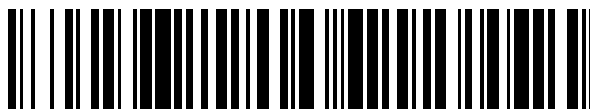


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2007 PCT/EP2007/054398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2008 WO08135090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2007 E 07728851 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2152250**

54 Título: **Formas farmacéuticas sólidas que comprenden un recubrimiento entérico con liberación acelerada del fármaco**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2020

73 Titular/es:

**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)
Rellinghauser Straße 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**LIU, FANG;
BASIT, ABDUL W;
LIZIO, ROSARIO;
PETEREIT, HANS-ULRICH;
MEIER, CHRISTIAN y
DAMM, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 759 626 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

Formas farmacéuticas sólidas que comprenden un recubrimiento entérico con liberación acelerada del fármaco.

La invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas que comprenden un recubrimiento entérico con liberación acelerada de un fármaco.

5 Antecedentes de la invención

Los productos recubiertos entéricos están diseñados para permanecer intactos en el estómago y luego liberar la sustancia activa en el intestino. El recubrimiento entérico se puede aplicar a formas farmacéuticas sólidas, como gránulos, miniesferas, cápsulas o comprimidos. El propósito del recubrimiento entérico es proteger el estómago contra compuestos activos irritantes como aspirina, o mejorar la biodisponibilidad del fármaco previniendo la degradación de fármacos lábiles a ácido o enzimas gástricas. Se han desarrollado recubrimientos entéricos duramente más de un siglo. Se cree que el primer recubrimiento entérico real usaba queratina por Unna en 1884. Algunos de los recubrimientos anteriores dependían de la descomposición enzimática o el efecto emulsionante de las películas en el intestino delgado, como las películas entéricas basadas en ácido esteárico.

Prácticamente todos los materiales entéricos utilizados actualmente son polímeros naturales sintéticos o modificados que contienen grupos carboxílicos ionizables. En el entorno de bajo pH del estómago, los grupos carboxílicos permanecen desionizados, y los recubrimientos de polímero permanecen insolubles. En el intestino, el pH aumenta hasta 5 y más, lo que permite que los grupos carboxílicos en los materiales de recubrimiento polimérico se ionicen, y los recubrimientos poliméricos se desintegren o disuelvan, liberando su contenido. En base al propósito de un recubrimiento entérico, un recubrimiento entérico ideal debería poseer las siguientes propiedades: 1. Deberá resistir la desintegración o disolución en el estómago mientras la forma farmacéutica permanezca allí; 2. Deberá disolverse o desintegrarse en el intestino delgado; 3. Deberá ser física y químicamente estable durante el almacenamiento; 4. No deberá ser tóxico; 5. Deberá ser fácilmente aplicado como recubrimiento; 6. Deberá ser económico.

La Tabla 1 muestra algunos materiales de recubrimiento entérico comúnmente utilizados para liberación de fármacos en el intestino delgado.

	Abreviatura	Tipo	Solubilidad
Celulosa acetato ftalato	CAP		Soluble en fluido intestinal de pH 6,0
Polivinil acetato ftalato	PVAP		Soluble en fluido intestinal de pH 5,5
Hidroxipropil metilcelulosa ftalato	HPMCP	HP-50	Soluble en fluido intestinal de pH 5,0
		HP-55	Soluble en fluido intestinal de pH 5,5
Poli-metacrilatos		Eudragit® L 100-55	Soluble en fluido intestinal de pH 5,5
		Eudragit® L 30 D-55	Soluble en fluido intestinal de pH 5,5
		Eudragit® L 100	Soluble en fluido intestinal de pH 6,0

Comúnmente se cree que las formas farmacéuticas entéricas, recubiertas con polímeros de pH de umbral de disolución bajo como polivinil acetato ftalato, celulosa acetato ftalato o Eudragit® L 100-55, se desintegran rápidamente al ingresar en el intestino delgado, no obstante, esto no es así.

Existe de hecho una discrepancia entre el desempeño *in vitro* e *in vivo* de los recubrimientos entéricos. Para estas formas farmacéuticas recubiertas entéricas, recubiertas con polímeros de pH de bajo umbral de disolución, la desintegración *in vitro* siempre ocurre rápidamente dentro de unos pocos minutos en pH intestinal simulado. Además, los estudios de disolución *in vitro* normalmente requieren que cuando los productos recubiertos entéricos se disponen en tampón de pH 6,8, más de 80 % del fármaco se libere dentro de 45 min, pero en la mayoría de los casos el tiempo de disolución es mucho menor que ese. Sin embargo, existe una discrepancia importante entre los datos de disolución *in vitro* y el desempeño *in vivo* de las formas farmacéuticas recubiertas entéricas. Puede

demorar hasta 2 h o 1-2 h o más que los productos recubiertos entéricos se desintegren después del vaciamiento gástrico.

Dado que el tiempo de tránsito del intestino delgado está en el orden de 3-4 horas, la desintegración y liberación del fármaco de dichas formas farmacéuticas recubiertas entéricas tendrá lugar en el intestino delgado distal. En algunos casos, dicha demora de liberación del fármaco de las formas farmacéuticas recubiertas entéricas podría provocar una farmacoterapia ineficaz. Por ejemplo, los suplementos de enzimas constituyen el planteamiento primario para tratar insuficiencia pancreática de aquellos pacientes con fibrosis quística (CF). Puesto que los pacientes con CF tienen menos pH duodenal postprandial en comparación con las personas sanas, la liberación de enzimas desde formas farmacéuticas recubiertas entéricas convencionales demora aproximadamente 100 min después del vaciamiento gástrico. Comparando este tiempo de liberación con el tiempo de tránsito habitual del intestino delgado, parece ser que podría perderse tanto como la mitad del tiempo de contacto disponible entre el quimo y las enzimas, lo que produce un efecto enzimático insuficiente. A su vez, para una serie de activos, el sitio óptimo de absorción es la parte superior del intestino delgado. La liberación demorada del fármaco hacia el intestino delgado distal podría reducir la biodisponibilidad de estos fármacos en formulaciones recubiertas entéricas convencionales. Por ejemplo, la biodisponibilidad de levodopa podría mejorarse cargando altas concentraciones del fármaco en la parte superior del intestino delgado. Un sistema recubierto entérico que libera su carga de fármaco de inmediato al ingresar en el intestino delgado sería por lo tanto muy deseable. Dichos sistemas también serían beneficiosos para fármacos que se absorben en el intestino delgado, en términos de rápido inicio de la acción.

El documento WO 2007/006353 describe el uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado que comprende unidades radicalmente polimerizadas de 25 a 95 por ciento en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 por ciento en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, por lo menos 4% de los cuales se neutralizan mediante una base, para producir un medicamento que se provee con un núcleo que contiene una sustancia activa y se recubre con el copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado. Dicho medicamento libera por lo menos 30 por ciento de la sustancia activa contenida allí en 30 minutos a un pH en el cual la sustancia activa es suficientemente soluble y estable y en el cual el correspondiente medicamento recubierto con el polímero de (met)acrilato aniónico no neutralizado libera menos de 10 por ciento de la sustancia activa allí contenida.

El documento US 2005/0271778 describe un método para producir productos farmacéuticos en donde en el caso de formas farmacéuticas sólidas resistentes en el sistema gástrico que comprenden un copolímero de (met)acrilato aniónico para la protección de una sustancia activa sensible a ácido contenida en el núcleo, dicho polímero se aplica para formar un gradiente con respecto al grado de neutralización de los grupos aniónicos en el espesor del recubrimiento. En la región interna del recubrimiento, los grupos aniónicos del polímero se neutralizan para proteger la sustancia activa lábil ácida. El grado de neutralización se reduce hacia la región exterior del recubrimiento con el fin de lograr una resistencia gástrica de la forma farmacéutica sólida. En el caso de formas farmacéuticas sólidas sensibles a álcali que comprenden un copolímero de (met)acrilato catiónico, para la protección de una sustancia activa sensible a álcali, dicho polímero catiónico se aplica para formar un gradiente con respecto al grado de neutralización de los grupos catiónicos en el espesor del recubrimiento. En la región interior del recubrimiento, los grupos catiónicos del polímero se neutralizan para proteger la sustancia activa sensible a álcali. El grado de neutralización de los grupos catiónicos se reduce hacia la región exterior del recubrimiento. No obstante, este documento no aporta ninguna sugerencia con respecto a cómo acelerar la velocidad de liberación de la sustancia activa.

El documento US 2004/0028737 describe composiciones farmacéuticas orales estables recubiertas entéricas de fármacos inestables ácidos, en donde el recubrimiento entérico es una bicapa con un gradiente de pH en su espesor que comprende una capa interior de pH neutro o casi neutro 7 a 7,5 y una capa exterior de pH ácido 2 a 6. La intención de este documento es lograr la estabilización del fármaco sensible al ácido. Este documento no aporta ninguna sugerencia con respecto a cómo acelerar la velocidad de liberación de la sustancia activa.

El documento DE102005032806A1 describe el uso de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado como recubrimiento para preparar una forma farmacéutica con liberación del ingrediente activo a pH reducido. El documento US2003/152627A1 describe una forma multi-particulada de un medicamento, que comprende por lo menos dos formas de miniesferas recubiertas diferentes. Basit, A.W. et al. (2004) European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21. Núm. 2-3, pág. 179-189, XP002454848, describe "The Use of Formulation Technology to Assess Regional Gastrointestinal Drug Absorption in Humans (Uso de tecnología de formulación para evaluar la absorción gastrointestinal regional de fármacos en seres humanos). Los documentos WO03/045356A1, US2002/0098235A1 y CA2444814A1 describen formas farmacéuticas con múltiples recubrimientos. El documento EP 0453001A1 describe una composición farmacéutica para liberación controlada y dirigida de un principio activo dentro del intestino, y particularmente dentro del colon.

El documento WO 2005/044240 describe una formulación estable para lansoprazol sensible a ácido, en donde el sustrato que comprende lansoprazol se recubre con una capa de sub-recubrimiento que contiene un agente alcalino, y un recubrimiento entérico en la parte superior de esta capa de recubrimiento. El documento describe además que

se usan como sales básicas orgánicas de agente alcalino, como estearato de sodio, o sales básicas inorgánicas, como carbonato de hidrógeno sódico, u otras sales básicas inorgánicas que no son solubles en agua. Aquí nuevamente la intención de esta técnica es lograr la estabilización del lansoprazol sensible a ácido. Este documento no aporta ninguna sugerencia de cómo acelerar la velocidad de liberación de la sustancia activa.

Los productos recubiertos entéricos de esta tecnología de avanzada están diseñados para permanecer intactos en el estómago y luego liberar la sustancia activa en la parte superior del intestino. La observación real es que las formas farmacéuticas sólidas que tienen los recubrimientos entéricos de avanzada no se desintegran rápidamente al ingresar en el intestino delgado. Dado que el tiempo de tránsito del intestino delgado está en el orden de 3 a 4 horas, la desintegración y liberación del fármaco de dichas formas farmacéuticas recubiertas entéricas ocurrirá en el intestino delgado distal. No obstante, esta demora de liberación del fármaco de las formas farmacéuticas recubiertas entéricas podría provocar una farmacoterapia ineficaz.

Por consiguiente, el objeto consiste en dar a conocer formas farmacéuticas solidas con recubrimientos entéricos que se desintegran más rápidamente al ingresar en el intestino delgado, lo que significa en un punto de tiempo menor cuando se transfieren desde el estómago con un pH de aproximadamente 1 a 3,5 hasta el ingreso en el intestino con un pH de aproximadamente 5,5 a 7,0 (en comparación con secciones más distales del intestino delgado con un pH de 6,0 a 7,5).

Objeto de la presente invención

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es dar a conocer formas farmacéuticas sólidas con recubrimientos entéricos en donde la liberación del fármaco sea más rápida a pH inferior en comparación con las formas farmacéuticas sólidas de última generación. El objeto fue por consiguiente formular productos farmacéuticos que liberen el ingrediente activo contenido en modo acelerado.

Compendio de la invención

El objeto se resuelve con una forma farmacéutica sólida que comprende

un recubrimiento interior ubicado entre un núcleo que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

en donde dicho recubrimiento interior comprende un material polimérico aniónico parcialmente neutralizado, y por lo menos un ácido carboxílico que tiene 2 a 16 átomos de carbono, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal;

en donde dicho recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico que no está neutralizado en absoluto o está menos neutralizado que el material del recubrimiento interior.

La presente invención da a conocer una forma farmacéutica sólida recubierta entérica. La forma farmacéutica sólida recubierta entérica de acuerdo con la presente invención exhibe resistencia gástrica y muestra menos de 10 por ciento de liberación del fármaco en un fluido gástrico simulado durante por lo menos 120 min de acuerdo con USP 28. Por ejemplo, esta prueba para demostrar la resistencia gástrica se puede llevar a cabo en una disolución de hidrócloruro a pH 1,2.

En detalle, la forma farmacéutica sólida recubierta entérica de la presente invención es resistente al ácido (exhibe resistencia gástrica) y muestra menos de 10 por ciento de liberación del fármaco y preferiblemente prácticamente ninguna liberación del fármaco en una disolución de hidrócloruro a pH 1,2 durante por lo menos 120 min, antes de, por ejemplo, ser dispuesta en un tampón de fosfato de pH superior, por ejemplo de pH 5,6. La presente invención ha demostrado que el uso de un recubrimiento interior ubicado entre el recubrimiento entérico y el núcleo de la forma farmacéutica sólida ayuda a desintegrar y liberar el fármaco a un determinado pH más temprano en comparación con una forma farmacéutica sólida que tiene un recubrimiento entérico sin un recubrimiento interior. El efecto que se tiene como fin es que *in vivo* la forma farmacéutica sólida de acuerdo con la invención libere su sustancia activa "antes", a saber ya en el ingreso en el intestino. El término "antes" significa aquí que la forma farmacéutica sólida de acuerdo con la invención comienza a liberar la sustancia activa ya en un valor de pH inferior en comparación con el pH normal del intestino, a saber cuando la forma farmacéutica sólida se transfiere desde el estómago que tiene pH bajo, p. ej., 1,2 en la entrada del intestino (p. ej., pH 5,6) que tiene un pH superior comparado con el estómago, pero no tan alto como es el caso en secciones más distales del intestino.

Este efecto se logra de la siguiente manera: en el caso de que el recubrimiento interior se prepare a partir de una disolución o dispersión acuosa que contenga allí el polímero aniónico respectivo, esta disolución o dispersión tiene un pH superior que la disolución o dispersión de la cual se obtiene el recubrimiento exterior. Se ha de entender que el recubrimiento como tal en forma sólida no tiene pH. En la medida en que se mencione en este documento el pH del recubrimiento o la película, significa el pH de la disolución o dispersión de la cual se obtiene el recubrimiento. Si bien no hay pH que pueda medirse en el recubrimiento sólido, la diferencia en pH de la disolución o dispersión de la cual se obtiene el recubrimiento interior es significativa.

En el caso de la preparación del polímero a partir de una disolución o dispersión acuosa, en una realización preferida el valor del pH de la disolución o dispersión de la cual se puede obtener el recubrimiento interior es por lo menos 0,5 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,0 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,0 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 3,0 unidades de pH, lo más preferiblemente por lo menos 4,0 unidades de pH superiores al valor de pH de la disolución o dispersión de la cual se puede obtener el recubrimiento exterior.

En caso de que el recubrimiento interior se prepare en un disolvente orgánico, también puede no medirse el pH. En este caso, el polímero aniónico para el recubrimiento interior se obtiene a partir de una disolución o dispersión (orgánica) en donde el grado de neutralización de los grupos aniónicos es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior.

En una realización preferida, la diferencia en la neutralización entre el recubrimiento interior y el recubrimiento exterior es de por lo menos 5 por ciento puntos, preferiblemente por lo menos 10 por ciento puntos y lo más preferiblemente por lo menos 20 por ciento puntos. Incluso más preferiblemente, el grado de neutralización de los grupos aniónicos del recubrimiento exterior es como máximo 10 por ciento, preferiblemente como máximo 6 por ciento, incluso más preferiblemente como máximo 4 por ciento, incluso más preferiblemente como máximo 2 por ciento y lo más preferiblemente 0.

Se prefiere además que el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior y en el recubrimiento exterior, respectivamente, se seleccionen cada uno independientemente del otro del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca (Schellack).

Preferiblemente, el recubrimiento interior está hecho de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso de alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 %, preferiblemente por lo menos 2 a 70 % de los grupos aniónicos contenidos se neutralizan con un agente alcalino;

y el recubrimiento exterior está hecho de copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.

Se prefiere que la sal del ácido carboxílico sea una sal de metal alcalino, más preferiblemente una sal de sodio o potasio.

En una realización particularmente preferida, el ácido carboxílico tiene 2 a 16 átomos de carbono e incluso otro preferido tiene 1, 2 o 3 grupos carboxilo. Como otros ejemplos para ácidos carboxílicos que pueden estar presentes en el recubrimiento interior, se pueden mencionar los siguientes: ácido sórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido acético, ácido glicólico, ácido malónico, ácido propanoico, ácido glicérico, ácido trans-crotónico, ácido itacónico, ácido mesacónico, ácido trimetilacético, ácido isocítrico, ácido hexanoico, ácido 4-metilpentanoico, ácido gálico, ácido tereftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido alfa-fenilpropiónico, ácido beta-fenilpropanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido caprílico, ácido mirístico y sus mezclas, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal. Lo más preferiblemente, el ácido carboxílico es ácido adípico, ácido cítrico o ácido sórbico. Los ejemplos de la sal de ácidos carboxílicos incluyen citrato de sodio. Además, se prefiere particularmente ácido adípico o ácido cítrico, o sus sales, por ejemplo citrato sódico, o una mezcla de ácido y su sal, por ejemplo el sistema tampón de ácido cítrico/citrato de Na. La cantidad del ácido carboxílico o su sal, o las mezclas de dicho ácido y su sal, preferiblemente yace dentro del intervalo de 5 a 35 por ciento en peso, más preferiblemente en el intervalo de 7 a 20 por ciento en peso en base al polímero seco del recubrimiento interior.

Se prefiere además que cada uno del recubrimiento interior y exterior contenga 2 a 10, preferiblemente 2 a 8, lo más preferiblemente 4 a 6 mg/cm² aumento de peso del polímero. Se prefiere particularmente además que la relación entre el recubrimiento interior y exterior sea 10:90 a 90:10, preferiblemente 30:70 a 70:30 en peso de polímero seco.

El objeto de la presente invención es también resuelto por un método para la fabricación de una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica que comprende las siguientes etapas:

a) una etapa de recubrir un núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo con un material polimérico;

b) una etapa de recubrir un material polimérico aniónico en la parte superior del recubrimiento a) para formar un recubrimiento entérico exterior;

de modo tal que la forma farmacéutica sólida comprende un recubrimiento interior localizado entre el núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y dicho recubrimiento exterior;

5 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior; o en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;

10 en donde bajo condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7 en donde las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento exterior que no comprenden dicho recubrimiento interior alcanzan una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en un tiempo determinado de 2 a 5 horas, las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento interior y dicho recubrimiento exterior, logran una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.

15 A su vez, el objeto de la presente invención también se resuelve con una forma farmacéutica sólida recubierta entérica, con resistencia gástrica que comprende

un recubrimiento interior ubicado entre el núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

20 en donde el recubrimiento interior comprende un material polimérico y el recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico;

25 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior; o en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;

30 en donde bajo las condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7, si las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento exterior pero que no comprenden dicho recubrimiento interior logran una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en determinado tiempo dentro de 2 a 5 horas, las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento interior y exterior logran una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.

Incluso otro objeto más de la presente invención se resuelve con el uso de un material polimérico para la fabricación de una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica,

35 en donde la forma farmacéutica sólida comprende un recubrimiento interior ubicado entre el núcleo que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior; en donde dicho material polimérico está comprendido en el recubrimiento interior;

40 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior del material polimérico; o donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;

45 en donde bajo las condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7, si las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento exterior pero no comprenden dicho recubrimiento interior logran una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en un tiempo determinado dentro de 2 a 5 horas, las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento interior y exterior logran una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.

50 En lo sucesivo se describirán las realizaciones preferidas de la forma farmacéutica sólida antes mencionada, el método para su fabricación o el uso de un material polimérico para la fabricación de dicha forma farmacéutica sólida:

Como se mencionó anteriormente, en caso de que el recubrimiento interior se prepare a partir de una disolución o dispersión acuosa que contenga allí el respectivo polímero, esta disolución o dispersión tiene un pH superior a aquel de la disolución o dispersión a partir de la cual se obtiene el recubrimiento exterior. Se ha de entender que el

recubrimiento como tal en forma sólida no tiene pH. En la medida que se mencione en este documento, el pH del recubrimiento o la película significa el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se obtiene el recubrimiento. Si bien no hay pH que se pueda medir en el recubrimiento sólido, la diferencia en pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se obtiene el recubrimiento interior es significativa.

- 5 En caso de que el recubrimiento interior se prepare en un disolvente orgánico, también puede no medirse el pH. En este caso, el polímero aniónico para el recubrimiento interior se obtiene de una disolución o dispersión orgánica en donde el grado de neutralización de los grupos orgánicos es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior.

- 10 Se prefiere que en caso de material polimérico aniónico, la diferencia en la neutralización de grupos aniónicos entre el recubrimiento entérico y el recubrimiento exterior sea por lo menos 5 puntos porcentuales, preferiblemente por lo menos 10 puntos porcentuales y lo más preferiblemente por lo menos 20 puntos porcentuales.

Se prefiere además que el grado de neutralización de los grupos aniónicos del recubrimiento exterior sea como máximo 10 por ciento, preferiblemente como máximo 6 por ciento, más preferiblemente como máximo 4 por ciento, incluso más preferiblemente como máximo 2 por ciento y lo más preferiblemente 0.

- 15 Se prefiere además que en caso de disoluciones o dispersiones acuosas, el valor de pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior sea por lo menos 0,5 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,0 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,0 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 3,0 unidades de pH, lo más preferiblemente por lo menos 4,0 unidades de pH más que el valor de pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior.

- 20 Preferiblemente, en caso de disoluciones o dispersiones acuosas, la diferencia del valor de pH entre la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior y la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior está en el intervalo de 2 a 4 unidades de pH.

- 25 Se prefiere particularmente que el recubrimiento interior además comprenda ácido carboxílico que tenga 2 a 16 átomos de carbono o ácidos inorgánicos, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal. Preferiblemente, la sal es una sal de metal alcalino.

- 30 Se prefiere además que el ácido carboxílico se seleccione del grupo que consiste en ácido sórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido acético, ácido glicólico, ácido malónico, ácido propanoico, ácido glicérico, ácido trans-crotónico, ácido itacónico, ácido mesacónico, ácido trimetilacético, ácido isocítrico, ácido hexanoico, ácido 4-metilpentanoico, ácido gálico, ácido tereftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido alfa-fenilpropanoico, ácido beta-fenilpropanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido mirístico y mezclas de estos, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal. Se prefiere particularmente que el ácido carboxílico sea ácido adípico o cítrico. Los ejemplos de la sal de ácido carboxílico incluyen citrato de sodio. La cantidad del ácido carboxílico o su sal, o mezclas de dicho ácido y su sal, preferiblemente yace en el intervalo de 5 a 35 por ciento en peso, más preferiblemente en el intervalo de 7 a 20 por ciento en peso en base al polímero seco del recubrimiento interior. Los inventores hallaron que la presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos, particularmente ácido carboxílico que tiene 2 a 16 átomos de carbono y que tiene 1, 2 o 3 grupos carboxilo, más particularmente ácido adípico o ácido cítrico, pero también sus sales (p. ej., citrato de Na) en el recubrimiento interior acelera más la velocidad de liberación del fármaco.

- 40 Se prefiere además que el material polimérico del recubrimiento interior sea un material polimérico aniónico, o un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, poli(etilenoóxido)-injerto-polivinilalcohol, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y/o alcohol polivinílico.

- 45 En una realización preferida de la invención, el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca.

- 50 Preferiblemente, el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior es un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 %, preferiblemente por lo menos 2 a 70 % de los grupos aniónicos contenidos se neutralizan con un agente alcalino.

Se prefiere además que el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento exterior se seleccione del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca.

En otra realización preferida, el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento exterior es un copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde el recubrimiento exterior está menos neutralizado que el recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.

Asimismo, se prefiere que el recubrimiento exterior e interior comprenda un copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde el recubrimiento exterior está menos neutralizado que el recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto, en donde el recubrimiento interior comprende además ácidos carboxílicos o ácidos inorgánicos, sus sales o sus mezclas.

Se prefiere particularmente que cada recubrimiento interior y exterior contenga 2 a 10, preferiblemente 2 a 8, lo más preferiblemente 4 a 6 mg/cm² de aumento de peso de polímero. Preferiblemente, la relación entre el recubrimiento interior y el recubrimiento exterior es 10:90 a 90:10, preferiblemente 30:70 a 70:30 en peso de polímero seco.

Otras realizaciones

El objeto de la presente invención también se resuelve con una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica que comprende

un recubrimiento interior ubicado entre un núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

en donde dicho recubrimiento interior comprende un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en un material polimérico aniónico o un polímero neutro soluble en agua; en donde dicho recubrimiento interior comprende además por lo menos una sal inorgánica soluble en agua, con la salvedad que se excluyen los carbonatos y bicarbonatos;

en donde dicho recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico que está menos neutralizado que el material del recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.

En caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior. En caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior.

Como se mencionó anteriormente, en caso de que el recubrimiento interior se prepare a partir de una disolución o dispersión acuosa que contenga allí el polímero respectivo, esta disolución o dispersión tiene un pH mayor que la disolución o dispersión a partir de la cual se obtiene el recubrimiento exterior. Se ha de entender que el recubrimiento como tal en forma sólida no tiene pH. Cuando se menciona en este documento el pH del recubrimiento o la película, significa el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se obtiene el recubrimiento. Si bien no se puede medir el pH en el recubrimiento sólido, la diferencia en pH de la disolución o dispersión a partir de la cual está hecho el recubrimiento interior es significativa.

En caso de que el recubrimiento interior se prepare en un disolvente orgánico, también puede no medirse el pH. En este caso, el polímero aniónico para el recubrimiento interior se obtiene a partir de una disolución o dispersión (orgánica) en donde el grado de neutralización de los grupos aniónicos es mayor en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual está hecho el recubrimiento exterior.

Se prefiere que en caso de material polimérico aniónico, la diferencia en la neutralización de los grupos aniónicos entre el recubrimiento interior y el recubrimiento exterior sea por lo menos 5 puntos porcentuales, preferiblemente por lo menos 10 puntos porcentuales y lo más preferiblemente por lo menos 20 puntos porcentuales.

Se prefiere además que el grado de neutralización de los grupos aniónicos del recubrimiento exterior sea como máximo de 10 por ciento, preferiblemente como máximo 6 por ciento, más preferiblemente como máximo 4 por ciento, incluso más preferiblemente como máximo 2 por ciento y lo más preferiblemente 0.

Se prefiere además que en caso de disoluciones o dispersiones acuosas, el valor del pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior sea por lo menos 0,5 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,0 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 1,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,0 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 3,0 unidades de pH, lo más preferiblemente por lo menos

4,0 unidades de pH mayores que el valor de pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior.

Preferiblemente, en caso de disoluciones o dispersiones acuosas, la diferencia del valor de pH entre la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior y la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior oscila entre 2 y 4 unidades de pH.

Preferiblemente, el polímero neutro soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, poli(etilenóxido)-injerto-polivinilalcohol, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y/o alcohol polivinílico. Más preferiblemente, el material polimérico aniónico se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca.

Se prefiere particularmente que la sal inorgánica se seleccione entre sal de metal alcalino, sal de metal alcalino térreo, sal de amonio, sales de metales solubles. Como metales para las sales de metales solubles se pueden mencionar manganeso, hierro, cobre, zinc y molibdeno. Se prefiere también la sal inorgánica seleccionada entre cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato, borato, por ejemplo NaCl, KCl, NH₄Cl, NaI, KI, NaF, KF.

En otra realización preferida, el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior es un copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 %, preferiblemente por lo menos 2 a 70 % de los grupos aniónicos contenidos se neutralizan con un agente alcalino.

Se prefiere además que el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento exterior sea un copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde el recubrimiento exterior está menos neutralizado que el recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.

Preferiblemente, el recubrimiento exterior y el recubrimiento interior comprenden un copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso de alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde el recubrimiento exterior está menos neutralizado que el recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.

Se prefiere además que el recubrimiento interior y exterior contenga 2 a 10, preferiblemente 2 a 8, lo más preferiblemente 4 a 6 mg/cm² aumento de peso de polímero. Preferiblemente, la relación entre el recubrimiento interior y exterior es 10:90 a 90:10, preferiblemente 30:70 a 70:30 en peso de polímero seco.

Modo de operación de la invención

Los polímeros aniónicos adecuados para el recubrimiento interior y el recubrimiento exterior son, por ejemplo, copolímeros de (met)acrilato aniónicos. Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos, p. ej., del tipo EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® L 100-55, EUDRAGIT® S o EUDRAGIT® FS, se conocen como recubrimientos que son solubles en el jugo intestinal para formas farmacéuticas. Dependiendo de la composición de monómero, pero especialmente del contenido de grupos aniónicos, los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se caracterizan por valores de pH específicos en el jugo intestinal o en el fluido intestinal simulado. Dependiendo del tipo de polímero, los valores de pH específicos para disolución, o los valores de pH para el comienzo específico de la disolución, están en el intervalo de por ejemplo pH 5,5 a 7,5. En o encima del pH específico para disolución del respectivo copolímero de (met)acrilato aniónico, las formas farmacéuticas recubiertas liberan el ingrediente activo contenido. Los valores de pH específicos para disolución caracterizan por lo tanto el comienzo de la liberación del ingrediente activo.

Se conoce que se emplean copolímeros de (met)acrilato aniónicos en forma parcialmente neutralizada como una sola capa con el fin de mejorar la estabilidad de los agentes activos lábiles a ácido. Se logra así una mejor solubilidad del polímero en agua y una estabilización de las dispersiones de polímero. Las bases que se pueden utilizar para la neutralización parcial son normalmente sustancias tales como NaOH, KOH, hidróxido de amonio o bases orgánicas como por ejemplo trietanolamina.

La comparación de películas de copolímeros de (met)acrilato aniónicos que se han neutralizado parcialmente, por ejemplo mediante NaOH, y que no se han neutralizado parcialmente, revela que las películas parcialmente neutralizadas se disuelven más rápidamente en un sistema tampón a pH específico para disolución que las películas no neutralizadas. No obstante, una neutralización necesaria para elevar el pH suprimió la resistencia necesaria al jugo gástrico de la composición farmacéutica.

Copolímero de (met)acrilato aniónico

- En una realización preferida, los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se usan tanto para el recubrimiento exterior como interior. Si los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se usan para el recubrimiento interior, se neutralizan parcialmente. El copolímero de (met)acrilato aniónico comprende 25 a 95, preferiblemente 40 a 95, en particular 60 a 40, % en peso de alquil ésteres C₁ a C₄ de radicales libres polimerizados de ácido acrílico o metacrílico y 75 a 5, preferiblemente 60 a 5, en particular 40 a 60, % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.
- Las proporciones mencionadas normalmente ascienden a 100 % en peso. No obstante, es también posible además, sin que esto conduzca a un deterioro o alteración de las propiedades esenciales, que estén presentes cantidades pequeñas en la región de 0 a 10, por ejemplo 1 a 5, % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica, como por ejemplo hidroxietil metacrilato o hidroxietil acrilato. Se prefiere que no estén presentes otros monómeros capaces de copolimerización vinílica.
- Los alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico son en particular metil metacrilato, etil metacrilato, butil metacrilato, metil acrilato, etil acrilato y butil acrilato.
- Un monómero de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico es, por ejemplo, ácido acrílico, con preferencia por ácido metacrílico.
- Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados son aquellos compuestos por 40 a 60 % en peso de ácido metacrílico y 60 a 40 % en peso de metil metacrilato o 60 a 40 % en peso de etil acrilato (tipos EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L 100-55).
- EUDRAGIT® L es un copolímero de 50 % en peso metil metacrilato y 50 % en peso ácido metacrílico. El pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o en el fluido intestinal simulado se puede fijar en pH 6,0.
- EUDRAGIT® L 100-55 es un copolímero de 50 % en peso etil acrilato y 50 % en peso ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30 D-55 es una dispersión que comprende 30 % en peso EUDRAGIT® L 100-55. El pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o en el fluido intestinal simulado se puede determinar como pH 5,5.
- Asimismo, son copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados aquellos compuestos por 20 a 40 % en peso ácido metacrílico y 80 a 60 % en peso metil metacrilato (tipo EUDRAGIT® S). El pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o en el fluido intestinal simulado se puede determinar como pH 7,0.
- Los copolímeros de (met)acrilato adecuados son aquellos que consisten en 10 a 30 % en peso de metil metacrilato, 50 a 70 % en peso de metil acrilato y 5 a 15 % en peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® FS). El pH al comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o en el fluido intestinal simulado se puede determinar como pH 7,0.
- EUDRAGIT® FS es un copolímero de 25 % en peso metil metacrilato, 65 % en peso de metil acrilato y 10 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que comprende 30 % en peso de EUDRAGIT® FS.
- Adicionalmente, es adecuado un copolímero compuesto por
- 20 a 34 % en peso ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
 - 20 a 69 % en peso metil acrilato y
 - 0 a 40 % en peso etil acrilato y/o si corresponde
 - 0 a 10 % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica,
- con la salvedad que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3, no sea superior a 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado por sus buenas propiedades de estiramiento al quiebre, para comprimir miniesferas en comprimidos.
- Adicionalmente, es adecuado un copolímero compuesto por
- 20 a 33 % en peso ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
 - 5 a 30 % en peso metil acrilato y
 - 20 a 40 % en peso etil acrilato y

más de 10 a 30 % en peso butil metacrilato y si corresponde 0 a 10 % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica, en donde las proporciones de los monómeros ascienden a 100 % en peso,

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

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

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

5 a 30, preferiblemente 10 a 28, particular y preferiblemente 15 a 25 % en peso metil acrilato,

20 a 40, preferiblemente 25 a 35, particular y preferiblemente 18 a 22 % en peso etil acrilato, y

más de 10 a 30, preferiblemente 15 a 25, particular y preferiblemente 18 a 22 % en peso butil metacrilato,

en donde la composición de monómero se selecciona para que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea entre 55 y 70°C, preferiblemente 59 a 66, particular y preferiblemente 60 a 65°C.

Temperatura de transición vítrea significa en este sentido en particular el punto medio de temperatura T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3. La medición tiene lugar sin plastificante añadido, con contenidos de monómeros residuales (REMO) de menos de 100 ppm, con una tasa de calentamiento de 10°C/min y en atmósfera de nitrógeno.

El copolímero preferiblemente consiste esencial a exclusivamente en 90, 95 o 99 a 100 % en peso de los monómeros de ácido metacrílico, metil acrilato, etil acrilato y butil metacrilato en los intervalos de cantidades indicados anteriormente.

No obstante, es posible, sin que esto provoque necesariamente un deterioro de las propiedades esenciales, que estén presentes pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, p. ej., 1 a 5 % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica, como por ejemplo metil metacrilato, butil acrilato, hidroxietil metacrilato, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, vinil acetato y/o sus derivados.

Preparación de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se pueden preparar en un modo conocido *per se* por polimerización de radicales libres de los monómeros (ver, por ejemplo, EP 0 704 207 A2 y EP 0 704 208 A2). El copolímero según la invención se puede preparar en un modo conocido *per se* por polimerización en emulsión de radicales libres en fase acuosa en presencia de, preferiblemente, emulsionantes aniónicos, por ejemplo, por el procedimiento descrito en el documento DE-C 2 135 073.

El copolímero se puede preparar por procedimientos convencionales de polimerización de radicales libres continua o discontinuamente (procedimientos en lotes) en presencia de iniciadores formadores de radicales libres y, si corresponde, reguladores para ajustar el peso molecular no diluido, en disolución, por polimerización en perlas o en emulsión. El peso molecular promedio P_m (promedio en peso, determinado por ejemplo midiendo la viscosidad de la disolución) 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 por trituración, extrusión, granulación o corte en caliente.

Los copolímeros de (met)acrilato se obtienen en un modo conocido por sí mismo por polimerización en masa, en disolución, en perlas o en emulsión de radicales libres. Antes de procesarse deben llevarse al intervalo del tamaño de partícula de la invención por procedimientos adecuados de trituración, secado o pulverización. Esto puede tener lugar por trituración simple de miniesferas extruidas y enfriadas o corte en caliente.

El uso de polvos puede ser ventajoso especialmente en mezcla con otros polvos o líquidos. Los aparatos adecuados para producir polvos son familiares para el experto en la técnica, p. ej., molinos a chorro de aire, molinos de discos articulados, molinos de compartimientos. Es posible, si corresponde, incluir etapas de tamizado apropiadas. Un molino adecuado para grandes cantidades industriales es, por ejemplo, un molino de chorros opuestos (Multi núm. 4200) que funciona con una presión manométrica de aproximadamente 6 bar.

Neutralización parcial

Las bases adecuadas para los propósitos de la invención son aquellas mencionadas expresamente en el documento EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185 o que derivan de allí. Las siguientes se excluyen en particular: disolución de hidróxido sódico, disolución de hidróxido de potasio (KOH), bases de hidróxido de amonio u orgánicas como por ejemplo trietanolamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trifosfato de sodio, tricitrato de sodio o amoniaco o aminas fisiológicamente toleradas tales como trietanolamina tris(hidroximetil)aminometano.

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

Ajuste del grado de neutralización parcial con mezclas

Las mezclas pueden también producir ventajas técnicas en el ajuste del grado de neutralización parcial. En una realización preferida de la invención para el recubrimiento interior se hace uso de mezclas de copolímeros de (met)acrilato aniónicos que difieren en el grado de neutralización parcial, que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 % de los grupos aniónicos contenidos, como promedio calculado para la mezcla, se neutralizan con una base. Es posible por ejemplo mezclar un copolímero de (met)acrilato aniónico que no está parcialmente neutralizado y que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico con un copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado de la misma composición de monómero dentro de los intervalos cuantitativos establecidos de modo tal que 1 a 80 % de los grupos aniónicos contenidos, según el promedio calculado para la mezcla, estén neutralizados. La mezcla se puede preparar, por ejemplo, agitando un polvo que se ha obtenido a partir de una dispersión de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado, p. ej., por secado por pulverización o liofilización, en una dispersión de un copolímero de (met)acrilato aniónico que no ha sido parcialmente neutralizado.

Mezclas

El copolímero de (met)acrilato que se ha neutralizado parcialmente de acuerdo con la invención es además adecuado para mezclar con otros copolímeros farmacéuticamente utilizados con el fin de modificar sus propiedades. Esto aumenta el alcance para configuración por el experto en la técnica al ajustar el perfil de liberación específicamente modificado. La invención por consiguiente se refiere a un copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado, caracterizado porque está presente en una mezcla con copolímeros de metacrilato y/o etil acrilato y si corresponde menos de 5 % en peso ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, butil metacrilato y dimetiletil metacrilato, copolímeros de metil metacrilato, etil acrilato y trimetilamonioetil metacrilato, copolímeros de metil metacrilato y etil acrilato, polivinilpirrolidonas (PVP), alcoholes polivinílicos, copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (Kollicoat®), almidón y sus derivados, polivinil acetato ftalato (PVAP, Coateric®), polivinil acetato (PVAc, Kollicoat), copolímero de vinil acetato-vinilpirrolidona (Kollidon® VA64), copolímero de vinil acetato: ácido crotonico 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat® VAC), polietilenglicoles que tienen un peso molecular encima de 1000 (g/mol), quitosán, un ácido poliacrílico reticulado y/o no reticulado, un alginato de Na y/o una pectina.

Dispersiones

El copolímero de (met)acrilato no neutralizado o parcialmente neutralizado puede estar, por ejemplo, en la forma de una dispersión acuosa con un contenido de sólidos de 10 a 50 por ciento.

El copolímero de (met)acrilato no neutralizado o parcialmente neutralizado puede estar en la forma de un polvo redispersable que se ha obtenido a partir de una dispersión, por ejemplo, con secado por pulverización.

Dispersiones/neutralización parcial

El polímero en emulsión preferiblemente se produce y utiliza en la forma de una dispersión acuosa de 10 a 50 por ciento en peso, en particular 20 a 40 %. Se prefiere un contenido de sólidos de 30 % en peso como forma comercial. La neutralización parcial de las unidades de ácido metacrílico se puede dispensar para procesamiento; no obstante, es posible, por ejemplo hasta un grado de hasta 5 o 10 % en moles, si se desea una estabilización o espesamiento de la dispersión del agente de recubrimiento. El tamaño promedio en peso (radio) de las partículas de látex es normalmente 40 a 100 nm, preferiblemente 50 a 70 nm, asegurando por lo tanto una viscosidad inferior a 1000 mPa·s que es favorable para técnicas de procesamiento. El tamaño de partícula se puede determinar por difracción láser, p. ej., usando el Mastersizer 2000 (de Malvern).

Con grados más altos de neutralización, p. ej., 10 a 50 % mol, o neutralización completa, es posible convertir el copolímero en un estado disuelto.

Con el fin de preparar una disolución del copolímero aniónico, normalmente es necesario que los grupos ácidos se neutralicen parcial o totalmente. El copolímero aniónico puede por ejemplo agitarse gradualmente en una concentración final de 1 a 40 % en peso en agua y mientras tanto neutralizarse parcial o totalmente añadiendo una

sustancia básica de acuerdo con la invención, tal como por ejemplo NaOH. También es posible emplear un polvo del copolímero, al cual ya se le ha añadido una base durante su preparación con el fin de neutralización (parcial), de modo que el polvo ya sea un polímero (parcialmente) neutralizado. El pH de la disolución está normalmente encima de 4, p. ej., en el intervalo de 4 a aproximadamente 8. Es también posible en este sentido que lotes de dispersiones parcial o totalmente neutralizadas se mezclen, por ejemplo con dispersiones no neutralizadas, y se procesen en el modo descrito, es decir, se use la mezcla para recubrimientos o inicialmente se liofilice o seque por pulverización para dar un polvo.

La dispersión puede además, por ejemplo, secarse por pulverización o liofilizarse en un modo conocido *per se* y proveerse en la forma de un polvo redispersable (ver, por ejemplo, EP-A 0 262 326). Son procedimientos alternativos la liofilización o coagulación y escurrimiento del agua en una extrusora con posterior granulación (ver, por ejemplo, EP-A 0 683 028).

Las dispersiones de copolímero de polvos secados por pulverización o liofilización y redispersados pueden exhibir una mejor estabilidad a la cizalladura. Esto es ventajoso en particular para aplicación con pulverización. Esta ventaja es muy evidente en particular cuando el copolímero presente en la dispersión está parcialmente neutralizado al grado de 2 a 10, preferiblemente 5 a 7, % mol (en base a los grupos ácidos presentes en el copolímero). Un emulsionante aniónico está preferiblemente presente en una cantidad de 0,1 a 2 % en peso. Se prefiere particularmente el lauril sulfato sódico como emulsionante.

Uso de copolímeros de (met)acrilato parcialmente neutralizados

El copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado se puede usar como agente de recubrimiento para el recubrimiento interior para una forma farmacéutica que, en la prueba de liberación USP 28 después de 2 horas a pH 1,2 y posterior cambio en el tampón al pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo, libera 90 %, preferiblemente 95 o 100 % del ingrediente activo contenido en no más de 80 %, preferiblemente no más de 75 %, más preferiblemente no más de 50 % en particular no más de 25 % del tiempo que transcurre para ello con un producto farmacéutico comparable que tiene un recubrimiento entérico exterior pero sin el recubrimiento interior de copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado.

Si la forma farmacéutica no de acuerdo con la invención libera en la prueba de liberación USP 28 después de 2 horas a pH 1,2 y posterior cambio en el tampón al pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo, p. ej., pH 5,6, 10 % o menos del ingrediente activo, por ejemplo, en otros 250 min, una forma farmacéutica comparable de acuerdo con la invención requiere no más de, por ejemplo, 55 min (22 % del tiempo), no más de, por ejemplo, 35 min (14 % del tiempo) o no más de, por ejemplo, 15 min (6 % del tiempo) para ello.

Si la forma farmacéutica de acuerdo con la invención libera en la prueba de liberación USP 28 después de 2 horas a pH 1,2 y posterior cambio en el tampón al pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo, p. ej., pH 5,6, 10 % o menos del ingrediente activo, por ejemplo, otros 250 min, una forma farmacéutica comparable de acuerdo con la invención requiere no más de, por ejemplo, 80 min (32 % del tiempo), no más de, por ejemplo, 50 min (20 % del tiempo) o no más de, por ejemplo, 30 min (12 % del tiempo) para liberar por lo menos 30 % del ingrediente activo.

El experto en la técnica conoce bien la prueba de liberación USP 28, en particular con el método de paletas USP 28 <711> (= Aparato 2).

El procedimiento de prueba típico es el siguiente:

1. Los recipientes del aparato de liberación se cargan cada uno con 900 ml de HCl 0,1M (pH 1,2) y se ajusta la temperatura del baño de agua hasta $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

2. El agitador de la paleta se intercambia con una velocidad de rotación de 50 rpm.

3. Se dispone el comprimido 1o cierta cantidad de miniesferas que contienen una cantidad comparable del ingrediente activo como comprimido 1 en cada recipiente del aparato. Se toma la precaución de que no haya burbujas de aire en la superficie del comprimido o la miniesfera.

4. Después de 120 min, los comprimidos o miniesferas se extraen del ácido y se disponen en 900 ml de disolución de tampón de fosfato con valores de pH de 5,5; 5,6; 5,8; 6,0 o 7,0.

5. Se determina el porcentaje de liberación del ingrediente activo en función del tiempo, dependiendo del ingrediente activo, p. ej., por fotometría a 271 nm en caso de teofilina, o 247 nm en caso de prednisolona, en el método circulante.

Forma farmacéutica

En una realización preferida de la invención, una forma farmacéutica comprende un núcleo que tiene un ingrediente farmacéutico activo y que comprende un recubrimiento de polímero interior de un copolímero de (met)acrilato

parcialmente neutralizado y un recubrimiento exterior de copolímero de (met)acrilato que no está neutralizado en absoluto o está menos neutralizado.

5 La forma farmacéutica puede preferiblemente comprender un recubrimiento de polímero con NaOH como el agente neutralizante en combinación con 0 a 70 % en peso de un plastificante. La forma farmacéutica preferiblemente comprende además un recubrimiento de polímero con un ácido orgánico tal como ácido cítrico (preferiblemente 10 a 30 % en peso) y NaOH como agente neutralizante en combinación con 5 a 25 % en peso de un plastificante o una mezcla de citrato de Na y ácido cítrico (preferiblemente 10 a 30 % en peso) en combinación con 5 a 25 % en peso de un plastificante.

10 La forma farmacéutica correspondiente puede ser, por ejemplo, la forma de una forma farmacéutica multiparticulada, comprimidos que contienen miniesferas, minicomprimidos, cápsulas, sachets, comprimidos efervescentes o polvos reconstituibles.

Procedimiento para producir una forma farmacéutica

15 La invención se refiere además a un procedimiento para producir la forma farmacéutica de acuerdo con la invención en un modo conocido *per se* mediante procedimientos farmacéuticos habituales como compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, extrusión y posterior acabado, granulación húmeda o seca o formación directa de miniesferas o unión de polvos (formación de capas de polvo) en perlas o núcleos neutros del ingrediente activo (bolitas) o partículas que contienen el ingrediente activo, y aplicando el recubrimiento de polímero en un procedimiento de pulverización o granulación de lecho fluido.

Producción de formas farmacéuticas multiparticuladas

20 La invención es adecuada en particular para producir formas farmacéuticas multiparticuladas, ya que el polímero de acuerdo con la invención tolera altas presiones en la compresión de las miniesferas con la carga.

25 La producción de formas farmacéuticas multiparticuladas por compresión de un aglutinante farmacéuticamente habitual con partículas que contienen el ingrediente activo se describe en detalle, por ejemplo, en Beckert et al. (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", International Journal of Pharmaceutics 143, pág. 13-23, y en el documento WO 96/01624.

30 Las miniesferas que contienen el ingrediente activo se pueden producir aplicando el ingrediente activo mediante un procedimiento de formación de capas. Para este propósito, el ingrediente activo se homogeneiza junto con otros excipientes (agente de liberación, si corresponde plastificante) y se disuelve o suspende en un aglutinante. El líquido se puede aplicar mediante un procedimiento de lecho fluido a miniesferas de placebo u otros materiales de vehículo adecuados, con evaporación del disolvente o agente de suspensión (bibliografía: International Journal of Pharmaceutics 143, pág. 13-23). Al procedimiento de producción le puede seguir una etapa de secado. El ingrediente activo se puede aplicar en una pluralidad de capas.

Algunos ingredientes activos, p. ej., ácido acetilsalicílico, se comercializan en la forma de cristales de ingrediente activo y se pueden emplear en esta forma en lugar de miniesferas que contienen el ingrediente activo.

35 Los recubrimientos de película en las miniesferas que contienen el ingrediente activo normalmente se aplican en aparatos de lecho fluido. Los ejemplos de formulaciones se mencionan en esta solicitud. Los formadores de películas normalmente se mezclan con plastificantes y agentes de liberación mediante un procedimiento adecuado. Es posible en este caso que los formadores de película estén en la forma de una disolución o suspensión. Los excipientes para la formación de la película pueden a su vez disolverse o suspenderse. Se pueden usar disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Es también posible usar estabilizadores para estabilizar la dispersión (por ejemplo: Tween 80 u otros emulsionantes o estabilizantes adecuados).

Los ejemplos de agentes de liberación son glicerol monoestearato u otros derivados de ácido graso adecuados, derivados de sílice o talco. Los ejemplos de plastificantes son propilenglicol, ftalatos, polietilenglicoles, sebacatos o citratos, y otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

45 De acuerdo con la invención, se localiza entre el núcleo que contiene el ingrediente activo y la capa de copolímero soluble en el intestino (recubrimiento exterior) un recubrimiento interior, que puede consistir en formadores de película inerte (p. ej., HPMC, HPC o copolímeros de ácido (met)acrílico) o, por ejemplo, talco u otras sustancias farmacéuticas adecuadas. Es asimismo posible utilizar combinaciones de formadores de película y talco o sustancias similares.

50 Las mezclas para producir comprimidos de partículas recubiertas se preparan mezclando las miniesferas con aglutinantes adecuados para formación de comprimidos, si es necesario añadiendo sustancias promotoras de desintegración, y si es necesario lubricantes. El mezclado puede tener lugar en máquinas adecuadas. Las mezcladoras no adecuadas son aquellas que provocan daño a las partículas recubiertas, p. ej., mezcladoras de reja. Una secuencia específica de adición de los excipientes a las partículas recubiertas puede ser necesaria para lograr

tiempos de desintegración cortos. Es posible que al premezclar las partículas recubiertas con el lubricante o estearato de magnesio como el agente de liberación de molde, su superficie se torne hidrófoba y por lo tanto se evite la adhesión.

5 Las mezclas adecuadas para formación de comprimidos normalmente comprenden 3 a 15 % en peso de un auxiliar de desintegración, p. ej., Kollidon CL y, por ejemplo, 0,1 a 1 % en peso de un lubricante y agente de liberación de molde tal como estearato de magnesio. El contenido de aglutinante se determina por la proporción requerida de las partículas de recubrimiento.

10 Los ejemplos de aglutinantes típicos son celulosa microcristalina, Cellactose®, fosfatos de calcio, Ludipress®, lactosa u otros azúcares adecuados, sulfatos de calcio o derivados de almidón. Se prefieren las sustancias de baja densidad aparente.

Los auxiliares de desintegración típicos (desintegrantes) son derivados de almidón o celulosa reticulados, y polivinilpirrolidona reticulada. Los derivados de celulosa son asimismo adecuados. El uso de auxiliares de desintegración se puede dispensar con la selección de un aglutinante adecuado.

15 Los lubricantes y agentes de liberación de molde típicos son estearatos de magnesio u otras sales adecuadas de ácidos grasos o sustancias mencionadas en la bibliografía para este fin (p. ej., ácido láurico, estearato de calcio, talco, etc.). El uso de un lubricante y agente de liberación de molde en la mezcla se puede dispensar con el uso de máquinas adecuadas (p. ej., prensa de comprimidos con lubricación externa), o formulaciones adecuadas.

Un auxiliar mejorador de flujo se puede añadir a la mezcla si es apropiado (p. ej., derivados de sílice coloidal, talco, etc.).

20 La formación de comprimidos puede tener lugar en prensas de comprimidos convencionales, prensas de comprimidos excéntricas o rotatorias, con fuerzas de compresión en el intervalo de 5 a 40 kN, preferiblemente 10-20 kN. Las prensas de comprimidos pueden estar equipadas con sistemas para lubricación externa. Si corresponde, se emplean sistemas especiales para llenado con boquilla que evitan el llenado de la boquilla mediante paletas propulsoras.

25 Otros procedimientos para producir la forma farmacéutica de acuerdo con la invención

Los procedimientos de aplicación tienen lugar por aplicación con pulverización de una disolución orgánica o preferiblemente dispersiones acuosas por fusión o aplicación directa de polvo. El factor crucial para la implementación en este caso es que resulten recubrimientos uniformes libres de poros.

30 Para procedimientos de aplicación de la técnica anterior, ver por ejemplo, Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Capítulo 7, pág. 165-196

Las propiedades relevantes, pruebas requeridas y especificaciones para la aplicación se mencionan en las farmacopeas.

Los detalles se pueden hallar en los libros de texto habituales, por ejemplo:

35 – 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, pág. 626-642.

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

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

La presente invención se explica en más detalle con los siguientes ejemplos, que se entiende no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Ejemplos

1. Hallazgos generales

45 Con el fin de encontrar una solución al objeto de la presente invención, los inventores hallaron que, por ejemplo, una dispersión de Eudragit® L 30D-55 que contiene 10 por ciento en peso de ácido adípico, que se neutralizó hasta pH 5,6 podría cambiar a una disolución clara y entonces la película fundida disolverse muy rápido en tampón de fosfato a pH 5,8. La película respectiva se expandió y se tornó clara al cabo de 5 min. No obstante, el ácido adípico

neutralizado podría lixiviarse de la película en HCl 0,1M, lo que hace que el desempeño de la película en el tampón de fosfato subsiguiente no sea diferente al de la película control.

Una mayor exploración resultó en al presente invención. De conformidad con la presente invención, con la aplicación de un recubrimiento normal Eudragit® L 30D-55 en la parte superior del recubrimiento que contiene ácido adípico neutralizado de formas farmacéuticas sólidas, el recubrimiento Eudragit® exterior protege el recubrimiento interior que contiene ácido adípico en HCl 0,1M. Durante el tratamiento subsiguiente de las respectivas miniesferas o comprimidos en tampón de fosfato que tienen por ejemplo un pH de 5,6, la disolución de tampón se difunde por el recubrimiento exterior y se pone en contacto con el recubrimiento interior. Como consecuencia, el recubrimiento interior que contiene ácido adípico podría disolverse muy rápido y supuestamente podría difundirse hacia el recubrimiento interior, ayudando de esta forma a romper el recubrimiento exterior, además de liberar el fármaco.

2. Materiales

Se adquirió prednisolona de Aventis Pharma., Antony, Francia. Se adquirieron miniesferas de teofilina (1,00-1,25 mm) de Klinge Pharm. Se adquirió lactosa (Pharmatose, 110 µm) de Ellis & Everard, Essex, Reino Unido. Se donó carboximetilcelulosa sódica (Ac-di-sol) por FMC International, Cork, Eire. Se adquirió polivinilpirrolidona (PVP) de VWR International Ltd, Poole, Reino Unido. Eudragit® L 30D-55 (Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania). HPMC E5 (hidroxipropil metilcelulosa) fue donada por Colorcon Inc., Dartford, Reino Unido. Se adquirió HP-55 (hidroxipropil metilcelulosa ftalato) de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Tokio, Japón. Se adquirió trietil citrato (TEC) de Lancaster Synthesis, Lancashire, Reino Unido. Todos los otros reactivos se adquirieron de Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.

3. Preparación de comprimidos y miniesferas de prednisolona

Como forma farmacéutica sólida, se usaron comprimidos que contenían la sustancia activa Prednisolona en las pruebas. Se prepararon comprimidos redondos (que representan el núcleo de la forma farmacéutica sólida) con un diámetro de 8 mm por granulación húmeda. Cada comprimido contiene 5 % en peso prednisolona (10 mg), 88,5 % en peso lactosa, 5 en peso PVP, 0,5 por ciento Ac-di-sol y 1 % en peso estearato de magnesio. Los comprimidos obtenidos se recubren además con las respectivas capas.

Se prepararon miniesferas de prednisolona (0,71-1,0 mm) por extrusión y esferonización. Cada miniesfera contiene 35 % en peso prednisolona, 40 % en peso lactosa y 25 % en peso Avicel PH101.

4. Recubrimiento para comprimidos y miniesferas de prednisolona

Los comprimidos y miniesferas de prednisolona se recubrieron en un lecho fluido (Strea-1, Aeromatic).

4.1 Formulación de recubrimiento

Eudragit® L 30D-55 con recubrimiento interior de ácido orgánico:

Se disolvieron en agua ácido adípico y cítrico, respectivamente, (5 a 30 %, en base al peso del polímero), 5 % trietilcitrato (TEC) basado en el peso del polímero, y se añadieron a dispersiones de Eudragit® L30D-55. Las dispersiones anteriores se neutralizaron luego a pH 5,6, 5,8 o 6,0 usando NaOH 1 M, y las dispersiones se tornaron disoluciones claras. Se homogeneizó 50 % talco en base al peso del polímero en agua y se añadió a la disolución anterior. El contenido de sólido total de la dispersión de recubrimiento fue 10 %. Se aplicaron 5 mg/cm² de polímero.

Eudragit® L100 con recubrimiento interior de ácido orgánico

Se disolvió en agua 10 % ácido cítrico y 50 % TEC (ambos basados en el peso del polímero). Se dispersó Eudragit® L100 en la disolución anterior, y se neutralizó hasta una disolución clara con pH 6,2 o 6,8. Se homogeneizó en agua 50 % talco en base al peso del polímero y se añadió a la disolución anterior. El contenido de sólido total de la dispersión de recubrimiento fue 10 %. Se aplicó 5 mg/cm² de polímero.

HPMC como recubrimiento:

Se usaron 10 % en peso disoluciones HPMC E5 con o sin 10 % en peso citrato de Na, ácido cítrico 10 %, NaCl 10 %. Se aplicaron 1, 3, 5 mg/cm² de polímero.

Recubrimiento control Eudragit® L 30D-55 y exterior:

Se disolvió en agua 10 % TEC (en base al peso del polímero), y se añadió a una dispersión de Eudragit® L 30D-55. Se homogeneizó 50 % talco en base al peso del polímero en agua y se añadió a la dispersión anterior. El contenido de sólido total de la dispersión de recubrimiento fue 20 %. Se aplicaron 5 mg/cm² de polímero.

Recubrimiento HP-55 (hidroxipropil metilcelulosa ftalato)

Se preparó disolución al 6 % de HP-55 disolviendo en etanol/agua (80:20). Se aplicaron 5 mg/cm² de polímero.

4.2 Condiciones de recubrimiento

La Tabla 2 resume las condiciones de recubrimiento para comprimidos de prednisolona y la tabla 3 resume las condiciones de recubrimiento para miniesferas de prednisolona.

- 5 La Tabla 2 muestra las condiciones de recubrimiento para comprimidos de prednisolona.

Formulaciones	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Capacidad de ventilación	Presión de atomización (bar)	Caudal (ml/min)
recubrimiento interior de ácido orgánico L 30D-55,	40	30	15	0,2	0,5-1,5
recubrimiento interior L100/S100/FS	40	30	15	0,2	1,5
sub-recubrimiento HPMC E5	40	30	15	0,2	1,5
Recubrimiento exterior y control L 30D-55	40	30	15	0,2	2,0
recubrimiento HP-55	45	35	15	0,2	2,0

La Tabla 3 muestra las condiciones de recubrimiento para miniesferas de prednisolona.

Formulaciones	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Capacidad de ventilación	Presión de atomización (bar)	Caudal (ml/min)
L 30D-55, recubrimiento interior de ácido orgánico	40	30	15	0,6	1,5
Sub-recubrimiento HPMC	45	35	15	2,0	1,5
Recubrimiento exterior y control L 30D-55	40	30	15	0,6	2

5. Recubrimiento para miniesferas de teofilina

- 10 Se recubrieron miniesferas de teofilina en un lecho fluido (Huettlin Mycrolab).

5.1 Formulaciones de recubrimiento

Eudragit L 30D-55 con recubrimiento de 10 % ácido cítrico:

Se disolvieron en agua 10 % ácido cítrico (en base al peso del polímero), 5 % trietilcitrate (TEC) (en base al peso del polímero), y se añadieron a dispersiones de EUDRAGIT® L30 D-55. Las dispersiones anteriores luego se

neutralizaron hasta pH 5,6 usando NaOH 1 M, y luego las dispersiones se tornaron disoluciones claras. Se homogeneizó en agua 50 % talco en base al peso del polímero y se añadió a la disolución anterior. El contenido de sólido total de la dispersión de recubrimiento fue 10 %. Se aplicaron 5 mg/cm² de polímero.

Recubrimiento exterior y control Eudragit L 30D-55:

- 5 Se disolvió en agua 10 % TEC (en base al peso del polímero), y se añadió a una dispersión Eudragit L 30 D-55. Se homogeneizó en agua 50 % talco en base al peso del polímero y se añadió a la dispersión anterior. El contenido de sólido total de la dispersión de recubrimiento fue 20 %. Se aplicaron 5 mg/cm² de polímero.

4.2 Condiciones de recubrimiento

Eudragit L 30D-55 con recubrimiento interior de 10 % ácido cítrico:

- 10 Temperatura de aire de entrada: 38,0-40,0 °C; temperatura del producto: 28-30 °C; temperatura de aire de escape: 27-29 °C; humedad de aire de escape: 25-38 %; micro clima: 0,6 bar; flujo de aire: 20,0 m³/h; presión de aire de atomización: 1,6-2,3 bar; velocidad de pulverización: 2,2 g/min.

Recubrimiento exterior y control Eudragit L 30D-55:

- 15 Temperatura de aire de entrada: 40,0-45,0 °C; temperatura del producto: 28-30 °C; temperatura de aire de escape: 22-27 °C; humedad de aire de escape: 40-45 %; micro clima: 0,4 bar; flujo de aire: 16,0-18,0 m³/h; presión de aire de atomización: 0,6-0,8 bar; velocidad de pulverización: 2,2 g/min.

6. Pruebas de disolución para los comprimidos y miniesferas recubiertos con Eudragit®, que comprenden como ingrediente activo prednisolona o teofilina, respectivamente.

- 20 Se llevó a cabo la prueba de disolución para comprimidos y miniesferas recubiertos que comprenden como ingrediente activo prednisolona o teofilina, respectivamente, usando el aparato de paletas del método BP II (Modelo PTWS, Pharmatest, Hainburg, Alemania). El volumen del medio de disolución fue 900 ml mantenido a 37 ± 0,5 °C, y se empleó una velocidad de paleta de 50 rpm. La cantidad de prednisolona o teofilina liberada de los comprimidos o miniesferas recubiertos se determinó con un espectrofotómetro de UV a 247 nm para prednisolona o a 271 nm para teofilina, respectivamente. Se dispusieron comprimidos o miniesferas durante 120 min en HCl 0,1N, y posteriormente en distintos pH de tampón de fosfato.
- 25

Ejemplo 1: Efectos de diferentes concentraciones de ácido en el recubrimiento interior sobre la liberación del fármaco del sistema de doble recubrimiento

- 30 El presente ejemplo muestra los efectos de diferentes concentraciones de ácido adípico en el recubrimiento interior (pH 5,6) sobre la liberación del fármaco. Para este experimento, se usaron los siguientes comprimidos que contenían prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior de Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², 10, 15 y 20 % en peso de ácido adípico, respectivamente, pH 5,6. Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a tampón de fosfato pH 5,6.

- 35 La velocidad de liberación del fármaco aumentó fuertemente cuando se usó concentración de ácido adípico en el recubrimiento interior de 10 %, 15 % y 20 % en peso en comparación con la forma farmacéutica sólida control que tiene el mismo recubrimiento exterior pero que no comprende un recubrimiento interior (no se muestran los datos). A su vez, se observó que el procedimiento de recubrimiento que usa Eudragit® L 30D-55 neutralizado hasta pH 5,6 comprendía además ácido adípico, ya que el recubrimiento interior era sencillo, y cuanto mayor era la concentración de ácido adípico, más sencillo era el recubrimiento.

- 40 Se llevaron a cabo otros experimentos con los siguientes comprimidos que contenían prednisolona: i) comprimidos control que contenían Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos con doble recubrimiento que comprendían el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10, 15, 20 y 30 % en peso ácido cítrico, respectivamente, pH 5,6. Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato pH 5,6.

- 45 La Tabla 4 resume una comparación de diferentes concentraciones de ácido cítrico en el recubrimiento interior. Las liberaciones del fármaco de 10 % en peso comprimidos recubiertos de ácido cítrico fueron más rápidas que con los comprimidos con doble recubrimiento de 10 % ácido adípico (ver tabla 5). En tampón de pH 5,6, las diferencias de liberación de las formulaciones del fármaco de 10, 15, 20, 30 % ácido cítrico fueron muy pequeñas.

- 50 En tampón que tiene pH 5,5 la formulación de 15 % ácido cítrico demostró liberación del fármaco más rápida que 10 % ácido cítrico (no se muestran los datos).

La Tabla 4 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona con doble recubrimiento de Eudragit® L 30D-55 que contiene ácido cítrico en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²).

tiempo [min]	Control: recubrimiento entérico Eudragit® L30D-55; sin recubrimiento interior	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55 10 % en peso ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55 15 en peso ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55 20 % en peso ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55; 30 % en peso ácido cítrico, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
150	0,0	0,5	1,1	1,1	2,4
155	0,0	1,0	2,0	4,9	7,8
160	0,0	2,8	5,5	6,9	17,3
165	0,0	7,1	14,1	9,0	21,1
170	0,0	12,7	24,7	13,2	26,3
180	0,0	32,9	48,8	63,1	34,8
195	0,0	62,8	72,0	87,0	41,0
240	1,1	103,8	94,0	94,6	89,2
375	10,0	106,8	97,1	99,3	98,1

Ejemplo 2: Efectos de las diferentes cantidades del recubrimiento exterior

En este experimento, se investigaron los efectos de la aplicación de diferentes cantidades de recubrimiento exterior sobre la disolución. Para este experimento, se utilizaron los siguientes comprimidos que contenían prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 3, 4 y 5 mg/cm², respectivamente; ii) comprimidos con doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 3, 4 y 5 mg/cm², respectivamente; recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 20 % en peso ácido cítrico, pH 5,6. Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato, pH 5,6.

Se demostró que la velocidad de disolución de un recubrimiento exterior de 5 mg/cm² (30 % liberación que se logró dentro de 175 min, 50 % liberación que se logró dentro de 180 min) fue superior que aquella de 4 mg/cm² (30 % liberación dentro de 175 min, 50 % liberación dentro de 220 min), que nuevamente fue superior que aquella de 3 mg/cm² recubrimiento exterior (30 % liberación dentro de 340 min), en comparación con los controles (que no tienen un recubrimiento interior): 5 mg/cm² recubrimiento exterior: 50 % liberación que se logró dentro de 530 min; 4 mg/cm² recubrimiento exterior: 50 % liberación dentro de 415 min; 3 mg/cm² recubrimiento exterior: 50 % liberación dentro de 275 min.

Se llevaron a cabo otros experimentos usando los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 3, 4 y 5 mg/cm², respectivamente; ii) comprimidos con doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 3, 4 y 5 mg/cm², respectivamente; recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % en peso ácido adípico, pH 5,6. Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato pH 5,6. La Tabla 5 muestra los resultados de la disolución de los comprimidos con doble recubrimiento para una formulación de 10 % ácido adípico.

La Tabla 5 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de prednisona con doble recubrimiento Eudragit® L 30D-55 que contienen 10 % ácido adípico en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²).

tiempo [min]	Control: recubrimiento: Eudragit®L 30D-55 5 mg/cm ²	Control: recubrimiento: Eudragit®L30D-55 4 mg/cm ²	Control: recubrimiento: Eudragit®L30D-55 3 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ² recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55; 10 % ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 4 mg/cm ² recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55; 10 % ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 3 mg/cm ² recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55; 10 % ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm ²
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
165	0,0	0,0	0,4	0,6	11,9	4,5
180	0,0	0,0	1,3	2,2	36,1	7,1
200	0,2	0,5	3,6	29,9	67,7	10,0

Ejemplo 3: Efectos del grado de neutralización de la disolución de recubrimiento interior

En este experimento, se investigaron los efectos del grado de neutralización de la disolución de recubrimiento interior sobre los perfiles de liberación del fármaco. Para esta prueba, se usan comprimidos con doble recubrimiento interior de Eudragit® L30D-55 que comprende 10 % en peso ácido cítrico. En detalle: para este experimento se usaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos con doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % en peso ácido cítrico, pH 5,6, 5,8 y 6,0, respectivamente, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato pH 5,6.

- 5
 - 10
- El experimento muestra un ligero incremento de liberación del fármaco cuando el pH de la disolución de recubrimiento interior aumentó de pH 5,6 a pH 5,8. Cuando se neutralizó la disolución de recubrimiento interior hasta pH 6,0, la velocidad de liberación del fármaco aumentó significativamente (ver tabla 6). Aquí, la demora de liberación del fármaco en tampón de fosfato pH 5,6 se redujo de 40 min a 5 min.

La Tabla 6 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de prednisolona con doble recubrimiento Eudragit® L 30D-55 que contienen 10 % ácido cítrico con distintos valores de neutralización en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²)

tiempo [min]	Control: Recubrimiento: Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55; 10 % en peso ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55; 10 % en peso ácido cítrico, pH 5,8	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55; 10 % en peso ácido cítrico, pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	0,0	9,9
160	0,0	2,8	12,9	57,4
170	0,0	12,7	24,8	78,2
190	0,0	52,1	60,3	92,4
375	10,0	106,3	96,0	94,9
535	50,0	n.d.	n.d.	n.d.

Ejemplo 4: Efectos de la liberación del fármaco con el uso de Eudragit® L 100 como recubrimiento interior

Para investigar la influencia del tipo de polímero sobre la liberación del fármaco se usó Eudragit® L 100 como disolución de recubrimiento interior que se neutralizó hasta pH 6,2. Para este experimento, se usaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L100, 10 % en peso ácido cítrico, pH 6,2, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato pH 5,6.

Como resultado, se observó que la liberación del fármaco desde comprimidos con doble recubrimiento con Eudragit® L 100 y 10 % en peso ácido cítrico como recubrimiento interior demostró un perfil de liberación del fármaco muy rápido, con una demora de solamente 5 min (10 % liberación del fármaco dentro de 145 min, 50 % liberación del fármaco dentro de 170 min), que fue mucho más rápido que el recubrimiento control Eudragit® L 30D-55 (10 % liberación del fármaco dentro de 370 min, 50 % liberación del fármaco dentro de 530 min).

Además, se compararon los distintos valores de neutralización de Eudragit® L 100 como pH 6,2 y pH 6,8. Para este experimento, se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos con doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L100, 10 % en peso ácido cítrico, pH 6,2 y 6,8, respectivamente, 5 mg/cm²; iii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L100, 15 % en peso ácido adípico, pH 6,8, 5 mg/cm²; iv) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L30D-55, 10 % en peso ácido cítrico, pH 5,6 y 6,0, respectivamente, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a una disolución de HCl 0,1 N durante 2 h y posteriormente a un tampón de fosfato pH 5,6.

Se compararon distintos valores de neutralización de Eudragit® L 100 como pH 6,2 y pH 6,8 y los perfiles de liberación del fármaco en estos dos valores de neutralización no exhibieron diferencias (Tabla 7). Al comparar la formulación de doble recubrimiento con Eudragit® L 30D-55 como recubrimiento interior a nivel de neutralización de pH 6,0, la liberación del fármaco de Eudragit® L 100 con comprimidos de doble recubrimiento de 10 % ácido cítrico tuvieron la misma demora (5 min), pero exhibieron una pendiente ligeramente más lenta del perfil de liberación. La formulación del recubrimiento interior con Eudragit® L 100 y 15 % ácido adípico también se investigó y demostró un perfil de liberación muy rápido, con una demora de 5 min y una pendiente de liberación similar a la formulación de Eudragit® L 30D-55, pH 6,0.

Tabla 7: Perfiles de disolución de los comprimidos de prednisona con doble recubrimiento Eudragit® L 30D-55, L100 en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²)

tiempo [min]	Control: <u>recubrimiento:</u> Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L100, 10 % ácido cítrico, pH 6,2	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L100, 10 % ácido cítrico, pH 6,8	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 6,0	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55 10 % ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L100, 10 % ácido adípico, pH 6,8
120	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	3,9	4,2	9,9	0,0	8,3
150	0,0	18,3	19,1	36,0	0,5	30,6
170	0,0	49,7	55,2	78,2	12,7	67,7
190	0,0	83,1	81,1	92,4	52,1	88,2
375	10,0	96,1	94,5	94,9	106,8	92,6

Ejemplo 5: pruebas de resistencia a ácidos para comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento

En este experimento, se estudió la resistencia al ácido de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento. Para este experimento se usaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm² ; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L30D-55, 10 % en peso ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a disoluciones de HCl 0,1 N de diferente pH. Como resultado se demostró que no hay liberación del fármaco en HCl 0,1 N durante 21 h, y también que no hay liberación del fármaco en disolución de HCl durante 3 h a pH 2,0, 3,0 y 4,0, respectivamente. Estos resultados indican que el sistema de doble recubrimiento posee buena resistencia al ácido (no se muestran los datos).

Ejemplo 6: Comparación de liberación del fármaco de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento que comprenden o bien ácido cítrico o ácido adípico

En este experimento se investigó la influencia del tipo de ácido orgánico. Para este experimento se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5mg/cm²; el recubrimiento interior de Eudragit® L30D-55, 10 % en peso ácido adípico o ácido cítrico, respectivamente, pH 5,6, 5 mg/cm².

La Tabla 8 muestra la comparación de la liberación del fármaco de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento y control en tampón de fosfato a pH 5,6 después de 2h en HCl 0,1 N. Todo el recubrimiento interior de las formulaciones de doble recubrimiento se neutralizó hasta pH 5,6.

En particular, se ensayó el fármaco liberado de los comprimidos de doble recubrimiento de 10 % ácido cítrico y 10 % ácido adípico en tampón de pH 5,5, 5,6 y 5,8 (la tabla 8 muestra solamente los comprimidos de doble recubrimiento en tampón pH 5,6). En todos los valores de pH de la prueba, los comprimidos de doble recubrimiento que contienen un ácido orgánico (o bien ácido cítrico o ácido adípico) exhibieron liberación del fármaco más rápida que los comprimidos recubiertos control. En estos tres valores de pH, la formulación de 10 % ácido cítrico exhibió velocidades de liberación del fármaco más rápidas que la formulación de 10 % ácido adípico.

Tabla 8: perfiles de liberación de fármaco de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento Eudragit® L 30D-55 y control en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6: todas las formulaciones de doble recubrimiento tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²

tiempo [min]	Control: recubrimiento: Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 10 % ácido adípico, pH 5,6	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0
155	0,0	0,0	1,0
170	0,0	1,0	12,7
190	0,0	6,7	52,1
200	0,2	29,9	71,9
235	1,0	93,3	102,8
375	10,0	103,0	106,8

Ejemplo 7: estudios de liberación del fármaco con miniesferas de teofilina; comparación

El presente ejemplo muestra los efectos de las miniesferas de teofilina de doble recubrimiento. Para este experimento, se utilizaron las siguientes miniesferas que contienen teofilina: i) miniesferas control que contienen Eudragit® L30D-55, 5 mg/cm², ii) miniesferas de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6.

En este experimento, se ensayó la resistencia al ácido de las miniesferas de teofilina de doble recubrimiento. Se demostró que con el uso de un ingrediente activo diferente, teofilina, no hubo liberación del fármaco de las miniesferas de doble recubrimiento en HCl 0,1 N durante 2 h, lo que indica que la formulación de doble recubrimiento tiene buena resistencia al ácido.

Otras pruebas hacen referencia a la liberación del fármaco de las miniesferas de teofilina de doble recubrimiento y de recubrimiento control a tampón de fosfato pH 5,0 y 5,5, después de 2 h en HCl 0,1 N. Hubo una liberación del fármaco muy lenta de las miniesferas recubiertas control a pH 5,5, y no hubo liberación del fármaco desde estas miniesferas a pH 5,0. No obstante, para miniesferas de doble recubrimiento, las liberaciones del fármaco ya comenzaron a pH 5,0 y exhibieron liberación del fármaco rápida y completa a pH 5,5.

Ejemplo 8: procedimiento de disolución de recubrimiento para miniesferas de prednisolona de doble recubrimiento, recubrimiento interior de HPMC ("sub-recubrimiento") y recubrimiento control

Para este experimento, se utilizaron las siguientes miniesferas que contienen prednisolona: i) miniesferas control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) miniesferas de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 15 % en peso ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) miniesferas sub-recubiertas de HPMC que contienen el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior HPMC pH 7,0, 3 mg/cm².

Como resultado, se observó que no hubo liberación del fármaco de las miniesferas de doble recubrimiento de 15 % ácido adípico ni de las miniesferas recubiertas con Eudragit® L 30D-55 control en HCl 0,1 M durante 2 h. No obstante, en el tampón pH 5,5 subsiguiente, la liberación de prednisolona de las miniesferas de doble recubrimiento 15 % ácido adípico fue mucho más rápida que en las miniesferas control, con una demora de 40 min y 105 min respectivamente.

También se investigaron las miniesferas de doble recubrimiento con HPMC E5 (hidroxipropil metilcelulosa) 3 mg/cm² como sub-recubrimiento (recubrimiento interior). La demora para la liberación del fármaco de las miniesferas sub-recubiertas con HPMC se redujo a 90 min, 15 min más rápido que las miniesferas recubiertas con el control (no se muestran los datos).

Ejemplo 9: liberación del fármaco de comprimidos que comprenden el recubrimiento interior solamente con neutralización sin ácido orgánico

Para este experimento, se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55 (5 mg/cm²), 10 % ácido cítrico, pH 5,6 o 6,0, respectivamente; iii) miniesferas de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55 (5 mg/cm²), pH 5,8 o 6,0, respectivamente. Si se neutralizó el recubrimiento interior hasta pH 5,8 y pH 6,0 sin añadir ácido orgánico, los comprimidos de doble recubrimiento todavía exhibieron liberación del fármaco más rápida que el control. No obstante, las formulaciones de la invención con 10 % ácido cítrico exhibieron liberación del fármaco incluso más rápida a valores de pH comparables de 5,8 o 6,0, respectivamente (tabla 9). Estos resultados demuestran claramente que sin la adición de ácidos orgánicos, el simple grado de neutralización más alto del recubrimiento interior comparado con el recubrimiento exterior alcanza un drástico incremento en la velocidad de liberación del fármaco, no obstante la velocidad de liberación del fármaco no es tan buena para formulaciones que incluyen ácidos orgánicos en el recubrimiento interior.

Tabla 9: perfiles de disolución de los comprimidos de prednisona de doble recubrimiento con Eudragit® L 30D-55 con o sin ácido cítrico en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen la misma capa exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²)

tiempo [min]	Control: recubrimiento: Eudragit®L 30D-55 5 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,8	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 6,0	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, pH 5,8 (sin adición de ácido)	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, pH 6,0 (sin adición de ácido)
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
125	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0
140	0,0	1,4	17,4	0,0	1,7
155	0,0	8,7	46,5	0,5	11,6
170	0,0	24,9	78,3	5,1	30,2
180	0,0	43,1	89,1	14,9	45,4
190	0,0	60,4	92,4	26,6	59,4
210	0,2	83,3	93,7	53,6	80,5
375	10,0	96,0	94,9	95,1	90,4

Ejemplo 10: liberación del fármaco de los comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento interior con ácido orgánico pero sin neutralización

- 5 Para este experimento, se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 20 % ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 20 % en peso ácido cítrico, no neutralizado, 5 mg/cm². Los comprimidos de doble recubrimiento con el recubrimiento interior que tiene 20 % ácido cítrico, pero no neutralizados, no exhibieron liberación del fármaco en tampón de fosfato pH 5,6 durante 12 h (la
- 10 tabla 10 exhibe hasta 6 horas). Se da por sentado que la acidez del ácido cítrico en el recubrimiento interior disminuyó el pH del microambiente del recubrimiento exterior de Eudragit® L 30D-55, por lo tanto se redujo la velocidad de disolución del recubrimiento.

Tabla 10: perfiles de disolución de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento Eudragit® L 30D-55 con o sin neutralización en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²)

tiempo [min]	Control: recubrimiento: Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 20 % ácido cítrico, pH 5,6	recubrimiento exterior: Eudragit®L30D-55 recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55; 20 % ácido cítrico, no neutralizado
120	0,0	0,0	0,0
165	0,0	9,0	0,2
170	0,0	13,2	0,1
175	0,0	31,4	0,0
185	0,0	77,1	0,0
195	0,0	87,0	1,4
300	5,2	97,7	0,5
375	10,0	99,3	0,7

Ejemplo 11: liberación del fármaco de los comprimidos de doble recubrimiento que comprenden HPMC como recubrimiento interior

Para este experimento, se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 20 % ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de HPMC E-5, usando 1, 3 y 5 mg/cm², respectivamente, pH 7,0.

Los comprimidos se sometieron a HCl 0,1N durante 2 h y posteriormente a tampón de fosfato pH 5,6. Las velocidades de disolución para comprimidos de recubrimiento interior de 1 mg/cm² y 3 mg/cm² HPMC E5 fueron más rápidas que el recubrimiento control (no se muestran los datos). La liberación del fármaco más rápida se halló con el recubrimiento interior HPMC E5 a 3 mg/cm², pero incluso más lenta que Eudragit® L 30D-55, 20 % ácido cítrico, formulación con recubrimiento interior a pH 5,6.

Otros experimentos se llevaron a cabo con los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6 y 6,0, respectivamente, 5 mg/cm²; iii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de HPMC E 5, 5 mg/cm², o bien con a) 10 % ácido cítrico que se neutralizó completamente o b) 10 % citrato de Na o c) 10 % NaCl, respectivamente, cada uno a pH 7,0.

Como se resume en la Tabla 11, los comprimidos que comprenden 10 % NaCl, citrato de Na y ácido cítrico (con mol equivalente de NaOH para neutralizar por completo) incluidos en la formulación del recubrimiento interior de HPMC E5 demostraron perfiles de liberación del fármaco rápida (tabla 11). HPMC E5 con formulaciones de 10 % sal demostraron incluso liberación del fármaco más lenta en comparación con el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 6,0.

Tabla 11: perfiles de disolución de comprimidos de prednisona de doble recubrimiento de Eudragit® L 30D-55 con HPMC E5 como recubrimiento interior en HCl 0,1N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento interior: Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²)

tiempo [min]	Control: recubrimiento entérico Eudragit®L30D-55; sin recubrimiento interior	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> HPMC; 10 % ácido cítrico, completamente neutralizado con NaOH;	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> HPMC; 10 % citrato de Na, sin neutralización	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> HPMC; 10 % NaCl, sin neutralización	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L30D-55; 10 % ácido cítrico, pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,9
145	0,0	0,2	0,1	0,0	0,3	25,8
155	0,0	0,3	0,6	0,0	1,0	46,4
170	0,0	5,7	7,5	0,0	12,7	78,2
175	0,0	10,0	10,1	2,2	22,6	85,1
185	0,0	22,3	18,4	14,1	42,4	91,3
195	0,0	37,7	29,5	33,4	62,8	92,9
200	0,2	48,3	34,5	45,0	71,9	93,2
215	0,3	75,1	52,8	71,6	90,4	93,4

Ejemplo 12: liberación del fármaco de los comprimidos de doble recubrimiento que comprenden HP-55 (ftalato de hidroxipropil metilcelulosa) como recubrimiento exterior

Para este experimento se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6, 5mg/cm²; iii) comprimidos recubiertos con HP-55, 5 mg/cm²; iv) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior HP-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a HCl 0,1N durante 2 h y posteriormente a tampón de fosfato pH 5,6.

- 5
- 10 Los comprimidos de prednisolona recubiertos entéricos con HP-55 (hidroxipropil metilcelulosa ftalato, que es un polímero aniónico) como polímero de recubrimiento exhibieron liberación del fármaco mucho más rápida que Eudragit® L 30D-55 con la misma cantidad de polímero aplicada (5 mg/cm²). No hubo liberación del fármaco de los comprimidos recubiertos de HP-55 en HCl 0,1 N durante 2 h. En el tampón de fosfato pH 5,6 subsiguiente, prácticamente no hubo demora en la liberación del fármaco para el recubrimiento de HP-55. Los perfiles de liberación del fármaco para el recubrimiento HP-55 exhibieron dos fases en tampón de fosfato pH 5,6. La liberación del fármaco fue lenta en los primeros 20 min, y se tornó muy rápida después de eso. El recubrimiento exterior de HP-55 con la formulación de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6 como recubrimiento interior demostró más mejoras de liberación del fármaco. Estos resultados se resumen en la tabla 12.
- 15

Tabla 12: Comparación de liberación del fármaco del recubrimiento de Eudragit® L 30D-55 y el recubrimiento de HP-55 en HCl 0,1 N durante 2 h y posterior tampón de fosfato pH 5,6

tiempo [min]	Control: recubrimiento entérico Eudragit®L 30D-55; sin recubrimiento interior	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit®L 30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L 30D-55; 10 % ácido cítrico, pH 5,6	<u>HP-55</u> <u>recubrimiento</u> sin recubrimiento interior	<u>recubrimiento exterior:</u> HP-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit®L 30D-55; 10 % ácido cítrico, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	2,2	5,6
145	0,0	0,3	4,0	10,6
165	0,0	7,1	10,5	36,0
180	0,0	32,9	28,1	57,8
175	0,0	22,6	20,7	50,4
180	0,0	32,9	28,1	57,8
190	0,0	52,1	42,7	70,1

Ejemplo 13: liberación del fármaco de los comprimidos de doble recubrimiento que comprenden 10 % ácido cítrico, 10 % citrato de Na y 20 % NaCl, respectivamente como recubrimiento interior

Para este experimento se utilizaron los siguientes comprimidos que contienen prednisolona: i) comprimidos control que contienen Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % ácido cítrico, pH 6,0, 5 mg/cm², iv) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 10 % citrato de Na, pH 6,0, 5 mg/cm²; v) comprimidos de doble recubrimiento que comprenden el recubrimiento exterior Eudragit® L 30D-55, 5 mg/cm², el recubrimiento interior de Eudragit® L 30D-55, 20 % en peso NaCl, pH 5,6, 5 mg/cm². Los comprimidos se sometieron a HCl 0,1N durante 2 h y posteriormente a tampón de fosfato pH 5,6.

La Tabla 13 muestra el perfil de liberación del fármaco de los comprimidos de prednisolona de doble recubrimiento con 10 % en peso citrato de Na en el recubrimiento interior y neutralizado hasta pH 6,0. En comparación con la formulación de 10 % ácido cítrico (también neutralizada hasta pH 6,0, la liberación del fármaco de la formulación de 10 % citrato de Na fue más lenta.

El comprimido de doble recubrimiento que tiene una formulación de recubrimiento interior con 20 % NaCl y también neutralizado hasta pH 5,6 exhibió una liberación del fármaco similar a la formulación de 10 % ácido cítrico pH 5,6 (tabla 13).

No fue posible recubrir con la formulación de Eudragit® L 30D-55 no neutralizada que contenía NaCl. La dispersión de Eudragit® L 30D-55 cambió a semisólida después de añadir NaCl a la dispersión. Las partículas sedimentadas se redisolvieron hasta añadir NaOH 1 M y se neutralizaron hasta pH 5,6.

Tabla 13: prueba de disolución de los comprimidos de prednisona de doble recubrimiento de Eudragit® L30D-55 en HCl 0,1 N durante 2 h y subsiguiente tampón de fosfato pH 5,6 (todas las formulaciones tienen el mismo recubrimiento exterior: Eudragit® L30D-55, 5 mg/cm²).

Tiempo [min]	Control: recubrimiento entérico Eudragit® L30D-55; sin recubrimiento interior	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit® L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit® L30D-55; 10 % ácido cítrico, pH 5,6	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit® L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit® L30D-55; 10 % ácido cítrico, pH 6,0	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit® L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit® L30D-55; 10 % citrato de Na, pH 6,0	<u>recubrimiento exterior:</u> Eudragit® L30D-55 <u>recubrimiento interior:</u> Eudragit® L30D-55; 20 % NaCl, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	9,9	0,5	0,0
150	0,0	0,5	36,0	5,6	0,0
160	0,0	2,8	57,4	16,1	0,2
170	0,0	12,7	78,2	34,0	11,6
180	0,0	32,9	89,1	53,6	27,2
190	0,0	52,1	92,4	72,5	43,2
375	10,0	106,8	94,9	n.d.	94,1

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica sólida que comprende

un recubrimiento interior ubicado entre un núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

5 en donde dicho recubrimiento interior comprende un material polimérico aniónico parcialmente neutralizado, y por lo menos un ácido carboxílico que tiene 2 a 16 átomos de carbono, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal;

en donde dicho recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico que está menos neutralizado que el material del recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.

2. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 1,

10 en donde la diferencia en la neutralización entre el recubrimiento interior y el recubrimiento exterior es de por lo menos 5 puntos porcentuales, en el grado de neutralización de grupos aniónicos, preferiblemente por lo menos 10 puntos porcentuales y lo más preferiblemente por lo menos 20 puntos porcentuales.

3. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2,

15 en donde el recubrimiento interior está hecho de un copolímero de (met)acrilato aniónico parcialmente neutralizado que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 % preferiblemente por lo menos 2 a 70 % de los grupos aniónicos contenidos se neutralizan con un agente alcalino;

20 y en donde el recubrimiento exterior está hecho de copolímero de (met)acrilato aniónico que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.

4. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal es una sal de metal alcalino, preferiblemente sales de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, una sal de amonio o una sal de metal soluble.

25 5. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido carboxílico tiene 2 a 16 átomos de carbono y tiene 1, 2 o 3 grupos carboxilo.

6. Un método para la fabricación de una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica que comprende las siguientes etapas:

a) una etapa de recubrir un núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo con un material polimérico;

30 b) una etapa de recubrir un material polimérico aniónico en la parte superior del recubrimiento a) para formar un recubrimiento entérico exterior;

de forma tal que dicha forma farmacéutica sólida comprende un recubrimiento interior ubicado entre el núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y dicho recubrimiento entérico exterior;

35 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior; o donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es mayor comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;

40 caracterizado porque bajo condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7 donde las formas farmacéuticas sólidas comprenden dicho recubrimiento exterior pero no comprenden dicho recubrimiento interior se obtiene una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en un tiempo determinado de 2 a 5 horas, en donde las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento interior y dicho recubrimiento exterior alcanzan una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.

7. Una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica, que comprende un recubrimiento interior ubicado entre el núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

en donde el recubrimiento interior comprende un material polimérico y el recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico;

- 5 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior; o en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;
- 10 caracterizada porque bajo condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7, en donde las formas farmacéuticas sólidas comprenden dicho recubrimiento exterior pero no comprenden dicho recubrimiento interior, se logra una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en un tiempo determinado de 2 a 5 horas, en donde las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dichos recubrimientos interior y exterior alcanzan una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.
- 15 8. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 7, en donde en caso de disoluciones o dispersiones acuosas, el valor del pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento interior es por lo menos 0,5 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,0 unidades de pH, más preferiblemente por lo menos 1,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,0 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 2,5 unidades de pH, incluso más preferiblemente por lo menos 3,0 unidades de pH, lo más preferiblemente por lo menos 4,0 unidades de pH superiores al valor de pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el recubrimiento exterior.
- 20 9. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde el recubrimiento interior comprende además un ácido carboxílico que tiene 2 a 16 átomos de carbono o ácidos inorgánicos, sus sales o mezclas de dicho ácido y su sal.
- 25 10. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el material polimérico del recubrimiento interior es un material polimérico aniónico, o un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, poli(etilenóxido)-injerto-polivinilalcohol, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y/o alcohol polivinílico.
- 30 11. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 10, en donde el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato(HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca.
- 35 12. La forma farmacéutica sólida según la reivindicación 10, en donde el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento interior es un copolímero aniónico de (met)acrilato parcialmente neutralizado que consiste en unidades polimerizadas de radicales libres de 25 a 95 % en peso alquil ésteres C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico, en donde 1 a 80 % preferiblemente por lo menos 2 a 70 % de los grupos aniónicos contenidos se neutralizan con un agente alcalino.
- 40 13. La forma farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde el material polimérico aniónico comprendido en el recubrimiento exterior se selecciona del grupo que consiste en polimetacrilatos, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS), celulosa acetato trimelitato o goma laca.
- 45 14. Uso de un material polimérico para la fabricación de una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica,
en donde dicha forma farmacéutica sólida comprende un recubrimiento interior ubicado entre el núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior; en donde dicho material polimérico está comprendido en el recubrimiento interior;
- 50 en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones acuosas, el pH de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior tiene un pH superior comparado con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior; o en donde en caso de preparar el material polimérico a partir de disoluciones o dispersiones basadas en disolventes orgánicos, el grado de neutralización de la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento interior es superior en comparación con la disolución o dispersión a partir de la cual se prepara el material polimérico del recubrimiento exterior;

caracterizado porque bajo condiciones de pH en el intervalo de pH 3 a 7 en donde las formas farmacéuticas sólidas comprenden dicho recubrimiento exterior pero no comprenden dicho recubrimiento interior se alcanza una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo en un tiempo determinado de 2 a 5 horas, en donde las formas farmacéuticas sólidas que comprenden dicho recubrimiento interior y dicho recubrimiento exterior alcanzan una liberación de 10 por ciento del ingrediente farmacéuticamente activo dentro de 80 por ciento del tiempo o menos.

5

15. Una forma farmacéutica sólida recubierta entérica con resistencia gástrica que comprende un recubrimiento interior ubicado entre un núcleo que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y un recubrimiento entérico exterior;

10

en donde dicho recubrimiento interior comprende un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en un material polimérico aniónico o un polímero neutro soluble en agua; en donde dicho recubrimiento interior comprende además por lo menos una sal inorgánica soluble en agua, con la salvedad que se excluyen carbonatos y bicarbonatos;

en donde dicho recubrimiento exterior comprende un material polimérico aniónico que está menos neutralizado que el material del recubrimiento interior o no está neutralizado en absoluto.