

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 274**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2008 PCT/EP2008/051238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09086941**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2008 E 08708548 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2227225**

54 Título: **Preparación farmacéutica o nutracéutica recubierta con liberación de sustancias activas mejorada**

30 Prioridad:
10.01.2008 IN CH00962008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2019

73 Titular/es:
**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
**RAVISHANKAR, HEMA;
BODINGE, SHRADDA y
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 715 274 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación farmacéutica o nutracéutica recubierta con liberación de sustancias activas mejorada

La invención se refiere a una nueva preparación farmacéutica o nutracéutica recubierta que da como resultado una liberación mejorada de sustancia activa al tiempo que garantiza un patrón de liberación sigmoideal a formas de medicamentos que contienen dicha preparación farmacéutica y al uso de ciertos copolímeros que comprenden unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico en una capa de control que comprende ciertos polímeros con grupos de amonio catiónico que rodean un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa para aumentar la velocidad de liberación de la sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa o permitir una liberación más completa del fármaco a partir de formas de dosificación de liberación controlada en fluidos corporales.

Antecedentes

A partir de la técnica anterior, se conocen muchos enfoques diferentes sobre cómo controlar la liberación de sustancias farmacéuticamente activas a partir de preparaciones farmacéuticas. Se proporcionan diferentes soluciones según el lugar y el período de tiempo en el que se liberará la sustancia farmacéuticamente activa en el sistema digestivo cuando se utilicen formas de aplicación oral.

A partir de la patente de Estados Unidos 5,395,628, se conoce una preparación farmacéutica de liberación controlada que comprende (a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa y un ácido orgánico y (b) una película de recubrimiento formada sobre la superficie del núcleo por recubrimiento acuoso de un material insoluble en agua y un polímero acrílico ligeramente permeable al agua que contiene grupos trimetilamonio-etilo. El efecto de la estructura de conformidad con las enseñanzas de la patente '628 es que la sustancia farmacéuticamente activa no se disuelve ni se libera hasta que transcurre un período de tiempo fijo, pero cuando el fluido corporal penetra gradualmente en la preparación y, por lo tanto, el ácido orgánico es disuelto, el polímero ligeramente permeable al agua se torna rápidamente permeable al agua, lo que resulta en una solución rápida y en la liberación de la sustancia farmacéuticamente activa.

A partir de la patente EP-B-1 117 387 se conoce una preparación farmacéutica similar.

Ambas enseñanzas se refieren a la función de un ácido orgánico o una sal de un ácido orgánico para hacer que el recubrimiento sea más permeable al agua para la liberación de la sustancia farmacéuticamente activa, lo que resulta en un tiempo de retraso en el patrón de liberación. Como es, por ejemplo, evidente a partir de los ejemplos de la patente de EE.UU. 5,395,628, sin la presencia del ácido orgánico, la liberación del fármaco es muy lenta e incompleta.

El documento WO2008/019712A1, presentado el 21.09.2006 con una prioridad de 18.06.2006, publicada el 21.02.2008, describe una composición farmacéutica con suministro de ingrediente activo controlado para ingrediente activo con buena solubilidad en agua. La preparación farmacéutica comprende a) un núcleo con un ingrediente activo y un ácido orgánico y/o la sal de un ácido orgánico; b) un recubrimiento que envuelve el núcleo y que comprende un contenido de polímeros de copolímeros de (met)acrilato que no tienen más del 15% en peso de grupos catiónicos o aniónicos y que comprende al menos el 60% en peso de un copolímero de (met)acrilato que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres del 93 al 98% en peso de alquil ésteres C₁-C₄ de acrílico o de ácido metacrílico y del 7 al 2% en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo, caracterizado porque el ingrediente activo tiene una solubilidad en agua de al menos 10 g/l a 20°C y el recubrimiento comprende partículas de dióxido de silicio que tienen un tamaño de partícula promedio en el rango de 1 a 50 µm.

Además, se conocen varios documentos de la técnica anterior que describen preparaciones farmacéuticas recubiertas de múltiples capas para ajustar patrones de liberación específicos para el componente farmacéuticamente activo.

Los documentos WO 2005/046649, WO 2005/046561, WO 2006/102964 y WO 2006/102965 se refieren todos ellos a preparaciones farmacéuticas multiparticuladas que tienen un revestimiento de múltiples capas que permite ajustar la permeabilidad de los recubrimientos mediante modulaciones intrínsecas con el fin de lograr perfiles de liberación específicos. Esto se logra mediante una forma farmacéutica multiparticulada que comprende un núcleo, una capa de control interna que rodea al núcleo y que comprende una sustancia que tiene un efecto modulador, especialmente sales de ácidos orgánicos, que está integrada a una matriz de polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables. Esta capa de control interna está rodeada por una capa de ingrediente activo que comprende el componente farmacéuticamente activo. La preparación farmacéutica contiene adicionalmente una capa de control externa que comprende copolímeros acrílicos que tienen grupos de amonio cuaternario y hasta 40 por ciento en peso de otros polímeros farmacéuticamente utilizables. Entre una larga lista de polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados para ser utilizados como un componente opcional, se divulgan los copolímeros de (met)acrilato que consisten en un 20 a un 40 por ciento en peso de metacrilato de metilo y en un 60 a un 80 por ciento en peso de ácido metacrílico o poliacrílico reticulado y/o no reticulado. No hay información derivada con respecto al efecto o el propósito de dichos copolímeros con funcionalidad ácida en la capa de control

externa. Además, dado que estos copolímeros con funcionalidad ácida se divulgan como una posible alternativa para el componente opcional en una larga lista de polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen una funcionalidad química o física totalmente diferente, es evidente que la selección del copolímero con funcionalidad ácida no tiene relevancia alguna para el control deseado del patrón de liberación descrito en estos documentos de la técnica anterior.

El objeto de la presente invención en vista de estos documentos de la técnica anterior es proporcionar una preparación farmacéutica para formas farmacéuticas en partículas para administración oral que tenga una estructura menos compleja que permita la liberación sustancialmente completa del componente farmacéuticamente activo en un corto periodo de tiempo a la vez que se asegura un perfil de liberación sigmoidal.

10 Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que al incorporar copolímeros (met)acrílicos que comprenden un 18 a un 59 por ciento en peso en función del peso de las unidades estructurales de copolímeros derivados de ácido acrílico o ácido metacrílico en una capa de control que comprende uno o más copolímeros (met)acrílicos que tienen grupos de amonio cuaternario que rodean un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa y una sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente activas se aumenta la tasa de liberación de la sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa en los fluidos corporales del sistema digestivo y se obtiene como resultado una liberación sustancialmente completa de la sustancia activa en un periodo de tiempo más corto en un perfil de liberación sigmoidal.

20 De este modo, el objetivo definido se ha alcanzado mediante una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende:

a) un núcleo que comprende esencialmente una sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa y una sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutracéuticamente activas; y

25 b) una capa de control que rodea el núcleo que comprende:

i) un 55 a un 92% en peso en función del peso total de los copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 80 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 20% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo; y

ii) un 8 a un 45% en peso en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos por un 18 a un 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico,

35 donde no se encuentra una capa de control adicional que comprenda polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables entre el núcleo a) y la capa de control b) y donde la sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutricionalmente activas se selecciona entre ácidos orgánicos y sales de un ácido orgánico o donde la sustancia que actúa de manera moduladora es el cloruro de sodio (NaCl).

Realizaciones preferidas según la presente invención

40 Núcleo (a):

En el caso más simple, el núcleo puede comprender o estar compuesto esencialmente por el ingrediente activo y una sustancia que actúa de manera moduladora (modulador). Preferiblemente, el entendido en la técnica agregará excipientes farmacéuticos convencionales, diferentes del modulador, que se ejemplifican mediante aglutinantes, como celulosa y derivados de ella, o polivinilpirrolidona (PVP), humectantes, promotores de desintegración, lubricantes, almidón y derivados, solubilizadores polisacáridos u otros. El núcleo también puede comprender un portador neutro, por ejemplo, un *nonpareil*. A veces, se pueden usar incluso cápsulas de gelatina o cápsulas HPMC como núcleos para recubrir.

El núcleo (a) puede comprender, por ejemplo:

• Componentes farmacéuticamente o nutracéuticamente activos en una cantidad del 97,5 al 2,5, preferiblemente del 80 al 5 por ciento en peso en función del peso del núcleo;

• una sustancia que actúa de manera moduladora (modulador) en una cantidad del 2,5% en peso al 97,5% en peso, preferiblemente del 5 al 80% en peso, en particular, del 10 al 50% en peso en función del peso del núcleo;

- Preferiblemente excipientes farmacéuticos, diferentes del modulador, que pueden actuar como aglutinantes, en una cantidad del 0,5 al 50, preferiblemente del 5 al 50 por ciento en peso en función del peso del núcleo;

- opcionalmente, un portador neutro, semilla *nonpareil*, con una proporción del peso del núcleo de 0 a 95, preferiblemente de 10 a 60 por ciento en peso.

5 Los núcleos pueden producirse, por ejemplo, mediante granulación y posterior compresión o compresión directa, extrusión y posterior redondeo, granulación húmeda o seca o granulación directa (por ejemplo, en discos) o mediante la unión de polvos (capas de polvo) a partículas libres de ingredientes activos (*nonpareils*) o partículas que contienen ingredientes activos.

10 Los núcleos pueden ser gránulos con un tamaño de 100 a 1500 µm o mini tabletas con un tamaño de 1500 a 5000 µm.

15 Los núcleos pueden ser homogéneos o tener una estructura en capas, en cuyo caso el ingrediente activo se encuentra preferiblemente en la capa exterior. La sustancia (en la siguiente sustancia moduladora) que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente activas puede estar presente en una mezcla homogénea con la sustancia farmacéutica. Alternativamente, la sustancia moduladora puede ser un ingrediente que forma parte de una capa que se encuentra por encima o por debajo de una capa que comprende una sustancia farmacéuticamente activa dentro del núcleo.

20 De conformidad con una realización preferida de la presente invención, el núcleo está libre de una capa de control que comprende polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables. De conformidad con esta realización, dicha capa de control no está presente ni por debajo de una capa de componente activo ni por encima de una capa de componente activo. Pero el núcleo puede comprender opcionalmente capas de subrecubrimiento sin funcionalidad de control de liberación. Dichas capas son preferiblemente solubles en agua y se pueden aplicar con un espesor muy bajo, por ejemplo, menos que 15 µm o menos que 10 µm. Un material adecuado para dichas capas de subrecubrimiento es HPMC o PVP. La función de dichas capas de subrecubrimiento es evitar las incompatibilidades del ingrediente activo con la capa de control.

25 De conformidad con una realización preferida de la presente invención, un portador inactivo, como un *nonpareil*, se carga primero con la sustancia modular y luego con el componente farmacéuticamente activo y, opcionalmente, con excipientes farmacéuticos.

Sustancia moduladora:

30 La sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutracéuticamente activas es una sustancia moduladora o un modulador. La sustancia moduladora empleada debe ser toxicológicamente aceptable y utilizable en medicamentos. La sustancia moduladora puede tener preferiblemente un peso molecular inferior a 500. Las sustancias moduladoras están preferiblemente disponibles en forma sólida y son preferiblemente ionogénicas.

35 La sustancia moduladora puede ser la sal inorgánica cloruro de sodio. Las sustancias modulares preferidas son ácidos orgánicos o sales de ácidos orgánicos.

40 Los ácidos orgánicos empleados deben ser toxicológicamente aceptables y utilizables en medicamentos. El tipo preferido depende de la formulación específica. Se prefieren ácidos orgánicos, como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido glutárico o ácido láctico. Las sustancias que son líquidas como ácidos libres, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido láctico, se aplican preferiblemente en forma sólida como sales.

45 El ácido succínico es particularmente adecuado para los fines de la invención. En principio, el ácido cítrico también es adecuado, aunque los perfiles de liberación obtenidos en medios tamponados que corresponden aproximadamente a condiciones fisiológicas no son tan pronunciados como con el succinato. El ácido acético puede ocasionalmente derivar en problemas de estabilidad que pueden aparecer durante el almacenamiento de las formas farmacéuticas. Todavía no se conocen estos problemas cuando se usa ácido succínico.

50 El tipo de sustancia moduladora controla la pendiente de los ingredientes activos en el gráfico de liberación, especialmente en los gráficos de liberación sigmoideal. Por ejemplo, el NaCl o el citrato de Na ralentizan la liberación del ingrediente activo, por lo que las curvas de liberación se vuelven menos pronunciadas. Por otro lado, por ejemplo, el succinato de Na, el acetato de Na o el ácido cítrico aceleran la liberación del ingrediente activo, por lo que las curvas de liberación se vuelven más pronunciadas.

La cantidad de ácido o ácidos orgánicos como proporción del peso del núcleo puede ser del 2,5% en peso al 97,5% en peso, preferiblemente del 5% al 80% en peso, particularmente, del 20 al 60% en peso.

Se prefieren las sales de ácidos orgánicos a los ácidos orgánicos. En la mayoría de los casos, se observa una liberación más lenta del ingrediente activo durante el tiempo de retraso y, posteriormente, se observa una liberación

más rápida del ingrediente activo cuando se usan los ácidos orgánicos y las sales en comparación con los ácidos orgánicos.

5 Las sales de ácidos orgánicos empleadas deben ser toxicológicamente aceptables y utilizables en medicamentos. Se prefieren las sales de metales alcalinos (litio, sodio, potasio) y sales de amonio. El tipo preferido depende de las formulaciones específicas. Además de la funcionalidad de conformidad con la invención, sin embargo, los efectos farmacológicos de los iones también deben tenerse en cuenta. Se prefieren sales de ácidos orgánicos débiles, como ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido glutárico o ácido láctico. El succinato de sodio es particularmente adecuado para los fines de la invención. En principio, el citrato de sodio también es adecuado, aunque los perfiles de liberación obtenidos en medios tamponados que corresponden aproximadamente a condiciones fisiológicas no son tan pronunciados como con el succinato de sodio. El acetato de sodio puede ocasionalmente derivar en problemas de estabilidad que pueden aparecer durante el almacenamiento de la forma farmacéutica. No se conoce que el succinato de sodio derive en estos problemas.

15 El tipo de ácido en la sal controla la pendiente de los ingredientes activos en el gráfico de liberación, especialmente en los gráficos de liberación sigmoideal.

La cantidad de sales de los ácidos orgánicos como proporción del peso del núcleo puede ser del 2,5% en peso al 97,5% en peso, preferiblemente del 5% al 80% en peso, particularmente, del 20 al 60% en peso.

Capa de control (b):

20 La capa de control (b) contiene una combinación de copolímeros (met)acrílicos catiónicos y copolímeros (met)acrílicos que tienen grupos aniónicos y/o grupos convertibles en grupos aniónicos y, opcionalmente, excipientes farmacéuticos convencionales, como plastificantes, pigmentos, agentes humectantes, etc. La capa de control (b) preferiblemente envuelve el núcleo directamente sin que haya otras capas presentes entre el núcleo y la capa de recubrimiento. Especialmente, no se coloca otra capa de control adicional que comprende polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables entre el núcleo (a) y la capa de control (b). Los polímeros en el recubrimiento de control (b) son de un tipo de formación de película y el recubrimiento se convierte en una película junto con los excipientes presentes opcionalmente para formar un recubrimiento continuo o una película de recubrimiento. El recubrimiento o la película de recubrimiento en su totalidad controlan la liberación del componente farmacéuticamente activo.

La capa de control (b) de conformidad con la presente invención comprende:

30 i) de un 55 a un 92% en peso en función del peso total de los copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 80 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 20% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo; y

35 ii) de un 8 a un 45% en peso en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos por un 18 a un 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico,

Componente i) - copolímero (met)acrílico que contiene grupos de amonio cuaternario

40 De conformidad con una realización de la presente invención, los copolímeros de conformidad con el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 80 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 20% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo. Las unidades estructurales que contienen un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo que están presentes en el copolímero de conformidad con el componente i) de la presente invención se derivan preferiblemente de cloruro de 2-trimetilamonio etilmetacrilato.

45 De conformidad con una realización de la presente invención, los copolímeros de conformidad con el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 93 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 7% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo (tipo EUDRAGIT® RS).

50 Un copolímero preferido para usarse como componente i) está compuesto, por ejemplo, de un 50 a un 70 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo, un 20 a un 40 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de acrilato de etilo y un 7 a un 2 por ciento en peso de trimetilamonio etilmetacrilato. Un copolímero particularmente preferido comprende el 65 por ciento en peso de unidades estructurales derivadas de metilmetacrilato, el 30 por ciento en peso de unidades estructurales de etilacrilato y el 5 por ciento en peso de

unidades estructurales derivadas de cloruro de 2-trimetilamonio etilmetacrilato. Dichos copolímeros están disponibles comercialmente como EUDRAGIT® RS.

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

Un copolímero específicamente adecuado comprende, por ejemplo, un 60 por ciento en peso de metilmetacrilato, un 30 por ciento en peso de etilacrilato y un 10 por ciento en peso de cloruro de 2-trimetilamonio etilmetacrilato (EUDRAGIT® RL).

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

- un 40 a un 99% en peso en función del peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 93 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 7% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo; y

- Un 1 a un 60% en peso en función del peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 85 a un 93% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y más de un 7 a un 15% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.

En la mezcla, el primer componente, como se definió anteriormente, puede seleccionarse de los copolímeros de tipo EUDRAGIT® RS, que incluyen la realización preferida, como se definió anteriormente. La proporción de los copolímeros de tipo EUDRAGIT® RS es de un 40 a un 99, preferiblemente de un 60 a un 95 por ciento en peso en función del peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato según el componente i). Se prefiere particularmente un intervalo del 70 al 90 por ciento en peso.

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

Componente ii) - Copolímero (met)acrílico que contiene unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico.

Además, la capa de control (b) comprende de un 8 a un 45% en peso en función del peso total de polímeros (met)acrílicos presentes en la capa de control (b) de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos por un 18 a un 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico.

De conformidad con una realización preferida en los copolímeros según el componente ii), el límite inferior para el intervalo de cantidad de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico es al menos 18 por ciento en peso en función del peso del copolímero. De conformidad con una realización de la presente invención, los copolímeros según el componente ii) están compuestos por un 40 a un 59 por ciento en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico.

Las unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico pueden ser parcial o totalmente neutralizadas, por ejemplo, por iones alcalinos o de amoniaco.

Según el grado de neutralización del copolímero (met)acrílico con funcionalidad ácida, los grupos carboxílicos se convierten total o parcialmente en el grupo carboxilato aniónico.

Preferiblemente, el grado de neutralización parcial no es superior al 25% en moles, superior al 12% en moles, superior al 10% en moles o superior al 8% en moles. Se prefiere especialmente que las unidades estructurales derivadas del ácido acrílico o del ácido metacrílico no estén neutralizadas.

Preferiblemente, los copolímeros de conformidad con el componente ii) están compuestos de un 41 a menos que un 95 por ciento en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-

C₄ de ácido (met)acrílico. El límite superior para la cantidad de unidades estructurales derivadas de los alquil ésteres C₁-C₄ del ácido (met)acrílico en el copolímero es de 82 por ciento en peso en función del peso del copolímero.

Los alquil ésteres C₁-C₄ del ácido acrílico o metacrílico son, en particular, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

5 Las proporciones mencionadas normalmente suman 100% en peso. Sin embargo, también es posible, sin que esto conduzca a un deterioro o alteración de las propiedades esenciales, que estén presentes pequeñas cantidades en la región de 0 a 10, por ejemplo 1 a 5% en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica, como metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o sus derivados. Se prefiere que no estén presentes otros monómeros capaces de copolimerización vinílica.

10 De conformidad con una realización particularmente preferida, el componente ii) de la capa de control (b) está compuesto por un 41 a un 60 por ciento en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metilmetacrilato o etilacrilato y un 40 a un 59 por ciento en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido (met)acrílico, por lo que los grupos funcionales carboxilo en el copolímero se pueden neutralizar total o parcialmente.

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

EUDRAGIT® L es un copolímero de metilmetacrilato al 50% en peso y ácido metacrílico al 50% en peso. Se puede afirmar que el pH del inicio de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o el fluido intestinal simulado es de pH 6,0.

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

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

Adicionalmente, es adecuado un copolímero compuesto de

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

30 un 20 a un 69% en peso de metilacrilato y

un 0 a un 40% en peso de etilacrilato y/o, cuando corresponda,

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

35 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero según la norma ISO 11357-2, apartado 3.3.3, no sea superior a 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado, debido a su buena elongación en el punto de ruptura para comprimir los gránulos en tabletas.

Adicionalmente, es adecuado un copolímero compuesto de

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

un 5 a un 30% en peso de metilacrilato y

un 20 a un 40% en peso de etilacrilato y

40 más que un 10 a un 30% en peso de metacrilato de butilo y, cuando corresponda, un 0 a un 10% en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica,

donde las proporciones de monómeros suman 100% en peso,

45 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero según la norma ISO 11357-2, apartado 3.3.3 (temperatura media T_{mg}), sea de 55 a 70°C. Los copolímeros de este tipo son particularmente adecuados debido a sus buenas propiedades mecánicas para comprimir los gránulos en tabletas.

El copolímero mencionado anteriormente está compuesto, en particular, por unidades polimerizadas libres de radicales de

un 20 a un 33, preferiblemente un 25 a un 32, particularmente un 28 a un 31% en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, con preferencia por el ácido metacrílico,

un 5 a un 30, preferiblemente un 10 a un 28, particularmente un 15 a un 25% en peso de metilacrilato,

un 20 a un 40, preferiblemente un 25 a un 35, particularmente un 18 a un 22% en peso de etilacrilato, y

más que un 10 a un 30, preferiblemente un 15 a un 25, particularmente un 18 a un 22% en peso de metilacrilato de butilo,

- 5 donde la composición del monómero se elige de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70°C, preferiblemente de 59 a 66, en particular de 60 a 65°C.

La temperatura de transición vítrea significa a este respecto en particular la temperatura del punto medio T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, apartado 3.3.3. La medición se realiza sin plastificante agregado, con contenidos de monómero residual (REMO) inferiores a 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min y
10 bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos pueden prepararse de una manera conocida per se mediante la polimerización por radicales libres de los monómeros (véase, por ejemplo, los documentos EP 0 704 207 A2 y EP 0 704 208 A2). El copolímero de conformidad con la invención se puede preparar de una manera conocida per se mediante polimerización en emulsión de radicales libres en fase acuosa en presencia, preferiblemente, de
15 emulsionantes aniónicos, por ejemplo, mediante el proceso descrito en el documento DE-C 2 135 073.

El copolímero se puede preparar mediante procesos convencionales de polimerización por radicales libres de forma continua o discontinua (procesos por lotes) en presencia de iniciadores formadores de radicales libres y, cuando sea apropiado, reguladores para ajustar el peso molecular sin diluir, en solución, por perla de polimerización o en emulsión. El peso molecular promedio M_w (promedio en peso, determinado, por ejemplo, al medir la viscosidad de la
20 solución) puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 80 000 a 1 000 000 (g/mol). Se prefiere la polimerización en emulsión en fase acuosa en presencia de iniciadores solubles en agua y emulsionantes (preferiblemente aniónicos).

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

Los copolímeros de (met)acrilato se obtienen de una manera conocida per se mediante polimerización en masa, solución, perla o emulsión de radicales libres. Antes de ser procesados, deben llevarse al intervalo de tamaño de
25 partícula de la invención mediante procesos adecuados de molienda, secado o pulverización. Esto puede realizarse por simple trituración de pellets extruidos y enfriados o corte en caliente.

El uso de polvos puede ser ventajoso especialmente en la mezcla con otros polvos o líquidos. Los aparatos adecuados para producir polvos son familiares para los entendidos en la técnica, por ejemplo, molinos de chorro de
30 aire, molinos de discos, molinos de compartimiento. Es posible, cuando corresponda, incluir pasos de tamizado apropiados. Un molino adecuado para grandes cantidades industriales es, por ejemplo, un molino de chorro opuesto (Multi No. 4200) operado con una presión manométrica de aproximadamente 6 bar.

Las bases adecuadas para la neutralización al menos parcial de los copolímeros aniónicos (met)acrílicos de la invención son las expresamente mencionadas en EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185 o derivados de ellos. Las
35 siguientes bases son adecuadas, en particular: solución de hidróxido de sodio, solución de hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de amonio o bases orgánicas como, por ejemplo, trietanolamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, citrato trisódico o amoníaco o fisiológicamente aminas toleradas, como trietanolamina o tris (hidroximetil) aminometano.

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

40 Excipientes farmacéuticamente usuales adicionales

El núcleo y/o el recubrimiento pueden comprender otros excipientes farmacéuticamente habituales. Otros aditivos, en particular como auxiliares de procesamiento, están destinados a garantizar un proceso de producción confiable y reproducible y una buena estabilidad de almacenamiento a largo plazo. Pueden influir en la permeabilidad de los recubrimientos que pueden utilizarse cuando sea apropiado como parámetros de control adicionales. Como se
45 discutió anteriormente, los excipientes farmacéuticos que pueden estar presentes en el núcleo además del componente farmacéuticamente activo pueden ser, por ejemplo, aglutinantes, como celulosa y derivados de ellos, polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, (met) acrilatos, almidón y derivados de ellos, o azúcares.

- Plastificantes:

Los plastificantes pueden estar presentes, en particular en el recubrimiento o en los copolímeros (met) acrílicos del recubrimiento. Las sustancias adecuadas como plastificantes usualmente tienen un peso molecular de entre 100 y
50 20.000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ej. grupos hidroxilo, éster o amonio. Con frecuencia son ésteres que son líquidos a temperatura ambiente, como los citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Entre los ejemplos de plastificantes adecuados se encuentran los citratos de alquilo, por ejemplo, citrato de trietilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán,

sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles con un peso molecular de 4.000 a 20.000. Los plastificantes preferidos son citrato de trietilo y citrato de acetil trietilo. Los plastificantes pueden estar presentes, por ejemplo, en cantidades de 5 a 25 por ciento en peso en función de los polímeros del recubrimiento.

- Agentes antiadherentes:

- 5 Estas sustancias, que normalmente tienen propiedades lipófilas, pueden añadirse a las suspensiones de pulverización y evitar la aglomeración de los núcleos durante el recubrimiento de la película. Es posible emplear, por ejemplo, talco, sílice, caolín, estearato de magnesio o estearato de calcio o emulsionantes no iónicos con un valor HLB de entre 3 y 8, como el monoestearato de glicerol. Las cantidades usuales empleadas están entre el 0,5 y el 100 por ciento en peso en función del peso de los núcleos. Los agentes antiadherentes pueden emplearse
- 10 alternativamente en el recubrimiento, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 100 por ciento en peso en función del peso total de los polímeros en el recubrimiento.

- Otros excipientes:

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

Componentes farmacéuticamente activos

La forma farmacéutica multicapa de la invención es adecuada en principio para cualquier componente farmacéuticamente activo. Las sustancias medicinales en uso se pueden encontrar en trabajos de referencia como, por ejemplo, Rote Liste o Merck Index.

- 20 Los componentes activos o sustancias medicinales empleadas para los fines de la invención se utilizarán en el cuerpo humano o animal con el fin de:

1. curar, aliviar, prevenir o diagnosticar trastornos, afecciones, daños físicos o síntomas patológicos;
2. revelar la enfermedad, el estado o las funciones del cuerpo o estado mental;

25

3. reemplazar sustancias activas o fluidos corporales producidos por el cuerpo humano o animal;
4. proteger, eliminar o hacer inocuos patógenos, parásitos o sustancias exógenas, o
5. revelar la enfermedad, el estado o las funciones del cuerpo o estado mental.

- Estas sustancias farmacéuticamente activas pueden pertenecer a una o más clases de ingredientes activos, como
- 30 inhibidores de ECA, adrenérgicos, adrenocorticosteroides, agentes terapéuticos para el acné, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas de aldosterona, inhibidores de alfa-glucosidasa, antagonistas de alfa 1, medicamentos para alcoholismo, aminoácidos, amebicidas, anabólicos, analépticos, adiciones anestésicas, anestésicos (no inhalatorios), anestésicos (locales), analgésicos, andrógenos, agentes terapéuticos para la angina, antagonistas, antialérgicos, antialérgicos como inhibidores de PDE, antialérgicos para el tratamiento del asma, otros antialérgicos (por ejemplo, antagonistas de leucotrienos, antianaémicos, antiandrógenos, antianxiolíticos, antiartriáticos, antiaritmicos,
- 35 antiateroscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarrodiales, antidiuréticos, antidotos, antieméticos, antiepilépticos, antifibrinolíticos, antiepilépticos, antihelmínticos, antihistamínicos, antihipotensivos, antihipertensivos, anticuagulantes, antimicóticos, antiestrógenos, antiestrógenos (no esteroides), agentes antiparkinsonianos, agentes antiinflamatorios, principios activos antiproliferativos, principios activos antiprotozoario, antirreumáticos, antiesquistosomicidas, antiespasmolíticos, antitrombóticos, antitusivos,
- 40 supresores del apetito, medicamentos para la arteriosclerosis, bacteriostáticos, bloqueadores beta, bloqueadores de los receptores beta, broncodilatadores, inhibidores de anhídrida carbónica, agentes quimioterapéuticos, coleréticos, colinérgicos, agonistas colinérgicos, inhibidores de la colinesterasa, agentes para el tratamiento de la colitis ulcerosa, diuréticos inhibidores de la ciclooxigenasa, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, inhibidores de enzimas, principios activos para combatir vómitos, fibrinolíticos, fungistáticos, medicamentos para la gota, agentes terapéuticos para el glaucoma, glucocorticoides, glucocorticosteroides, hemostáticos, glucósidos cardíacos, antagonistas de histamina H2, hormonas y sus inhibidores, agentes inmunoterapéuticos, cardiotónicos, coccidiostáticos, laxantes, agentes hipolipemiantes, agentes terapéuticos gastrointestinales, agentes terapéuticos para la malaria, medicamentos para migrañas, microbicidas, enfermedad de Crohn, inhibidores de metástasis, preparaciones minerales, principios activos que aumentan la motilidad, relajantes musculares, neurolépticos,
- 50 principios activos para el tratamiento de estrógenos, osteoporosis, otológicos, agentes antiparkinsonianos, fitofármacos, inhibidores de la bomba de protones, prostaglandinas, principios activos para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, principios activos para el tratamiento del prurito, principios activos de la psoriasis, fármacos psicoactivos, depuradores de radicales libres, antagonistas de renina, agentes terapéuticos para tiroides, principios activos para el tratamiento de la seborrea, principios activos para combatir mareos, espasmolíticos,
- 55 simpatomiméticos alfa y beta, inhibidores de la agregación plaquetaria, tranquilizantes, agentes terapéuticos de

úlceras, otros agentes terapéuticos de úlceras, agentes para el tratamiento de urolitiasis, virustáticos, vitaminas, citoquinas, principios activos de la terapia de combinación con citostáticos, citostáticos.

Entre los ejemplos de componentes activos adecuados se encuentran acarbosa, ácido acetilsalicílico, abacavir, aceclofenaco, aclarubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefovirdipivoxil, adenosil metionina, adrenalina y derivados de adrenalina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, alemtuzumab, almotriptán, alefacept, alopurinol, almotriptán, alosetrón, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulprida, amlodipina, amoxicilina, ácido 5-aminosalicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anakinra, anastrozol, andrógenos y derivados de andrógenos, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemetero, atenolol, atorvastatín, atosiban, azatioprina, ácido azelaico, derivados del ácido barbitúrico, balsalazide, basiliximab, beclapernin, beclometasona, bemiparin, benzodiazepinas, betahistina, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, bosentan, toxina botulínica, brimonidina, brinzolamida, budesonida, budipina, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropion, butizina, calcitonina, antagonistas de calcio, sales de calcio, candesartán, capcitabina, captopril, carbamazepina, carifenacina, carvediol, caspofungina, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefalosporin, cefditoren, cefprozil, celecoxib, cepecitabina, cerivastatin, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodesoxicólico gonadotropina coriónica, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobutinol, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicólico, cotrimoxazol, cumarina y derivados de cumarina, darbepoyetina, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristina, danaparoid, dapiprazol, darbepoetina, defepripona, desipramina, desirudina, desloaratadina, desmopresina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexketoprofeno, disoproxilo, diazepam y derivados de diazepam, dihidralazina, diltiazem, dimenhidrinato, dimetilsulfóxido, dimeticona, dipivoxilo, dipiridarnol, dolasetrón, domperidona y derivados de domperidona, donepizilo, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, diclofenac, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogina alfa, dutasterida, ebastina, econazol, efavirenz, eletripano, emidastina, emtricitabina, enalapril, encepur, entacapona, enfurvirtida, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina y derivados de epoetina, eprosartán, eptifibatida, ertapenem, esomeprazol, estrógeno y derivados de estrógeno, etanercept, etenzamida, etinestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etopósido, exemestano, exetimib, famciclovir, famotidina, daloxato de faropenano, felodipina, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsén, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptán, furosemida, ácido fusídico, gadobenato, galantamina, galopamilo, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemfibrozilo, gentamicina, gepirona, progestógeno y derivados de progestógeno, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glipizida, glucagón, glucitol y derivados de glucitol, glucosamina y derivados de glucosamina, antibióticos glicosídicos, glutatión, glicerol y derivados de glicerol, hormonas del hipotálamo, goserelina, grepafloxacina, inhibidores de girasas, guanetidina, inhibidores de girasas, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de urea como anti-diabéticos orales, heparina y derivados de heparina, glicósidos cardíacos, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida y derivados de hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofeno, idarubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidaprilo, imiglucerasa, imipramina, imiquimod, imidaprilo, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferones, irbesartán, irinotecán, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradina, yodo y derivados de yodo, hipérico, sales de potasio, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipina, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, lepirudina, lercanidipina, letepirinim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodropropizina, levometadona, licofelona, linezolid, liponavir, ácido lipoico y derivados de ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartán, lumefantrina, lutropina, sales de magnesio, antibióticos macrólidos, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformina, metadona, metotrexato, 5-amino-4-oxopentanoato de metilo, metilnaloxona, metilnaloxona, metilnaltrexona, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradilo, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, minociclina, minoxidilo, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinilo, moxipril, montelukast, moroctocog, morfina y derivados de morfina, moxifloxacina, alcaloides del cornezuelo, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptán, narcotina, natamicina, nateglinida, nebilolol, nefazodona, nelfinavir, neostigmina, neramexano, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, norfloxacina, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, oktotrida, olanzapina, olmesartán, olsalazina, oseltamivir, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, orlistat, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatino, oxaprozina, oxcarbacepina, oxiconazol, oximetazolina, palivizumab, palanosetrón, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargasa, peginterferón, pegfilgrastim, penciclovir, penicilinas orales, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos peptídicos, perindopril, perfenazina, petidina, extractos vegetales, fenazona, feniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazinas, fenserina, fenilbutazona, fenitoína, pimecrolimus, pimoizida, pindolol, pioglitazona, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedilo, pirlindol, piroxicam, pramipexol, pramintida, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados del ácido propiónico, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinaprilo, quinaprilato, quinupristina, ramipril, ranitidina, rabeprazol, raloxifeno, ranolazina, rasburicasa, reboxetina, repaclinidas, reprotol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, riluzoles, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimen, risatriptán, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rosuvastatina, rutosida y derivados de rutosida, sabadila, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazoles, hormonas tiroideas, escopolamina, selegilina, sertoconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterol, sotalol, ácido

5 espaglúmico, esparfloxacin, espectinomycin, espiramicin, espirapril, espirolacton, estavudin, estreptomycin, sucralfato, sufentanil, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazin, sulpirid, sultamicilin, sultiam, sumatriptán, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, tadalafilo, taliolol, talsaclidin, tamoxifeno, tasonermina, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromycin, telmisartán, temoporfin, temozolomid, tenatoprazol, tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenoxicam, teriparatid, terazosin, terbinafin, terbutalin, terfenadin, teriparatid, terlipresin, tertatolol, testosteron y derivados de testosteron, tetraciclina, tetrizolin, tezosentán, teobromin, teofilin, derivados de teofilin, tiamazol, tiotepa, factores de crecimiento, tiagabin, tiaprida, tibolon, ticlopidin, tilidin, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanin, tiotropio, tiololon, tirazetam, tiropamid, trofiban, tizanidin, tolazololin, tolbutamid, tolcapon, tolnaftato, tolperisona, tolterodin, topiramato, topotecán, torasemid, tramadol, tramazololin, trandolapril, tranilcipromin, trapidilo, trastuzumab, travoprost, trazodon, trepostinilo, triamcinolon y derivados de triamcinolon, triamtereno, trifluperidol, trifluridin, trimetazidin, trimetoprim, trimipramin, tripelenamin, triprolidin, trifosfamid, tromantadin, trometamol, tropalpin, trovafloxacin, troxerutin, tulobuterol, tripsinas, tiramin, tirotricin, urapidilo, ácido ursodesoxicólico, teofilin, ácido ursodesoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomycin, vardenafilo, cloruro de vecuronio, venlafaxin, verapamil, verteporfin, vidarabin, vigabatrin, viloxazin, vinblastin, vincamin, vincristin, vindesin, vinorelbina, vinpocetin, viquidilo, vitamina D y derivados de vitamina D, voriconazol, warfarin, nicotinato de xantinol, ximelagatrán, xipamid, zafirlukast, zalcitabin, zaleplon, zanamivir, zidovudin, ziprasidon, ácido zoledrónico, zolmitriptano, zolpidem, zoplicon, zotepin y similares.

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

Sustancias nutracéuticas

25 Las sustancias nutracéuticas se pueden definir como extractos de alimentos que se reivindica que tienen efectos médicos sobre la salud humana. La sustancia nutracéutica está contenida habitualmente en un formato médico, como una cápsula, comprimido o polvo, en una dosis prescrita. Los ejemplos para sustancias nutracéuticas son resveratrol procedente de productos de la uva como antioxidante, productos de fibra dietética solubles, como cáscara de semilla de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como conservante contra el cáncer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de sustancias nutracéuticas son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula, o antocianinas de bayas. Algunas veces, la expresión sustancias nutracéuticas se usa como sinónimo de sustancias nutracéuticas.

Aplicación de la capa controladora (b):

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

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

En las farmacopeas se dan las propiedades relevantes, pruebas requeridas y especificaciones para la aplicación.

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

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

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

Capa de acabado

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

Formas de administración

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

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

Ejemplos

En los Ejemplos se usaron los siguientes copolímeros.

Copolímero 1:

20 Está compuesto de 65 por ciento en peso de metacrilato de metilo, 30 por ciento en peso de acrilato de etilo y 5 por ciento en peso de cloruro de metilmetacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RS).

Copolímero 2:

Está compuesto de 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 metilmetacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RL).

25 Copolímero 3:

Está compuesto de 50 por ciento en peso de metacrilato de metilo y 50 por ciento en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® L) usado sin neutralización.

Copolímero 4:

30 Está compuesto de 70% en peso de metacrilato de metilo y 30% por peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® S) usado sin neutralización.

Métodos

Fármaco modelo

Se llevaron a cabo estudios mediante el uso como fármaco modelo de Clorhidrato de Fenilefrina.

Excipientes

35 Todos los excipientes se usaron en calidad farmacéutica.

Estudios de disolución

Los granulados revestidos se sometieron a pruebas según USP 28-NF23, Capítulo General <711>, *Disolución*.

Parámetros de disolución:

Aparato: USP Type- I (cesto)

40 RPM: 100/min.

Temperatura: 37,5 ± 0,5°C

Volumen de disolución: 900 ml.

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

Intervalo de extracción: inicial, 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h, 5,0 h, 6,0 h, 6,5 h, 7,0 h, 7,5 h, 8,0 h, 9,0 h, 10,0 h, 11,0 h y 12,0 h.

Modo de detección: HPLC

Medio de disolución 1:

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

Medio de disolución 2:

Buffer pH 4,5 (Farmacopea estadounidense = USP)

Medio de disolución 3:

Buffer de fosfato pH 7,4 (Farmacopea estadounidense = USP)

10 *Detalles de la formulación*

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

Elaboración de preparaciones farmacéuticas

- 15 En una primera etapa, las semillas nonpareil se cargaron con hexahidrato de succinato de sodio y, posteriormente, con clorhidrato de fenilefrina y los excipientes para el núcleo, como se cita en la Tabla 1. Se preparó una composición de revestimiento mediante el uso de dos concentraciones diferentes de copolímero 3 o copolímero 4, mediante la cual el copolímero 3 o 4 se dispersó como un polvo fino en una solución de revestimiento acuosa que contiene una mezcla de copolímero 1 y copolímero 2 en las cantidades relativas mostradas en la Tabla 1.

20 Preparación de la suspensión de revestimiento

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

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

Procedimiento de revestimiento

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

En la Tabla 1 se muestra la composición de los granulados. Todas las cantidades se proporcionan como porcentaje en peso/peso (p/p) sobre una base seca.

Tabla 1

Sr. n°	Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Comparativo
Núcleo							
1.	Semillas <i>nonpareil</i>	14,56	15,40	14,56	15,40	14,04	
2.	Succinato de sodio (hexahidrato)	18,90	19,99	18,90	19,99	18,22	
3.	Povidona (PVP K 30)	1,75	1,85	1,75	1,85	1,50	
4.	Aerosil 200*	0,46	0,49	0,46	0,49	0,45	
5.	Clorhidrato de fenilefrina	11,02	11,66	11,02	11,66	10,32	
Revestimiento							

ES 2 715 274 T3

6.	Copolímero 1	31,51	33,33	31,51	33,33	31,58
7.	Copolímero 2	3,50	3,70	3,50	3,70	3,51
8.	Gliceril monoestearato	1,75	1,85	1,75	1,85	1,75
9.	Citrato de trietilo	7,00	7,41	7,00	7,41	7,02
10.	Copolímero 3	9,55	4,32	--	--	--
11.	Copolímero 4	--	--	9,55	4,32	--

*Aerosil 200 = sílice coloidal, calidad farmacéutica, tamaño medio de partículas de alrededor de 12 nm

Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo en h	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5 comparativo
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5,00	2,16	2,06	0,93	0,00	0,01
6,00	5,15	5,62	1,51	0,64	2,40
6,50	12,16	10,30	6,14	4,06	7,54
7,00	23,62	19,09	15,89	9,48	17,56
7,50	38,26	33,00	29,80	18,28	32,36
8,00	52,99	42,25	45,86	30,14	44,95
9,00	77,57	63,48	73,55	56,62	62,81
10,00	93,58	80,19	93,11	84,88	78,47
11,00	96,89	90,12	95,49	90,61	81,65
12,00	99,13	94,72	98,13	96,45	86,92

5

10 Como se puede observar a partir de la Tabla 2, las preparaciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 4 según la presente invención dan como resultado una liberación de más de 90% (sustancialmente completa) de los componentes farmacéuticamente activos dentro de 12 horas. Además, la fase de impulso en los ejemplos 1 a 4, que comienza la primera vez con más de 5% de liberación, es generalmente más pronunciada que en el ejemplo comparativo 5. En contraste con esto, en la formulación comparativa, el componente farmacéuticamente activo no se liberó completamente incluso después de 12 horas.

Granulados comprimidos en tabletas

15 Los granulados según el ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 5 se compactaron en comprimidos de la siguiente manera: Los excipientes se tamizaron a través de un tamiz 40#. Los granulados se mezclaron con la mitad de las cantidades de estearato de magnesio, Aerosil® 200 y talco, como se indica en la Tabla 3. Este preparado se mezcló adicionalmente con la cantidad de celulosa microcristalina Avicel® PH 102 que se muestra en la Tabla 3. Luego se agregó y mezcló la mitad restante del Aerosil® 200 y el talco junto con la cantidad de Ac-Di-Sol®, como se indica en

la Tabla 3. Finalmente, se añadió la mitad restante del estearato de magnesio y se mezcló. La mezcla se comprimió en una máquina de compresión mediante perforadores en forma de cápsula de 15x7 mm.

Tabla 3

Sr. No	Ingrediente	mg/comprimido
1.	Granulados	287,5
2.	Avicel® PH 102	247,24
3.	Ac-Di-Sol®	17,24
4.	Talco	17,24
5.	Aerosil® 200	2,86
6.	Estearato de magnesio	2,86
	Total	575

5 Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo en h	Granulado - ejemplo 2	Granulado - ejemplo 5 (comparativo)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00
2,00	1,01	4,47
5,00	1,34	7,07
5,50	1,41	7,65
6,00	2,04	9,12
6,50	4,43	10,68
7,00	12,08	14,95
8,00	40,86	38,86
9,00	72,25	60,18
9,50	83,77	68,60
10,00	90,84	74,73
11,00	95,79	82,81

10 Como se puede observar a partir de la Tabla 4, el comprimido que contiene la preparación farmacéutica del Ejemplos 2 según la presente invención da como resultado una liberación de más de 90% (sustancialmente completa) de los componentes farmacéuticamente activos dentro de 10 horas. En contraste con esto, en el comprimido que contiene la formulación comparativa, el componente farmacéuticamente activo no se liberó completamente incluso después de 12 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica o nutracéutica que comprende
- 5 a) un núcleo que comprende esencialmente una sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa y una sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutracéuticamente activas; y
- b) una capa de control que rodea el núcleo que comprende:
- i) un 55 a un 92% en peso en función del peso total de los copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 80 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 20% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo; y
- 10 ii) un 8 a un 45% en peso en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa de un copolímero o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos por un 18 a un 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico,
- 15 donde no se encuentra una capa de control adicional que comprenda polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables entre el núcleo a) y la capa de control b) y
- donde la sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutricionalmente activas se selecciona entre ácidos orgánicos y sales de un ácido orgánico o donde la sustancia que actúa de manera moduladora es el cloruro de sodio (NaCl).
- 20 2. La preparación de conformidad con la reivindicación 1, donde los copolímeros de conformidad con el componente ii) están compuestos de 41 a 82% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico.
3. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los copolímeros según el componente ii) están compuestos de 41 a 60% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de metacrilato de metilo o acrilato de etilo y 40 a 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido metacrílico.
- 25 4. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los copolímeros de conformidad con el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 93 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 7% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.
- 30 5. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los copolímeros de conformidad con el componente i) comprenden copolímeros de (met)acrilato compuestos de un 80 a menos que un 93 % en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y más que 7 a un 20 % en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.
- 35 6. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los copolímeros según el componente i) comprenden una mezcla de
- 40 - 40 a un 99% en peso en función del peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de un 93 a un 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 2 a un 7% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo; y
- 45 - 1 a un 60% en peso en función del peso total de la mezcla de copolímeros de (met)acrilato compuesta de un 85 a un 93 % en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de alquil ésteres C₁-C₄ de ácido (met)acrílico y un 7 a un 15 % en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo.
- 50 7. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las unidades estructurales que contienen un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo se derivan de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo.

8. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa de control comprende 75 a 92% en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa del componente i) y 8 a 25% en peso en función del peso total de los copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa del componente ii).
- 5 9. La preparación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el núcleo está libre de una capa de control que comprende polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. La preparación según la reivindicación 1, donde los ácidos orgánicos se seleccionan entre ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido tártrico, ácido glutárico, ácido láctico y mezclas de ellos y las sales del ácido orgánico se seleccionan entre sales de amonio, litio, sodio y potasio de dichos ácidos orgánicos y mezclas de ellos.
11. Un comprimido que comprende la preparación farmacéutica o nutracéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Una cápsula de gelatina o HPMC que comprende la preparación farmacéutica o nutracéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 15 13. El uso de uno o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de 18 a 59% en peso en función del peso del copolímero de unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico en la preparación de una capa de control b) que comprende uno o una mezcla de una pluralidad de copolímeros de (met)acrilato compuestos de 80 a 98% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido (met)acrílico y 2 a 20% en peso en función del peso del copolímero (met)acrílico de unidades estructurales derivadas de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el radical alquilo que rodea un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente o nutracéuticamente activa y una sustancia que actúa de forma moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutricionalmente activas con el fin de aumentar la velocidad de liberación de la sustancia farmacéuticamente o nutricionalmente activa en fluidos fisiológicos en un perfil de liberación sigmoidal, donde no se encuentra una capa de control adicional que comprenda polímeros, ceras, resinas y/o proteínas farmacéuticamente aceptables entre el núcleo y la capa de control b) y donde la sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de sustancias farmacéuticamente o nutricionalmente activas se selecciona entre ácidos orgánicos y sales de un ácido orgánico o donde la sustancia que actúa de manera moduladora es el cloruro de sodio (NaCl).
- 20 14. El uso de la reivindicación 13, donde el copolímero o los copolímeros que contiene/n unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico está/n presente/s en la capa de control en una cantidad de 8 a 45% en peso y el copolímero o los copolímeros que comprende/n un grupo de amonio cuaternario está/n presente/s en la capa de control en una cantidad de 55 a 92% en peso, mediante el cual el porcentaje en peso se basa en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa.
- 25 15. El uso de la reivindicación 13, donde el copolímero o los copolímeros que contiene/n unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico está/n presente/s en la capa de control en una cantidad de 8 a 25 % en peso y el copolímero o los copolímeros que comprende/n un grupo de amonio cuaternario está/n presente/s en la capa de control en una cantidad de 75 a 92% en peso, mediante el cual el porcentaje en peso se basa en función del peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes en la capa.
- 30 16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, donde el copolímero o los copolímeros que contiene/n unidades estructurales derivadas de ácido acrílico o ácido metacrílico está/n definido/s en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el copolímero o los copolímeros que comprende/n un grupo de amonio cuaternario está/n definido/s en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, y la sustancia que actúa de manera moduladora con respecto a la liberación de las sustancias activas farmacéuticamente está definida en las reivindicaciones 1 o 10.
- 35 40