	2,20	4,80

15 **Ejemplo 55:** Se recubrieron pellas de teofilina en una recubridora de lecho fluidizado usando la dispersión de los Ejemplos comparativos 14 y 48 aplicando condiciones de recubrimiento similares como en el Ejemplo 54. Después de secar las pellas se recubrieron homogéneamente con una película brillante. Se probó la liberación de fármaco [%] similar al Ejemplo 54 en agua desmineralizada y HCl 0,1 N.

(RLPO = EUDRAGIT® RL (polvo))

	Ejemplo comparativo 14	Ejemplo comparativo 48	Ejemplo comparativo 14	Ejemplo comparativo 48
Composición	66, % de RLPO 6,7 % de TEC 6,7 % de PS80 12,0 % de estearato de Mg 8,0 % de HPMC	70,0 % de RLPO 1,4 % de caprilato de Na 11,8 % de ácido caprílico 12,5 % de triestearato de glicerol 4,2 % de HPMC	66, / % de RLPO 6,7 % de TEC 6,7 % de PS80 12,0 % de estearato de Mg 8,0 % de HPMC	70,0 % de RLPO 1,4 % de caprilato de Na 11,8 % de ácido caprílico 12,5 de triestearato de glicerol 4,2 % de HPMC
[min]	Liberación de fármaco [%] agua desm.	Liberación de fármaco [%] agua desm.	Liberación de fármaco [%] HCl 0,1 N	Liberación de fármaco [%] HCl 0,1 N
0	-0,12	0,00	0,01	-0,01

ES 2 671 036 T3

	Ejemplo comparativo 14	Ejemplo comparativo 48	Ejemplo comparativo 14	Ejemplo comparativo 48
Composición	66, % de RLPO 6,7 % de TEC 6,7 % de PS80 12,0 % de estearato de Mg 8,0 % de HPMC	70,0 % de RLPO 1,4 % de caprilato de Na 11,8 % de ácido caprílico 12,5 % de triestearato de glicerol 4,2 % de HPMC	66, / % de RLPO 6,7 % de TEC 6,7 % de PS80 12,0 % de estearato de Mg 8,0 % de HPMC	70,0 % de RLPO 1,4 % de caprilato de Na 11,8 % de ácido caprílico 12,5 de triestearato de glicerol 4,2 % de HPMC
5	44,95	48,10	56,20	40,50
15	99,32	97,81	99,08	97,51
30	99,90	99,23	100,04	99,25
45	99,79	99,44	99,79	99,48
60	99,91	99,66	99,72	99,16
90	100,00	100,00	100,00	100,00

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de conversión de un copolímero de (met)acrilato sólido en una forma dispersa preparando una dispersión acuosa que comprende los componentes

5 (a) un copolímero de (met)acrilato que está compuesto de metacrilato de metilo polimerizado por radicales libres, acrilato de etilo y una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, presente en forma sólida como un polvo o como un gránulo, donde

el copolímero de (met)acrilato está compuesto del 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y 7 al 2 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en el que los porcentajes en peso suman el 100 % o

10 el copolímero de (met)acrilato está compuesto del 50 al 70 % en peso de metacrilato de metilo, 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo y más del 7 hasta el 12 % en peso de una sal de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en el que los porcentajes en peso suman el 100 %,

(b) hasta el 50 % en peso calculado basándose en el copolímero de (met)acrilato (a) de un agente dispersante seleccionado de los grupos de

15 (b) i) plastificantes en combinación con emulsionantes y/o

(b) ii) seleccionados de uno o más de los grupos que consiste en

(b) ii - i) alcoholes grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

(b) ii - ii) sales solubles en agua de ácidos carboxílicos saturados o insaturados que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

20 (b) ii - iii) ácidos monocarboxílicos sin sustituir que tienen 6 a 18 átomos de carbono,

(b) ii - iv) ácidos hidroxicarboxílicos que tienen 6 a 18 átomos de carbono.

(c) agua

mezclando los componentes (a), (b) y (c) para dar una suspensión que se convierte en una dispersión acuosa durante la conversión del copolímero de (met)acrilato sólido en la forma dispersa,

25 donde el plastificante con respecto al componente (b) está seleccionado del grupo que consiste en citratos de alquilo, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, polietilenglicoles o mezclas de los mismos y

el emulsionante con respecto al componente (b) está seleccionado del grupo que consiste en sulfatos de alquilo graso, estearato de sacarosa, polisorbatos o mezclas de los mismos o de sales de sodio de sulfatos de alcohol graso, sulfosuccinatos, ésteres parciales de ácidos grasos de alcoholes polivalentes, ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitano, ésteres parciales de ácidos grasos de polihidroxietilensorbitano (mono-éster), éteres de alcoholes grasos y polihidroxietileno, ésteres de ácidos grasos y polihidroxietileno o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno,

30 caracterizado por que

el copolímero de (met)acrilato se convierte en la forma dispersa por medio de la presencia del agente dispersante a una temperatura inferior a 45 °C.

35 2. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que los componentes (b) ii - i) a (b) ii - iv) se usan en combinación con un plastificante.

3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el alcohol graso con respecto al componente (b) ii - i) está seleccionado del grupo que consiste en hexanol, octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol y hexadecanol y mezclas de los mismos.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la sal soluble en agua con respecto al componente (b) ii - ii) es una sal de un ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eleosteárico y ácido araquidónico, o mezclas de los mismos.

45 5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el ácido monocarboxílico sin sustituir con respecto al componente (b) ii - iii) está seleccionado del grupo que consiste en ácido caproico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido mirístico o mezclas de los mismos.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el ácido hidroxicarboxílico con respecto al componente (b) ii - iv) es dihidroxiethylglicina, 3-hidroxi-4-trimetilamonio-butanoato, ácido cítrico, ciclobutírol, ácido 3-deshidroquínico, ácido 2,3-dihidroxi-3-metilpentanoico, ácido 2,3-dihidroxi-benzoico, ácido 2,3-dihidroxi-mendélico, ácido 5-hidroxisalicílico (ácido gentísico), ácido homocítrico, ácido isocítrico, ácido isosacarínico, ácido mandélico, ácido mevalónico, monatina, ácido pamoico, ácido prefénico, ácido ricinoleico, ácido salicílico, ácido shikímico o mezclas de los mismos.
- 5