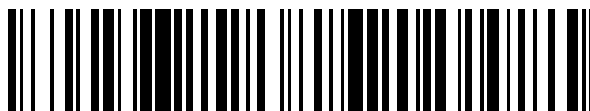


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 082**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2015 PCT/IN2015/050177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16084105**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2015 E 15839072 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3223799**

54 Título: **Proceso para la preparación de una composición de polímero-fármaco**

30 Prioridad:

**30.11.2014 IN 2457MU2014**

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

**07.08.2020**

73 Titular/es:

**PATEL, KIRIT (100.0%)  
2/A Vijya Colony Nr. Sardar Patel Colony,  
Stadium Road  
Naranpura, Ahmedabad 380013, IN**

72 Inventor/es:

**PATEL, KIRIT**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**ES 2 778 082 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

Proceso para la preparación de una composición de polímero-fármaco

5 Campo de invención:

10 La presente invención se refiere a un proceso mejorado de preparación de una composición farmacéutica de ingrediente-polímero. En particular, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de la misma en donde el monómero encapsula a nivel molecular partículas de ingrediente farmacéutico activo o inactivo y a través de un proceso de polimerización controlado el monómero se convierte en dicho recubrimiento polimérico sobre dicho ingrediente farmacéutico activo o inactivo facilitando que la invención descrita se complete en un proceso de una sola etapa.

Antecedentes y técnica anterior:

15 En el campo de los medicamentos, el recubrimiento con una barrera polimérica se aplica al medicamento oral para diversos fines que se detallan a continuación:

20 Enmascarar el sabor de las moléculas amargas; - Liberación sostenida del API; - Recubrimiento entérico del API; - Recubrimiento múltiple; - Recubrimiento de la película; - Recubrimiento sensible al pH; - Evitar la lixiviación del material recubierto en el vehículo; - Estabilidad ante la atmósfera externa; - Aumentar la biodisponibilidad del API; - Estabilidad del material sensible a la luz; - Estabilidad del material sensible a la humedad; - Estabilidad ante la radiación UV, etcétera.

Varias técnicas de recubrimiento y enmascaramiento del sabor amargo ya están disponibles en el mercado, pero todas tienen ciertas desventajas como se menciona a continuación:

25 Técnica de formación de complejos:

30 Esta técnica por sí sola no es suficiente para enmascarar el sabor, ya que todas las técnicas de formación de complejos tienen su propia limitación para formar un complejo y también para liberar la porción correspondiente al fármaco. Si queda una fracción del fármaco amargo sin formar un complejo, la formulación final presenta un sabor amargo. Por lo tanto, se requiere un recubrimiento adicional con polímeros funcionales para lograr la palatabilidad deseada. Además, la selección adecuada del agente complejante es vital ya que la liberación del fármaco no debe verse comprometida. Por ejemplo, ciclodextrinas; es necesaria la selección adecuada de una ciclodextrina de sus formas disponibles teniendo en cuenta la lipofiliidad del fármaco y el tamaño de la molécula del fármaco. Con el exceso de formación de complejos, las moléculas del fármaco pueden retener en forma de complejo la porción correspondiente al fármaco y retardar su liberación. Además, el suministro dirigido y controlado no puede lograrse con esta técnica.

Técnica de resinas de intercambio de iones:

40 Solo el fármaco ionizable reacciona con un grupo adecuado de resina de intercambio iónico para formar un complejo de resina-fármaco. Pero tiene una aplicabilidad limitada para enmascarar el sabor de los fármacos altamente amargos que no están disponibles en forma ionizada. Por ejemplo, paracetamol, ornidazol, S-omeprazol. La selección de la resina de intercambio iónico que tiene un grupo específico es difícil ya que el fármaco-resina debe ser lo suficientemente estable como para evitar su descomposición en el fluido salival y al mismo tiempo liberar el fármaco por completo. Además, esta técnica contiene un proceso tedioso en donde se forma un fármaco complejo y se dispersa en una suspensión de resina líquida durante un período de tiempo prolongado. Como la reacción de formación de complejos tiene lugar solo en un vehículo líquido, es necesario secarla para formular una dosificación sólida. El enfoque de enmascaramiento del sabor a través de la resina de intercambio iónico hace muchos compromisos en el suministro de fármacos. Es decir, no se logra la liberación completa del fármaco debido a la retención del fármaco en el complejo. El complejo fármaco-resina libera el fármaco solo al pH del estómago, por lo que no es posible administrarlo en otros sitios del tracto GI. Pocos complejos de fármaco-resina son tan fuertes que retrasan la liberación del fármaco y no es posible su liberación inmediata.

Técnica de recubrimiento:

55 Todas las técnicas conocidas de recubrimiento del API con diferentes materiales de recubrimiento se describen a continuación. Sin embargo, todas las técnicas convencionales de recubrimiento se realizan con polímeros sintetizados de manera previa y la encapsulación del fármaco se realiza en la etapa posterior. Esto requiere más etapas, equipo especializado y personal capacitado para operar esos equipos de tal manera que se vuelve un proceso menos efectivo, largo y costoso que dicha invención.

60 Todas las técnicas de recubrimiento descritas a continuación requieren equipos de recubrimiento especiales que deben ser manejados por un experto en la técnica. Además, requiere un vehículo portador en donde el material de recubrimiento se va a solubilizar/dispersar. En muchos casos, estos vehículos son disolventes orgánicos que, en proceso de recubrimiento, emiten al medio ambiente y causan daños ambientales. Por lo tanto, estas técnicas no pueden considerarse como un proceso ecológico. Sobre todo, con la etapa adicional que debe realizarse y el uso del vehículo, estos procesos se vuelven costosos.

Técnica de recubrimiento con lípidos y ceras:

El recubrimiento que usa lípidos para enmascarar el sabor requiere que el punto de fusión del lípido sea lo suficientemente alto para evitar que se derrita en la boca y no tan alto como para que el ingrediente activo se derrita o se degrade químicamente durante el procesamiento. La microencapsulación basada en lípidos requiere un proceso de granulación de fusión en caliente altamente sofisticado para producir partículas finas sin afectar negativamente a la molécula del fármaco. Los recubrimientos lipídicos no pueden enmascarar el sabor amargo de manera tan eficiente como el método de recubrimiento con polímeros. Además, el recubrimiento con lípidos da como resultado una pobre disolución de los ingredientes activos en el tracto alimentario. Y no proporciona la liberación dirigida de un API.

Técnica de recubrimiento con polímero soluble en agua:

El uso de polivinilpirrolidona, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y etilcelulosa es conveniente para administrar los ingredientes activos que se solubilizan tan pronto como entran en contacto con los medios acuosos, pero dichos sistemas no pueden formularse en las formas de dosificación líquidas dado que existe la posibilidad de que se produzca la liberación del activo en los medios de reconstitución y también la recristalización del ingrediente activo en contacto con los medios acuosos. Tampoco puede lograrse el suministro dirigido y controlado con el uso de tales excipientes. Muchas veces, tales recubrimientos no logran enmascarar el sabor amargo de un API porque se solubiliza con los fluidos de la saliva.

Técnica de recubrimiento con azúcar:

Se conoce bien el uso de azúcar y otros edulcorantes para enmascarar el sabor amargo del fármaco, pero esta técnica no puede enmascarar completamente las moléculas altamente amargas. Dichos sistemas no pueden formularse en las formas de dosificación líquidas ya que el azúcar tiene una alta solubilidad en agua, existe la posibilidad de liberar el API en los medios de reconstitución y también la recristalización del ingrediente activo en contacto con los medios acuosos. Además, adquiere un proceso largo y tedioso que requiere equipos especializados y condiciones en la formulación. Al ser un ingrediente soluble en agua, el suministro dirigido y controlado no puede lograrse tal como es posible con los polímeros. Los recubrimientos de azúcar tienden a mostrar problemas de estabilidad debido al crecimiento bacteriano.

Técnica de Recubrimiento con polímero sintético:

Las técnicas convencionales de recubrimiento con polímeros requieren un polímero previamente sintetizado, un vehículo para la disolución/dispersión de polímeros, un equipo especializado y un operador que, en general, aumenta el costo del producto. Además, cuando se usa solvente orgánico como vehículo, el solvente eliminado causa problemas ambientales. Lo que no hace que estas técnicas sean un proceso ecológico.

Los ingredientes activos de sabor extremadamente desagradables requieren una mayor concentración de polímero para obtener el nivel conveniente de enmascaramiento del sabor. Sin embargo, esto da como resultado la liberación retardada del ingrediente activo de la formulación. Como resultado, el tiempo de disolución aumenta y el fármaco no se absorbe lo suficiente. Por lo tanto, no se alcanza la concentración plasmática por tiempo calculada, lo que da como resultado una baja biodisponibilidad de dicho ingrediente activo.

Las técnicas de recubrimiento convencionales no logran el recubrimiento de manera uniforme, ya que al utilizar una técnica de pulverización existen posibilidades de que en ciertos lugares se proporcione el recubrimiento doble para recubrir toda el área de la superficie, lo que da como resultado un recubrimiento desigual. Y en algunos lugares donde el recubrimiento de polímero no está depositado sobre las moléculas, se produce la lixiviación de los fármacos a partir de esos lugares.

Para el recubrimiento convencional con polímeros sobre sustancias, se requieren equipos específicos, como bandeja de recubrimiento, recubrimiento automático, recubrimiento de lecho fluidizado (pulverización superior e inferior), granulador de mezcla rápida. El uso de todos los equipos descritos anteriormente agrega costos al producto final. Además, una persona experta debería estar presente para operar dichos equipos especializados. Sin embargo, todos los equipos descritos anteriormente tienen ciertas limitaciones, es decir, el recipiente de recubrimiento, el recubrimiento automático y el recubrimiento de lecho fluidizado se enfrentan a problemas de recubrimiento desigual, exceso de recubrimiento sobre la partícula, alto requerimiento de polímero, formación de grumos, ajuste de flujo del secador, ajuste de flujo de la pistola pulverizadora, bloqueo de la pistola, la pérdida de solvente orgánico en la atmósfera, etcétera. El granulador de mezcla rápida, cuando se usa con el propósito de recubrir, provoca la aglomeración de partículas pequeñas que requieren además una etapa de molienda.

Como en el caso de los líquidos orales, debería ser capaz de mantener el medicamento en una forma biológicamente activa. Y protegerla del contacto con el agua del vehículo circundante, evitando que se convierta a otras formas polimórficas metaestables.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una composición de fármaco-polímero para enmascarar el sabor de manera que el sabor amargo quede completamente enmascarado por el recubrimiento uniforme de polímero al pH de la saliva en

la boca sin comprometer el suministro del fármaco y también proporciona una prometedor estabilidad del fármaco y sus formulaciones.

El proceso disponible convencionalmente para el recubrimiento de polímeros sobre las moléculas en cuestión es tal como se describe a continuación: a partir de esto, podría entenderse que dicha técnica no es compatible para abordar todos los problemas encontrados en dicho campo y

Tabla 1 Etapa 1: Síntesis de polímeros			
Materiales	Etapas de procesamiento		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vehículo (solvente orgánico)</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Monómero</li> <li>Catalizador</li> <li>Modificador de reológico</li> <li>Gas inerte</li> </ul>	1) Reacción de síntesis de polímeros que comienza con monómero	2) Filtración	3) Secado 4) Molienda/Cribado
Etapa 2: Recubrimiento de polímero sobre la molécula objetivo			
Materiales	Etapas de procesamiento		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vehículo (Agua/Disolvente)</li> </ul>			4) Cribado
<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	1) Disolución de polímero para hacer el material de recubrimiento	2) Recubrimiento de las moléculas objetivo	3) Secado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Polímero</li> <li>Molécula objetivo</li> </ul>			

podría apreciarse que a través de una técnica simple de fabricación como en el presente caso, casi todos los problemas se abordan de forma ordenada con avances técnicos y un enfoque económicamente viable.

La Tabla 1 describe el proceso convencional con dos etapas para el recubrimiento del polímero sobre las moléculas objetivo. Por lo tanto, el proceso convencional para preparar la composición de fármaco-polímero sintetiza un polímero en la primera etapa y en la siguiente etapa la molécula del fármaco se reviste usando polímero sintetizado previamente. Por lo tanto, es un proceso de dos etapas. Además, este proceso requiere para el recubrimiento una cantidad comparativamente más alta de polímero sintetizado previamente, para preparar la formación de la matriz fármaco-polímero. Y el uso de una mayor cantidad de polímero sintetizado previamente tiene las desventajas mencionadas en el párrafo anterior.

Hay una serie de documentos patentados y no patentados de la técnica anterior que usan el polímero sintetizado previamente como material de recubrimiento y el recubrimiento se realiza mediante el proceso conocido por el experto en la técnica.

Existen varios inventos relacionados con el recubrimiento de la molécula del fármaco. Los documentos US 7282218B2, WO 2005055986A1, US 7531612B2 y EP 1694724B1 describen específicamente los inventos relacionados con el recubrimiento de las moléculas del fármaco en los que la síntesis del polímero como una etapa anterior y en la siguiente etapa utilizando ese polímero, las moléculas del fármaco son recubiertas mediante la técnica de evaporación de solventes orgánicos. Por lo tanto, el recubrimiento se aplica usando polímero sintetizado previamente y al usar disolventes orgánicos se agregan desventajas asociadas. Es decir, pérdida de solvente orgánico en el medio ambiente, adición de costos al proceso, manejo y almacenamiento de solventes orgánicos, precauciones durante la modalidad del proceso, solventes orgánicos como materiales altamente inflamables, la cantidad de trazas en el compuesto final de fármaco-polímero, etcétera.

El documento US 5286489A reivindica "Porous chewable matrix containing mixture of active drug, flavors, sweeteners and compatible addition homo- or copolymer" en donde esta invención describe la preparación de la matriz de fármaco-polímero usando un polímero sensible al pH que está disponible en el mercado con el nombre comercial de Eudragit L 100 y usando dicha solución de solvente orgánico-polímero la matriz se forma alrededor de los ingredientes activos. Por lo tanto, esta invención también utiliza polímero sintetizado previamente.

El documento US 5084278A describe "Taste-masked pharmaceutical compositions" en las que estos y otros objetivos se logran mediante una composición farmacéutica compuesta de 1) un núcleo farmacéutico que está compuesto además por una dosis farmacéuticamente activa de un compuesto y, 2) un polímero microencapsulante que recubre el núcleo

farmacéutico y es capaz de enmascarar el compuesto activo. Dichos polímeros que se indican en la invención están previamente sintetizados y se comercializan bajo la marca de Eudragit NE30D, Eudragit L30D y Eudragit E30D.

5 El documento US 6139865 reivindica "Composiciones de microcápsulas con sabor enmascarado y métodos de fabricación" mediante el cual una composición comprende microcápsulas de fármaco y un material polimérico sustancialmente insoluble en agua, típicamente un polímero celulósico. Pero esta invención describe la preparación de la composición de microcápsulas usando un polímero celulósico. Por lo tanto, en este también hay un proceso de dos etapas, ya que se usa un polímero sintetizado previamente. Además, el polímero de esta invención no puede proporcionar una liberación dirigida o sostenida del API dependiente del pH debido al uso de un polímero de diferente naturaleza.

10 El documento US 20120076858A1 reivindica "Formas de dosificación que se desintegran oralmente que contienen ingredientes activos con sabor enmascarado" por el que las formas de dosificación que se desintegran oralmente, con el fin de enmascarar el sabor, comprenden ingredientes activos recubiertos con un polímero catiónico N,N-dietilaminoetil metacrilato (DEAEMA). Pero en esta invención, en la primera etapa, el polímero se sintetiza como dispersión y se utiliza ese recubrimiento de polímero de dispersión sobre el ingrediente activo en la siguiente etapa. Para producir el recubrimiento, se utiliza una solución de copolímero en un disolvente orgánico. Lo que causa daños al medio ambiente. Por lo tanto, la invención usa polímero sintetizado previamente para recubrir un ingrediente.

20 El documento US 20050084540 A1 reivindica "A taste masking composition comprising micropellets containing an antibiotic" en donde dichos microglóbulos tienen un recubrimiento interno que comprende al menos un polímero de celulosa que no es un polímero de recubrimiento entérico y un recubrimiento externo que comprende un polímero de recubrimiento entérico, en donde dichos microglóbulos tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 650 µm. Pero esta invención describe una técnica de proceso de recubrimiento múltiple sobre el antibiótico mediante el cual el recubrimiento interno se prepara usando celulosa y el más externo es el recubrimiento entérico que se prepara usando polímero sintetizado previamente.

25 El documento EP 0522141A1 reivindica "Método para enmascarar el sabor de un medicamento" en donde se describe una composición para enmascarar el sabor para la administración oral de medicamentos a no rumiantes, especialmente humanos. Pero esta invención describe una composición que comprende un medicamento y su recubrimiento usando una combinación de materiales de recubrimiento, ceras y polímeros sintetizados previamente.

30 El documento EP 2509631A1 describe "compuestos sensibles al pH para enmascarar el sabor dentro de tiras orales finas. Sin embargo, describe un recubrimiento múltiple sobre los gránulos del ingrediente activo. El recubrimiento interno es un recubrimiento de barrera contra la humedad, y el recubrimiento externo es un recubrimiento fino que proporciona el enmascaramiento del sabor de la formulación por lo cual los polímeros utilizados se sintetizan previamente.

35 Por lo tanto, toda la técnica anterior disponible en dicho campo técnico describe la síntesis de polímeros en la primera etapa y en la siguiente etapa la molécula del fármaco se reviste mediante el uso de polímero previamente sintetizado. La mayoría de estos utilizan solventes como un vehículo polimérico que emite al medio ambiente durante el proceso. Por lo tanto, todas las técnicas anteriores disponibles son procesos de dos etapas y las desventajas/deficiencias del proceso de dos etapas ya se discutieron en los párrafos anteriores y las desventajas típicas también se discuten a continuación bajo los títulos "DESVENTAJAS DE TÉCNICA ANTERIOR". Además, se requiere una cantidad comparativamente mayor de polímero sintetizado previamente para preparar la formación de la matriz fármaco-polímero. También hay altas posibilidades de que el uso de una mayor cantidad de polímero sintetizado previamente para el completo enmascaramiento del sabor del medicamento no esté dentro de los límites permisibles de la cantidad de polímero descrita en los estándares.

Desventajas de la técnica anterior:

50 Todas las técnicas existentes de la técnica anterior para recubrir moléculas de fármacos poseen al menos una de las desventajas mencionadas a continuación:

- Muchos de ellos no pueden enmascarar completamente el sabor de los fármacos altamente amargos;
- En todas las técnicas existentes, los polímeros se sintetizan en la primera etapa y en la etapa siguiente el API (ingrediente farmacéutico activo) se recubre con polímero sintetizado previamente, lo que lo convierte en un proceso de dos etapas;
- En muchos casos, el vehículo es un solvente orgánico, que bajo el proceso de recubrimiento se emite al medio ambiente y causa daño ambiental y también aumenta el costo del proceso.
- Todos ellos requieren una cantidad significativamente mayor de polímero para encapsular una molécula de fármaco de sabor extremadamente desagradable, lo que resulta en un costo adicional del proceso;
- 60 – El uso de una mayor cantidad de polímero para encapsular moléculas de fármaco de sabor extremadamente desagradable resulta en la liberación retardada del ingrediente activo de la formulación, lo que además resulta en una pobre biodisponibilidad del API;
- Ninguno de ellos puede usarse para toda clase de fármacos. Por ejemplo, formación de complejos;
- Ninguno de ellos puede usarse para todo tipo de forma de dosificación, como la forma de dosificación líquida no puede recubrirse con polímeros solubles en agua, es decir, PVP;

- La mayoría de ellos no logran formar un recubrimiento uniforme sobre las partículas, lo que resulta en la lixiviación del fármaco y también afecta la estabilidad del compuesto;
- El recubrimiento no uniforme causa problemas de estabilidad a las partículas que dirigidas a protegerse del entorno desfavorable.
- 5 - Muchos de ellos no proporcionan el suministro dirigido o controlado del API;
- Algunos de ellos no pueden formularse en las formas de dosificación líquidas ya que existe la posibilidad de liberar el API en los medios de reconstitución y también la recristalización del ingrediente activo en contacto con los medios acuosos;
- 10 - Muchos de ellos no permiten que los medicamentos se absorban lo suficiente y, por lo tanto, el paciente no obtiene una concentración terapéutica efectiva en el plasma, como en la técnica de resina de intercambio iónico;
- Todos tienen un costo más alto debido a la mayor cantidad de etapas involucradas en el proceso donde todas utilizan polímeros sintetizados previamente;
- La mayoría de ellos tienen biodisponibilidad comparativamente pobre;
- Muchos de ellos enfrentan el problema de la lixiviación de fármacos;
- 15 - Muchos de ellos requieren personal especializado, equipos y condiciones en la formulación, lo que resulta en un aumento del costo del proceso general.

Por lo tanto, existe la necesidad de idear una invención que supere los problemas de la técnica anterior.

20 **Objetivos de la invención:**

El objetivo principal de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma en el cual el monómero encapsula a nivel molecular partículas de ingrediente activo o inactivo y a través de un proceso de polimerización controlado el monómero se convierte en un polímero que recubre dicho ingrediente activo o inactivo que hace de la invención propuesta un proceso de recubrimiento de una sola etapa.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y el proceso de preparación de la misma que es un proceso orgánico exento de solventes, ecológico y rentable que utiliza agua como vehículo preferente.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y el proceso de preparación de la misma usando un proceso de una sola etapa que comienza con un monómero y termina con un recubrimiento uniforme de polímero sobre el ingrediente activo-inactivo.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que facilite un recubrimiento de polímero uniforme y delgado utilizando una cantidad significativamente menor de polímero que libera inmediatamente las moléculas del fármaco en el sitio de suministro dando como resultado una biodisponibilidad mejorada de la molécula del fármaco. Todavía otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que facilite un recubrimiento uniforme que evite la conversión del ingrediente farmacéutico activo de su forma estable a una forma metaestable que a su vez aumenta la estabilidad del fármaco y la vida útil del producto compuesto.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que proporcione la liberación inmediata del fármaco al pH conveniente requerido.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que sea rentable.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que implique menos etapas del proceso, recursos y potencial humano.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que proporcione un recubrimiento de monómero/s sobre las superficies de partículas de ingrediente activo o inactivo individual, dando un recubrimiento de polímero mejor y más delgado.

55 Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que puede usarse para recubrir toda clase de fármacos, forma de fármaco amorfo, cristalino, sal, complejos de fármacos, pro fármacos, cocrystal, forma de solvato del fármaco, forma de fármaco hidratada y toda forma polimórfica del fármaco.

60 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que pueda cubrir cualquier tamaño de las partículas objetivo.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que pueda incorporarse en una amplia gama de formulaciones tales como sólido, líquido, semisólido y todas las formas de dosificación posibles.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso de preparación para una composición mejorada de fármaco-polímero para todos los productos como se discutió anteriormente:

5 Otro objeto de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que permita que los fármacos se absorban suficientemente y facilite la concentración terapéutica efectiva del fármaco en el plasma.

10 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que sea capaz de enmascarar eficientemente el sabor de fármacos con sabor extremadamente amargo con una cantidad significativamente menor de polímero.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que evite el problema de la lixiviación del fármaco.

15 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que recubre las moléculas de fármaco que son sensibles a la Luz/UV.

20 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que recubre las moléculas de fármaco que son sensibles a la humedad.

Además, el objetivo de la invención es proporcionar una composición mejorada de fármaco-polímero y un proceso de preparación de la misma que sea capaz de recubrir el material con todos los tamaños de partícula posibles y con todas las formas físicas posibles, es decir, orgánico/inorgánico, soluble en agua/insoluble.

25 Descripción de la invención:

La modalidad principal de la invención es proporcionar un proceso de preparación de una composición de fármaco-polímero mejorado mediante el uso de un proceso de recubrimiento de una sola etapa. Un proceso de una sola etapa que comienza con un monómero y termina con un recubrimiento uniforme de polímero sobre los ingredientes activos.

30 La composición mejorada de fármaco-polímero propuesta se prepara mediante el uso de un proceso de recubrimiento de una sola etapa que comprende principalmente:

- Ingrediente farmacéutico activo;
- Vehículo;
- 35 – Monómero/s
- Catalizador
- Excipientes

40 La composición mejorada de fármaco-polímero propuesta se prepara mediante el uso de un proceso de recubrimiento de una sola etapa como se muestra a continuación: Las partículas finas del ingrediente activo del fármaco y el monómero se dispersan en la solución vehículo donde el recubrimiento de monómero/s recubre uniformemente las partículas individuales del ingrediente activo del fármaco y el proceso de polimerización se lleva a cabo para formar el polímero a partir de un monómero que atrapa simultáneamente las partículas del ingrediente farmacéutico activo en la cubierta del polímero a nivel molecular, lo que convierte la invención propuesta en un proceso de recubrimiento de una sola etapa.

**Tabla 2**

**Propuesta de una sola etapa de recubrimiento de polímero sobre las moléculas objetivo**

Materiales	Etapas de procesamiento			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vehículo (agua)</li> <li>• Monómero</li> <li>• Molécula objetivo</li> <li>• Catalizador</li> <li>• Modificador de reológico</li> <li>• Gas inerte</li> </ul>	1) Reacción comenzando con monómero y molécula objetivo	2) Filtración	3) Secado	4) Cribado

60 La Tabla 2 describe la invención propuesta con una sola etapa para el recubrimiento con polímero sobre las moléculas objetivo.

65 Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero basada en un monómero y un ingrediente farmacéuticamente activo que produce un compuesto sensible al pH con el propósito de enmascarar el sabor de los fármacos amargos, la liberación sostenida del ingrediente farmacéutico activo (API),

recubrimiento entérico, recubrimiento múltiple, recubrimiento de película, recubrimiento sensible al pH, protección contra la atmósfera exterior, estabilidad del material sensible a la luz, estabilidad del material sensible a la humedad, enmascaramiento del olor, estabilidad de la radiación ultravioleta (UV), evitar la filtración del material recubierto en el vehículo y aumentar la biodisponibilidad del API, etcétera, que comprende los etapas de:

- 5 (a) Preparar una mezcla uniforme del agua del vehículo saturada con sal y tensioactivos como parte A, por lo que la sal se selecciona de sal mineral comestible;
- (b) Preparar una mezcla de la cantidad deseada del fármaco activo y espesante y agregarla a la parte A con agitación constante manteniendo la suspensión durante un período de tiempo conveniente a la temperatura deseada como parte B;
- 10 (c) preparar un contenido de catalizador con la cantidad conveniente de agua DM como parte C;
- (d) Agregar la parte C a la parte B con agitación constante y mantener la temperatura deseada como parte D;
- (e) Preparar por separado una mezcla homogénea que contiene los monómeros deseados, a partir de los cuales se forma el polímero, y un catalizador y verter todo el contenido a la parte D uniformemente dispersa;
- 15 (f) Iniciar la reacción en una atmósfera inerte para la polimerización completa del monómero, sobre las moléculas objetivo, en el contenido de la etapa (d) manteniendo el pH, temperatura, presión y tiempo deseados;
- (g) Recuperación del producto polimerizado por filtración y lavado repetidamente;
- (h) Introducir el contenido de la etapa (g) en un secador por atomización para secar el producto final;
- (i) en donde los monómeros seleccionados son derivados de ácido acrílico y metacrílico, que se seleccionan de la lista dada en la reivindicación 1.

20 Dichos monómeros se eligen según la propiedad requerida de la composición final de fármaco-polímero y según la función requerida del recubrimiento con polímero.

25 Dicho monómero es un derivado de ácido acrílico y ácido metacrílico.

En referencia a los derivados del ácido acrílico, se seleccionan del grupo que consiste en:  
 Ácido acrílico, ácido bromo acrílico, ácido bromo metil acrílico, ácido etilacrílico, acrilato de carboxietilo, ácido propilacrílico, ácido fluorometilacrílico, benzoilhidroxifenoxietil acrilato, bencilpropilacrilato, butil acrilato, butil aminocarbonil oxietilacrilato de butilo, acrilato de butilo, acrilato de butilo y acrilato de butilo, acrilato de etilo, etilenglicol etil acrilato de etilo, etilenglicol etilhexil éter acrilato, dimetilamino etil acrilato, dimetilamino propil acrilato, etil acrilato, bromometilacrilato, cianoacrilato, etilenglicol dicitlopentenil éter acrilato, etilenglicol metil éter acrilato de etileno, fenilenglicol etileno Etilacrilato de etilo, Etil hexil acrilato, Etil propilacrilato, Etil trimetilsililmetil acrilato, Hexil acrilato, Hidroxibutil acrilato, Hidroxietil acrilato, Hidroxifenoxipropil acrilato, Hidroxipropil acrilato, Boril acrilato, Octil acrilato de butilo Cromato, Cromato, Ftacrilato acrilato, acrilato de polipropilenglicol, acrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de tetrahidropirano, acrilato de trimetoxisilil propilo, acrilato de trimetilhexilo, acrilato de undecenilo.

En referencia a los derivados del ácido metacrílico, se seleccionan del grupo que consiste en:  
 Alil metacrilato, clorhidrato de metacrilato de aminoetilo, benzotriazol hidroxifenil etil metacrilato, metacrilato de bencilo, amino etil metacrilato, bromoisobutirilo metacrilato de etilo, butilamino metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, carbazol metacrilato de etilo, cloro hidroxipropil metacrilato, metacrilato de ciclohexilo, dietilamino etil metacrilato, dietilenglicol butil éter metacrilato, dietilenglicol metil éter metacrilato de fijación de precios, diisopropilamino metacrilato de etilo, dimetilamino etil metacrilato, etoxietilo, metacrilato de etilenglicol dicitlopentenilo éter metacrilato, etilenglicol metacrilato fosfato, etilenglicol metil éter metacrilato, etilenglicol fenil éter metacrilato, de etilhexilo, metacrilato de etilo, metacrilato de ferrocenilmetilo, metacrilato de furfurilo, glicidil metacrilato, metacrilato de glicidilo, metacrilato de glicosiloxietilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxietilo, metano de hidroxipropilo acrilato, metacrilato de bornilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de isocianatoetilo, metacrilato de isodecilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de metilo, metacrilato de metilthiotil, metacrilato de succinato, metacrilato de succinato, metacrilato de morfolinoetilo, metacrilato de naftilo, metacrilato de etilo imidazolidinilo, metacrilato de pentabromofenilo, metacrilato de pentafluorofenilo, Fenileno dimetacrilato, metacrilato de fenilo, polietilenglicol behenílico éter metacrilato, polipropileno glicol metacrilato, metacrilato de propilo, metacrilato de pirenometilo, metacrilato de solketal, metacrilato de estearilo, metacrilato de TEMPO, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, tribromofenilo metacrilato, triclorosilil propil metacrilato, trietilenglicol metil éter metacrilato, trimetoxisilil propil metacrilato, metacrilato de trimetilciclohexilo, trimetilsililo metacrilato, trimetilsililoxi etil metacrilato, trimetilsiloxi silil propil metacrilato, vinil metacrilato.

55 Además, dicho vehículo, monómero/s y partículas objetivo son miscibles/inmiscibles y solubles/insolubles entre sí. Dichos excipientes propuestos en la presente invención son plastificantes, agentes colorantes o cualquier modificador de propiedades, etcétera. En la invención propuesta, los catalizadores de polimerización preferidos son adecuadamente iniciadores redox. También puede utilizarse un fotoiniciador. Con referencia a los iniciadores redox, puede usarse cualquiera de los agentes reductores y agentes oxidantes solubles en agua bien conocidos. Entre los ejemplos de agentes reductores se incluyen ácido ascórbico, sulfitos de metales alcalinos, bisulfitos de metales alcalinos, sulfito de amonio, bisulfato de amonio, sulfito de hidrógeno de metal alcalino, sulfito de hidrógeno y amonio, sales de metales ferrosos, es decir, sulfatos ferrosos. Los agentes oxidantes incluyen compuestos tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de benzoilo, persulfato de metal alcalino, persulfato de amonio, hidroperóxidos de alquilo, perésteres, peróxidos de diacilo, sales de plata, etcétera.

65



Los iniciadores redox y agentes oxidantes preferidos son iniciador redox Azobisisobutironitrilo (aibn), persulfato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de benzoilo.

Con referencia al modificador de reológico que se utiliza como agente potenciador de la viscosidad y agente humectante.

Se selecciona un potenciador de la viscosidad del grupo que consiste en acacia, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirroldona, celulosa en polvo, alginato de sodio y tragacanto, goma guar, goma arábica, goma xantano.

Se selecciona un agente humectante de los grupos tensioactivos de tensioactivos iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros.

Dicho proceso se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20-95 °C y durante un período de 1-24 horas. La polimerización del monómero sobre la molécula objetivo se lleva a cabo durante 1 a 2 horas.

El secado del compuesto de fármaco-polímero sintetizado se lleva a cabo por cualquier medio de técnicas de secado, es decir, secador por pulverización, secador instantáneo Spinn, secador de lecho fluidizado, etcétera. El secado se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de 40 a 200 °C. El secado se lleva a cabo a una temperatura más baja con vacío para moléculas objetivo sensibles a la temperatura donde las propiedades de las moléculas objetivo no se ven afectadas durante todo el proceso de secado.

En la invención propuesta, el ingrediente activo del fármaco que tiene un posible tamaño de partícula pequeño se dispersa en un vehículo sin aglomeración y se forma un recubrimiento monomérico sobre/en la superficie de las partículas individuales del ingrediente activo. Por lo tanto, el contacto cercano y uniforme del monómero sobre las partículas del ingrediente activo se mantiene mientras transita del monómero al polímero. El mejor recubrimiento de monómero/s en las superficies de la molécula objetivo proporciona un recubrimiento de polímero uniforme, liso y más delgado.

Además, dicho compuesto fármaco-polímero se sintetiza desde un tamaño de partícula de 0,1 micras a 900 micras. Y el espesor requerido del recubrimiento de polímero se obtiene ya que solo el monómero predeterminado se convierte en polímero (con el peso molecular deseado) y no queda material polimérico en exceso en la solución del vehículo. El porcentaje de polímero utilizado en la invención propuesta para la formación de la matriz cae dentro de los límites según los estándares de farmacopea.

En la invención propuesta, debido a la menor cantidad de polímero utilizado, la relación fármaco/polímero es alta, lo que reduce el tamaño de la dosis. El proceso propuesto se usa para recubrir toda clase de fármacos, amorfo, cristalino, forma de sal, fármacos, complejos de fármacos, profármacos, cocrystal, forma de solvato de fármaco, forma de fármaco hidratada y toda forma polimórfica del fármaco. Además, la invención propuesta es capaz de recubrir el material con todos los tamaños de partículas posibles y todas las formas físicas posibles orgánicas/inorgánicas y solubles en agua/insolubles.

El proceso de preparación propuesto para la composición mejorada de fármaco-polímero se proporciona para todos los propósitos mencionados a continuación:

- Enmascaramiento del sabor de moléculas amargas; - Suministro sostenido del API
- Recubrimiento entérico; -Múltiples recubrimientos; -Recubrimiento de película;
- Recubrimiento sensible al pH;
- Evitar la lixiviación del material recubierto en el vehículo
- Estabilidad de la atmósfera exterior;
- Aumenta la biodisponibilidad del API
- Estabilidad de material sensible a la luz;
- Estabilidad de la radiación UV, etcétera
- Estabilidad del material sensible a la humedad.

La invención propuesta proporciona una biodisponibilidad mejorada de la molécula del fármaco

- (i) Proporcionando una composición fina de fármaco-polímero que facilita un área superficial más grande que aumenta aún más la velocidad de disolución dando como resultado una biodisponibilidad mejorada de la molécula de fármaco y
- (ii) Proporcionando un recubrimiento uniforme que libera inmediatamente las moléculas del fármaco en el sitio de entrega, lo que resulta en una biodisponibilidad mejorada de la molécula del fármaco.
- (iii) Suministrando un fármaco en un sitio de pH específico donde el fármaco tiene la mayor solubilidad, aumentando la biodisponibilidad.

Además, la invención propuesta proporciona un grosor uniforme y una superficie lisa en toda la composición polímero-fármaco. Además, a medida que se cubren todas las partículas individuales de ingrediente activo, se evitan los problemas de lixiviación de fármacos, así como la penetración del vehículo. Esto hace que las moléculas del fármaco se mantengan intactas de los alrededores. Por lo tanto, la suspensión/jarabe seco o cualquier formulación en la que el vehículo cause problemas en la estabilidad del fármaco se evitan en el proceso propuesto y todas los API pueden formularse en forma de dosificación líquida. Además, la invención propuesta es capaz de recubrir, las partículas pequeñas finas del API que

5 tienen un área superficial grande, con el polímero que tiene solubilidad a pH específico. Por lo tanto, el polímero sintetizado sobre el API proporciona la liberación inmediata del fármaco en el sitio al pH conveniente. El polímero puede sintetizarse con la elección de monómeros en dependencia de la propiedad final del polímero sensible al pH requerida. La invención propuesta puede sintetizar una composición de polímero-fármaco que puede administrar con éxito el API en el sitio de acciones tales como oral, nasal, vaginal y rectal. Por lo tanto, la invención propuesta se proporciona para facilitar el suministro de fármacos a amplios intervalos de pH.

10 Además, la invención propuesta también proporciona un sistema modificado de suministro de fármacos por el cual la mayor parte del recubrimiento externo es de polímero sensible al pH (liberación dirigida) y el recubrimiento interno libera el medicamento a una velocidad lenta en el sitio de suministro (liberación sostenida).

15 Además, la invención propuesta se usa para recubrir las moléculas de fármaco que tienden a convertirse en forma cristalina en contacto con el agua, evitando que se conviertan en formas metaestables, previniendo los problemas de baja solubilidad y baja velocidad de disolución. Además, la invención propuesta también se usa para recubrir moléculas de fármacos que son sensibles a la luz/UV.

20 La composición mejorada de fármaco-polímero propuesta y el proceso de preparación de la misma facilita un recubrimiento uniforme que mantiene intacto el ingrediente farmacéutico activo en el recubrimiento de polímero, lo que a su vez aumenta la estabilidad del fármaco y la vida útil del producto compuesto. Otra modalidad de la invención es proporcionar un recubrimiento para vitaminas sensibles al calor, recubrimiento para moléculas metálicas que tienden a oxidarse, recubrimiento para enzimas para su estabilidad y encapsulación de productos neutraceuticos y agente colorante.

25 Después de discutir la invención sobre su aspecto práctico de su funcionamiento y el resultado que se supone que debe entregar, se justifica ver su viabilidad en el trabajo a través de ejemplos. De hecho, esto determina si el objetivo propuesto en la invención se alcanzará o no.

Los siguientes parámetros se utilizan con fines descriptivos, así como el uso previsto de los siguientes materiales para fines experimentales sin términos limitantes.

30 **TM:** enmascaramiento del sabor; **SR:** Liberación sostenida; **CT:** colon dirigido; **BP:** protección bacteriana; **SM:** enmascaramiento de olores; **CE:** Recubrimiento entérico; **MF:** Película protectora de humedad; **OF:** Película protectora de la oxidación, etcétera.

Los monómeros utilizados en toda la invención son MM - metacrilato de metilo; MAA - ácido metil acrílico; EA - Acrilato de etilo; MA - Acrilato de metilo; BA - acrilato de butilo; DMA - Dimetilacrilamida y; BM - Metacrilato de butilo en donde el peso molecular del polímero formado a partir del monómero varía de 10 000 a 700 000.

35 Los tensioactivos son de la siguiente categoría como S3: SLS (lauril sulfato de sodio); S4: SLES (lauril etil sulfato de sodio); T3: Tween 60; T4: Tween 80; L1: lecitina; E1: Etoxilato de ricino; E2: etoxilato de soja; S1: mono oleato de soritan; S2: mono estearato de sorbitn, etcétera.

Los catalizadores son como se representa, CAT A- azo iso bis nitrilo (aibn), CAT-N persulfato de sodio, CAT P- persulfato de potasio, CAT G- peróxido de benzoilo.

40 Los espesantes son SC: CMC de sodio; XG: goma xentano; GG: goma guar, etcétera y

Las sales utilizadas a lo largo de los experimentos que se clasifican bajo la nomenclatura son: Sí - Agregado, donde la molécula objetivo es soluble en agua/parcialmente soluble en agua; y No- No se agregó, donde la molécula objetivo es insoluble en agua.

45 *El dihidrato de azitromicina, paracetamol, cefalexina, cloroquina, eritromicina, linezolid se utilizan para preparar un recubrimiento de polímero de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo.*

50 Ejemplo 1 (no parte de la invención): la composición azitromicina-polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo

PARTE A: 150 ml de agua se toman como Vehículo. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad, tal como 1 gramo de CMC de sodio, y el tensioactivo miscible en agua, 1 gramo de lecitina, se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

55 PARTE B: La molécula objetivo 32,5 g de azitromicina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

60 PARTE C: Los monómeros (DMA 8,75 g, MM 4,38 g y BM 4,38 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, se mezcla un catalizador "Cat A" de 1,2 g con los monómeros homogéneamente mezclados.

PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la Parte A como se indicó anteriormente: Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 55-75 °C y una presión de 2 kg durante 6 horas.

65 El pH de la reacción se mantuvo a 8,5-9.

La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno para proporcionar una atmósfera inerte.

5 El polímero recubierto sobre micropartículas de azitromicina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

Ejemplo 2 (no parte de la invención):

10 La composición paracetamol-polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo según el esquema del Ejemplo 1.

15 PARTE A: 300 ml de agua se toman como vehículo y se satura con 100 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad. Se mezclan 2 g de CMC de sodio y tensioactivo miscible en agua de 1 g de etoxilato de soja para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 50 g de paracetamol se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

20 PARTE C: Los monómeros (DMA 25 g, MM 12,5 g y BM 12,5 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, el catalizador "Cat A" 3,5 g y "Cat N" 0,2 g se mezclan con los monómeros homogéneamente mezclados.

25 La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A: Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 60-75 °C y presión 2 kg durante 5 h.

El pH de la reacción se mantuvo a 7-8.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

30 El polímero recubierto sobre micropartículas de paracetamol así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

35 Ejemplo 3 (no forma parte de la invención):

La composición de cefalexina-polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo.

40 PARTE A: 350 ml de agua se toman como vehículo y se satura con 110 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de goma xetano. Y el tensioactivo miscible en agua de 1 g de Tween80 y 0,4 g de SLES se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

45 PARTE B: La molécula objetivo 50 g de cefalexina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

PARTE C: Los monómeros (DMA 15 g, MM 17,5 g y BM 17,5 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, el catalizador "Cat A" 3 g se mezcla con los monómeros homogéneamente mezclados.

50 La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A: Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco+monómero se mantiene a 75-80 °C y presión 1 kg durante 5 horas-30 minutos.

El pH de la reacción se mantuvo a 3-6.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

55 El polímero recubierto sobre micropartículas de cefalexina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

60 Ejemplo 4 (no es parte de la invención):

La composición de cloroquina-polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo.

PARTE A: 350 ml de agua se toman como vehículo y se saturan con 110 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de goma Xethan y tensioactivo miscible en agua 1 g de Tween80 y 0,4 g de SLES se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

5 PARTE B: La molécula objetivo 50 g de fosfato de cloroquina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

PARTE C: Los monómeros (DMA 15 g, MM 17,5 g y BM 17,5 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de ese catalizador "Cat A" se mezclan 3 g con los monómeros homogéneamente mezclados.

10 La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A:

Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 80-85 °C y presión 2 kg durante 5 h.

15 El pH de la reacción se mantuvo a 4-6,5.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

20 El polímero recubierto sobre micropartículas de fosfato de cloroquina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

Ejemplo 5 (no es parte de la invención):

25 La composición de eritromicina etil succinato-polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo

PARTE A: se toman 250 ml de agua como vehículo y se saturan con 65 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de goma Guar y tensioactivo miscible en agua 1 g de SLS se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

30

PARTE B: La molécula objetivo 50 g de succinato de etilo de eritromicina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

35 PARTE C: Los monómeros (DMA 25 g, MM 12,5 g y MA 12,5 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de ese catalizador, se mezclan "Cat A" 0,4 g y "Cat P" 1 g con los monómeros homogéneamente mezclados.

La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A:

Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 75-80 °C y una presión de 1,5 kg durante 5 h.

40

El pH de la reacción se mantuvo a 8,5-9.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

45 El polímero recubierto sobre micropartículas de succinato de etilo de eritromicina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

Ejemplo 6 (no es parte de la invención):

50 La composición de linezolid- polímero se destinó para preparar un recubrimiento de liberación sostenida (SR) sobre las moléculas objetivo.

PARTE A: 400 ml de agua se toma como vehículo y se satura con 130 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo aumenta con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio y el tensioactivo miscible en agua 1 g de Castor Etoxalato se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

55

PARTE B: La molécula objetivo 50 g de linezolid se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

60 PARTE C: Los monómeros (DMA 25 g, MM 12,5 g y MA 12,5 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de ese catalizador "Cat A" se mezclan 2 g con los monómeros mezclados homogéneamente.

La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A:

Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 70-85 °C y presión 2 kg durante 5 h.

65

El pH de la reacción se mantuvo a 8,5-9.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

5 El polímero recubierto sobre micropartículas de linezolid así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

(II) *Clarithromisina y ampicilina se destinaron para preparar un recubrimiento de polímero de liberación dirigida a Colon (CT) sobre las moléculas objetivo.*

10 Ejemplo 7 (no es parte de la invención): la composición de claritromicina-polímero se destinó para preparar un recubrimiento dirigido a colon (CT) sobre las moléculas objetivo.

15 PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad de 1 g de CMC de sodio y un tensioactivo miscible en agua de 0,4 g de lecitina se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 25 g de Claritromicina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

20 PARTE C: Los monómeros (DMA 13 g, MM 6 g y BM 6 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de ese catalizador "Cat A" se mezclan 2 g con los monómeros mezclados homogéneamente.

La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y la PARTE A:

Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 55-75 °C y presión 1 kg durante 6 h.

25

El pH de la reacción se mantuvo a 8,5-9.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

30 El polímero recubierto sobre micropartículas de claritromicina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

35 Ejemplo 8 (no es parte de la invención): La composición ampicilina-polímero se destinó para preparar un recubrimiento dirigido a colon (CT) sobre las moléculas objetivo.

PARTE A: se toman 300 ml de agua como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad de 1 g de CMC de sodio y un tensioactivo miscible en agua de 1 g de etoxilato de ricino se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

40

PARTE B: La molécula objetivo 50 g de ampicilina se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

45 PARTE C: Los monómeros (DMA 20 g, MM 15 g y BM 15 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de ese catalizador "Cat A" 4 g se mezclan con los monómeros homogéneamente mezclados.

La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B y A Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 80-85 °C y una presión de 1,5 kg durante 5 h.

50

El pH de la reacción se mantuvo a 5-7,5.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

55 El polímero recubierto sobre micropartículas de ampicilina así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

(III) *Metronidaole, Ibuprofeno y Cefadroxilo se someten a el recubrimiento entérico (EC) que se liberan al pH del estómago.*

60 Ejemplo 9 (no es parte de la invención): La composición de benzoato de metronidazol-polímero se destinó para preparar un recubrimiento entérico (CE) sobre las moléculas objetivo.

65 PARTE A: 400 ml de agua se toman como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad. Se mezclan 2 g de CMC de sodio y tensioactivo miscible en agua de 1 g de etoxilato de soja para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 50 g de benzoato de metronidazol se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 78 °C.  
 PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat G" de 0,5 g con agua DM en un recipiente diferente.

5 Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior (A+B) con agitación constante.

PARTE D: Se usaron monómeros (AA 25 g, MA 25 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado. Se mezcla un catalizador "Cat A" de 0,5 g con la mezcla de monómeros de manera homogénea.

10 La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada encima de las PARTES (A+B+C):

Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula en cuestión, la mezcla se mantiene a 78-80 °C y a una presión de 2 kg durante 6 horas. El pH de la reacción se mantuvo a 5-7. Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

15 Las micropartículas de ácido láctico recubiertas con polímero así sintetizado se recuperaron por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

Ejemplo 10 (no parte de la invención):

20

La composición de polímero de ibuprofeno se destinó para preparar un recubrimiento entérico (CE) sobre las moléculas objetivo.

25 PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo y se saturan con 65 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo se incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio. Y el tensioactivo miscible en agua de 1 g de lecitina se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 35 g de Ibuprofeno se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 60 °C.

30

PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat N" de 0,11 g con agua DM en un recipiente diferente.

Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior (A+B) con agitación constante.

35

PARTE D: Se usaron monómeros (MAA 7,5 g, EA 7,5 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado. Se mezcla un catalizador "Cat A" de 0,38 g con la mezcla de monómeros de manera homogénea.

La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada anteriormente de la PARTE (A+B+C):

40

Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula en cuestión, la mezcla se mantiene a 60-75 °C y se presiona a 1 kg durante 6 horas. El pH de la reacción se mantuvo a 2,5-3.

Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

45 Las micropartículas de ácido láctico recubiertas con polímero así sintetizado se recuperaron por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

Ejemplo 11 (no parte de la invención):

50

La composición de cefadroxilo-polímero se destinó para preparar un recubrimiento entérico (CE) sobre las moléculas objetivo.

55 PARTE A: 400 ml de agua se toman como vehículo y se saturan con 120 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda del potenciador de viscosidad 1 g de HPMC. Y el tensioactivo miscible en agua 0,6 g SLS y 0,8 g Tween60 se mezclan adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo se añade lentamente 50 g de Cefadroxilo a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 75 °C.

60

PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat N" de 0,8 g con agua DM en un recipiente diferente.

Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior PARTE (A+B) con agitación constante.

65

PARTE D: Se usaron monómeros (MAA 5 g, MM 13,5 g, MA 31,5 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado.

La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada encima de las PARTES (A+B+C):

5 Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula objetivo, la mezcla se mantiene a 75-80 °C y presión 1 kg durante 6 horas. El pH de la reacción se mantuvo a 2,5-3. Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

10 Las micropartículas de ácido láctico recubiertas con polímero así sintetizado se recuperaron por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

15 (IV) *El ácido láctico se destinó para el crecimiento bacteriano y tiene un olor desagradable inherente. El recubrimiento de polímero sobre las moléculas en cuestión se realiza para la Protección Bacteriana (BP) y Enmascaramiento de Olores (SM).*

Ejemplo 12 (no parte de la invención):

20 La composición de ácido láctico-polímero se destinó para preparar una Protección Bacteriana (BP) y el Enmascaramiento del Olor (SM) sobre las moléculas objetivo.

PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo y se saturan con 65 g de sal. Además, la viscosidad del vehículo aumenta con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio y un tensioactivo miscible en agua 1 g de lecitina se mezclan adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

25 PARTE B: Molécula objetivo 50 g de ácido láctico se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 60 °C.

PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat N" de 0,11 g con agua DM en un recipiente diferente.

30 Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior (A+B) con agitación constante.

PARTE D: Se usaron monómeros (MAA 7,5 g, EA 7,5 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado. Se mezcla un catalizador "Cat A" de 0,38 g con la mezcla de monómeros de manera homogénea.

35 La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada anteriormente (A+B+C):

Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula en cuestión, la mezcla se mantiene a 60-75 °C y presión 1 kg durante 6 horas. El pH de la reacción se mantuvo a 2,5-3. Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

40 El polímero recubierto sobre micro partículas de ácido láctico así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

45 (V) *El ácido ascórbico y el sulfato de zinc son moléculas sensibles a la humedad. El recubrimiento de polímero sobre las moléculas en cuestión se realiza como una película protectora contra la humedad (MF).*

Ejemplo 13 (no es parte de la invención): La composición de ácido ascórbico-polímero se destinó para preparar una película protectora contra la humedad (MF) sobre las moléculas objetivo.

50 PARTE A: 250 ml de aceite de ricino etoxilato se toma como vehículo. Y el tensioactivo miscible en agua de 2 g de Tween80 y 0,7 g de SLES se mezclan adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

55 PARTE B: La molécula objetivo 50 g de ácido ascórbico se mezcla con 10 g de Aerosil R972, luego se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 60 °C.

PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat N" 0,3 g con agua DM en un recipiente diferente.

60 Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior (A+B) con agitación constante.

PARTE D: Se usaron monómeros (MAA 25 g, MM 25 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado. Se mezcla un catalizador "Cat A" de 0,5 g con la mezcla de monómeros de manera homogénea.

65 La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada encima de las PARTES (A+B+C):

Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula objetivo, la mezcla se mantiene a 80-85 °C y presión 1 kg durante 6 h. El pH de la reacción se mantuvo a 2,5-3. Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

5 Las micropartículas de ácido láctico recubiertas con polímero así sintetizado se recuperaron por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

10 Ejemplo 14 (no es parte de la invención): La composición de sulfato de zinc-polímero se destinó para preparar una película protectora contra la humedad (MF) sobre el principio activo objetivo.

PARTE A: 250 ml de aceite de soja etoxilato se toma como vehículo. El tensioactivo miscible en agua 0,7 g SLS y 2 g Tween80 se mezclan apropiadamente para formar una mezcla uniforme.

15 PARTE B: La molécula objetivo 50 g de sulfato de zinc se mezcla con 10 g de Aerosil R972, luego se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos con temperatura de calentamiento a 70 °C.

20 PARTE C: Se prepara un catalizador "Cat p" de 0,4 g con agua DM en un recipiente diferente. Una vez que se alcanza la temperatura, la PARTE C se vierte sobre la mezcla de suspensión anterior (A+B) con agitación constante.

25 PARTE D: Se usaron monómeros (MAA 25 g, MM 25 g) para la síntesis del polímero. Los monómeros se mezclaron en un recipiente separado. Se mezcla un catalizador "Cat A" de 0,6 g con la mezcla de monómeros de manera homogénea.

La PARTE D se vierte en una dispersión uniforme preparada encima de las PARTES (A+B+C): Para que la reacción inicie y complete la polimerización del monómero sobre la molécula en cuestión, la mezcla se mantiene a una temperatura de 78-83 °C y una presión de 2 kg durante 6 horas. El pH de la reacción se mantuvo a 6,8-7,5.

30 Y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno para proporcionar la atmósfera inerte.

35 Las micropartículas de ácido láctico recubiertas con polímero así sintetizado se recuperaron por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se vuelve a dispersar en agua para introducirlo al secador por pulverización.

(VI) *El aluminio, el cobre y el hierro son las moléculas susceptibles de oxidación. El recubrimiento de polímero sobre las moléculas en cuestión se realiza como una película protectora ante la oxidación (OF).*

40 Ejemplo 15 (no forma parte de la invención): la composición de aluminio-polímero se destinó para preparar una película protectora ante la oxidación (OF) sobre las moléculas objetivo

45 PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio. Y el tensioactivo miscible en agua de 1 g de sorbitano mono oleato se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 25 g de aluminio se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

50 PARTE C: Los monómeros (MM 9 g, EA 16 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, se mezcla un catalizador "Cat N" de 0,2 g con los monómeros mezclados homogéneamente. La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de PARTES (B+A): para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a 78-80 °C y presión 1 kg durante 6 horas.

55 El pH de la reacción se mantuvo a 6,5-7.

Y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno gaseoso para proporcionar la atmósfera inerte.

60 El polímero recubierto sobre micropartículas de aluminio así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersion, por lo que se recoge polvo seco y uniforme del secador por aspersion.

65 Ejemplo 16 (no es parte de la invención): La composición de cobre-polímero se destinó para preparar una película protectora ante la oxidación (OF) sobre las moléculas objetivo.



PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo incrementa con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio y el tensioactivo miscible en agua 1 g de sorbitano mono oleato se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

5 PARTE B: La molécula objetivo 26 g de cobre se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

PARTE C: Los monómeros (MM 9 g y EA 16 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, se mezcla un catalizador "Cat N" de 0,2 g con los monómeros mezclados homogéneamente.

10 La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B+A: para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a una temperatura de 78-80 °C y una presión de 1,5 kg durante 6 horas.

El pH de la reacción se mantuvo a 6,5-7.

15 Y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno gaseoso para proporcionar la atmósfera inerte.

El polímero recubierto sobre micropartículas de cobre así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, y así se recoge el polvo seco y uniforme del secador por aspersión.

20 Ejemplo 17 (no es parte de la invención): La composición de polvo ferroso-polímero se destinó para preparar una película protectora ante la oxidación (OF) sobre las moléculas en cuestión.

25 PARTE A: 200 ml de agua se toman como vehículo. Además, la viscosidad del vehículo aumenta con la ayuda de un potenciador de la viscosidad 1 g de CMC de sodio y el tensioactivo miscible en agua 1 g de monoestearato de sorbitano se mezcla adecuadamente para formar una mezcla uniforme.

PARTE B: La molécula objetivo 26 g de cobre se agrega lentamente a la PARTE A con agitación constante y la suspensión se mantiene bajo agitación durante 30 minutos.

30 PARTE C: Los monómeros (MM 9 g y EA 16 g) se mezclaron en un recipiente separado durante 10 minutos. Después de eso, se mezcla un catalizador "Cat N" de 0,2 g con los monómeros mezclados homogéneamente.

La PARTE C se vierte en una dispersión uniforme de la PARTE B+A:

35 Para que la reacción inicie y se complete, la mezcla de fármaco y monómero se mantiene a una temperatura de 78-80 °C y una presión de 1,5 kg durante 6 horas.

El pH de la reacción se mantuvo a 6,5-7.

Y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno gaseoso para proporcionar la atmósfera inerte.

40 El polímero recubierto sobre micropartículas de cobre así sintetizado se recuperó por filtración y se lavó unas pocas veces con agua. Una vez que se realiza el lavado, se redispersa en agua para introducirlo al secador por aspersión, por lo que el polvo uniforme seco se recoge del secador por aspersión donde el secado se lleva a cabo en el rango de temperatura de 60 a 200 °C donde se lleva a cabo el secado sin afectar las propiedades de las moléculas objetivo.

45 Con el objetivo de resolver los problemas de la técnica anterior a través del proceso ideado, se obtiene una composición farmacéutica de características únicas en cada intento que conduce a numerosas formulaciones y que cumplen el objetivo deseado.

50 Con fines explicativos, los parámetros y las sustancias utilizadas, los resultados obtenidos al alterar los factores según sea necesario y para de lograr los objetivos se ponen a disposición en forma de tabla para comprender la esencialidad de la invención como se describe en los ejemplos 1, 2, 3, ....., 14, 15, 16 y 17. Dicha forma tabular se divide en dos partes principales de la siguiente manera:

**TABLA: PARTE (1)**

Solicitud	Número de serie	Molécula objetivo	Molécula a polímero (%)	Composición polimérica	Tensioactivo	Potenciador de la viscosidad
				Monómeros acrílicos		
TM SR	1	Dihidrato de azitromicina	35 %	MM (8,75 %) RM-88 (8,75 %) DMA (17,5)	L1	SC

ES 2 778 082 T3

	2	Paracetamol	50 %	MM (12,5 %) RM-88 (12,5 %) DMA (25 %)	E2	SC
	3	Cefalexina	50 %	MM (17,5 %) BA (17,5 %) DMA (15 %)	S3 T4	XG
	4	Fosfato de cloroquina	50 %	MM (17 %) BA (15,5) DMA (17,5 %)	E2	SC
	5	Eritromicina Etil Succinato	50 %	MA (12,5 %) MM (12,5 %) DMA (25 %)	S3	GG
	6	Linezolid	50 %	MM (12,5 %) RM-88 (12,5 %) DMA (25 %)	E1	SC
TM CT	7	Claritromicina	30 %	MM (12 %) RM-88 (12 %) DMA (26 %)	L1	SC
	8	Ampicilina	50 %	MM (15 %) RM-88 (15 %) DMA (20 %)	E1	SC
TM EC	9	Benzoato de metronidazol	50 %	MA (25 %) AA (25 %)	E2	SC
	10	Ibuprofeno	30 %	EA (15 %) MAA (15 %)	L1	SC
	11	Cefadroxil	50 %	MA (31,5 %) MM (13,5 %) MAA (5 %)	S3 T3	SC
TM BP SM	12	Ácido láctico	50 %	MM (25 %) MAA (25 %)	S3 T4	XG
MF	13	Ácido ascórbico	50 %	MM (25 %) MAA (25 %)	S4 T4	-
	14	Sulfato de zinc	50 %	MM (25 %) MAA (25 %)	S3 T4	-
OF	15	Polvo de aluminio	50 %	MM (18 %) EA (32 %)	S1	SC
	16	Polvo de cobre	50 %	MM (18 %) EA (32 %)	S2	SC
	17	Polvo ferroso	50 %	MM (18 %) EA (32 %)	S1	SC

TABLA: (PARTE 2)

Número de serie	Catalizador	Temp (°C)	P (Kg)	T (min)	Añadir sal	Vehículo	Gas	Ph
1	CatA (2,4 %)	55-75	2	6 horas	No	Agua	N2	8,5-9,0
2	CatA (3,5 %) CatN (2 %)	60-75	2	5 horas	Sí	Agua	N2	7-8
3	CatA (3 %) CatN (0,5)	75-80	1	5 horas y 30 minutos	Sí	Agua	N2	3-6
4	CatA (3 %)	80-85	2	5 horas	Sí	Agua	N2	4-6,5
5	CatA (0,4 %) CatP (1 %)	75-80	1,5	5 horas 40 minutos	Sí	Agua	N2	8,5-9
6	CatA (2 %)	70-85	2	5 horas	Sí	Agua	N2	8,5-9
7	CatA (4 %)	55-75	1	6 horas	No	Agua	N2	8,5-9
8	CatA (4 %) CatN (0,2)	80-85	1,5	5 horas	Sí	Agua	N2	5-7,5
9	CatA (0,5 %) CatG (0,5 %)	78-80	2	6 horas	No	Agua	N2	5-7
10	CatA (0,76 %) CatN	60-75	1	6 horas	Sí	Agua	N2	2,5-3
11	CatN (0,8)	75-80	1	6 horas	Sí	Agua	N2	2,5-3
12	CatA (1 %) CatN (0,3 %)	75-80	1,5	5 horas	Sí	Agua	N2	4-5
13	CatA (0,5 %) CatN (0,3 %)	80-85	1	6 horas	Sí	Aceite de ricino etoxilato	N2	2,5-3
14	CatA (0,6 %) CatP (0,4 %)	78-83	2	6 horas	Sí	Aceite de soja etoxilato	N2	6,8-7,5
15	CatN (0,4 %)	78-80	1	6 horas	No	Agua	N2	6,5-7
16	CatN (0,4 %)	78-80	1,5	6 horas	No	Agua	N2	6,5-7
17	CatN (0,4 %)	78-80	1,5	6 horas	No	Agua	N2	6,5-7

La tabla anterior y sus partes revelan el resultado de la invención con variaciones y alternativas que son la perspectiva más estrecha del tema de la invención.

Como se discutió anteriormente, los monómeros seleccionados son los derivados del ácido acrílico y el ácido metacrílico. La molécula objetivo puede ser compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, compuestos metálicos y plásticos.

Las moléculas objetivo son API que son solubles en agua, insolubles en agua o parcialmente solubles en agua. Además, se prevé agregar un modificador reológico para ayudar al proceso y el modificador de reológico es un agente que mejora la viscosidad.

El polímero sensible al pH que recubre la molécula objetivo se solubiliza o se hincha a pH ácido <3 como el del estómago y permanece insoluble o se hincha en el rango de pH > 3,5.

El polímero sensible al pH que recubre la molécula objetivo puede usarse para formulaciones farmacéuticas tales como formas de dosificación sólidas, semisólidas y líquidas, y las micropartículas de fármaco recubiertas con el polímero se pueden suspender en formulaciones líquido-líquido.

La composición farmacéutica hecha a partir del proceso se formula en una forma de dosificación sólida seleccionada de tabletas, tiras, tabletas masticables, de disolución bucal, efervescentes y dispersables. Además, la composición

farmacéutica se formula en una forma de dosificación líquida seleccionada de jarabe seco y suspensión y en forma de dosificación líquida en gel, pomada, crema y pasta.

5 El potenciador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en acacia, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirroliidona, celulosa en polvo, alginato de sodio y tragacanto.

10 El potenciador de la viscosidad también se selecciona de grupos tensioactivos de tensioactivos iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero basada en un monómero y un ingrediente farmacéuticamente activo que produce un compuesto sensible al pH con el propósito de usarse para el enmascaramiento del sabor de los fármacos amargos, la liberación sostenida del ingrediente farmacéutico activo (API), el recubrimiento entérico, el recubrimiento múltiple, el recubrimiento de película, el recubrimiento sensible al pH, la protección contra la atmósfera externa, la estabilidad del material sensible a la luz, la estabilidad del material sensible a la humedad, el enmascaramiento del olor, la estabilidad ante la radiación ultravioleta (UV), evitar la filtración del material revestido en el vehículo y aumentar biodisponibilidad del API, etcétera, que comprende los etapas de:
- (a) Preparar una mezcla uniforme del agua del vehículo saturada con sal y tensioactivos como parte A, por lo que la sal se selecciona de sal mineral comestible;
  - (b) Preparar una mezcla de la cantidad deseada del fármaco activo y espesante y agregarla a la parte A con agitación constante manteniendo la suspensión durante un período de tiempo conveniente a la temperatura deseada como parte B;
  - (c) preparar un contenido de catalizador con la cantidad conveniente de agua DM como parte C;
  - (d) Agregar la parte C a la parte B con agitación constante y mantener la temperatura deseada como parte D;
  - (e) Preparar por separado una mezcla homogénea que contiene los monómeros deseados, a partir de los cuales se forma el polímero, y un catalizador y verter todo el contenido a la parte D uniformemente dispersa;
  - (f) Iniciar la reacción en una atmósfera inerte para la polimerización completa del monómero, sobre las moléculas objetivo, en el contenido de la etapa (e) manteniendo el pH, temperatura, presión y tiempo convenientes;
  - (g) Recuperación del producto polimerizado por filtración y lavado repetidamente;
  - (h) Introducir el contenido de la etapa (g) en un secador por atomización para secar el producto final;
  - (i) en donde los monómeros seleccionados son los derivados de ácido acrílico y ácido metacrílico, en donde los derivados de ácido acrílico se seleccionan del grupo que consiste en:  
 Ácido acrílico, ácido bromo acrílico, ácido bromo metil acrílico, ácido etilacrílico, acrilato de carboxietilo, ácido propilacrílico, ácido fluorometilacrílico, benzoilhidroxifenoxietil acrilato, bencilpropilacrilato, butil acrilato, butil aminocarbonil oxietilacrilato de butilo, acrilato de butilo, acrilato de butilo y acrilato de butilo. acrilato de etilo, etilenglicol etil acrilato de etilo, etilenglicol etilhexil acrilato de etilo, dimetilamino etil acrilato, dimetilamino propil acrilato, etil acrilato, bromometilacrilato, cianoacrilato, etilenglicol dicitlopentenil éter acrilato, etilenglicol metil éter acrilato de etileno, fenilenglicol etileno etil etilacrilato, etil hexil acrilato, etil propilacrilato, Etil trimetilsililmetil acrilato, hexil acrilato, hidroxibutil acrilato, hidroxietil acrilato, hidroxifenoxipropil acrilato, hidroxipropil acrilato, boril acrilato, butil acrilato, acrilato de decilo, acrilato de octilo, acrilato de laurilo, acrilato de laurilo, ácido metacrílico, acetamidoacrilato de metilo, acrilato de metilo, bromoacrilato de metilo, bromuro de metilo, acrilato de metilo, clorometil acrilato, metil hidrocrilato, acrilato, acrilato de metilo, acrilato de metilo, acrilato de polietilenglicol, diacrilato de polietilenglicol, acrilato de éter metílico de polietilenglicol, acrilato de polipropilenglicol, acrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de tetrahidropirano, acrilato de trimetoxisilil propilo, acrilato de trimetilhexilo, acrilato de undecenilo  
 en donde los derivados del ácido metacrílico se seleccionan del grupo que consiste en:  
 Alil metacrilato, clorhidrato de metacrilato de aminoetilo, benzotriazol hidroxifenil etil metacrilato, metacrilato de bencilo, amino etil metacrilato, bromoisobutiriloxi metacrilato de etilo, butilamino metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, carbazol metacrilato de etilo, cloro hidroxipropil metacrilato, metacrilato de ciclohexilo, dietilamino etil metacrilato, dietilenglicol butil éter metacrilato, dietilenglicol metil éter metacrilato de fijación de precios, diisopropilamino metacrilato de etilo, dimetilamino etil metacrilato, etoxietilo, metacrilato de etilenglicol dicitlopentenilo éter metacrilato, etilenglicol metacrilato fosfato, etilenglicol metil éter metacrilato, etilenglicol fenil éter metacrilato, de etilhexilo, metacrilato de etilo, metacrilato de ferrocenilmetilo, metacrilato de furfurilo, glicidil metacrilato, metacrilato de glicidilo, metacrilato de glicosiloxietilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxietilo, metano de hidroxipropilo acrilato, metacrilato de bornilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de isocianatoetilo, metacrilato de isodecilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de metilo, metacrilato de metilthiotil, metacriloiloxietil maleato, metacriloiloxietil succinato, metacrilato de morfolinoetilo, metacrilato de naftilo, metacrilato de etilo imidazolidinilo, metacrilato de pentabromofenilo, metacrilato de pentafluorofenilo, Fenileno dimetacrilato, metacrilato de fenilo, polietilenglicol behenílico éter metacrilato, polipropileno glicol metacrilato, metacrilato de propilo, metacrilato de pirenometilo, metacrilato de solketal, metacrilato de estearilo, metacrilato de TEMPO, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, tribromofenilo metacrilato, triclorosilil propil metacrilato, trietilenglicol metil éter metacrilato, trimetoxisilil propil metacrilato, metacrilato de trimetilciclohexilo, trimetilsililo metacrilato, trimetilsililoxi etil metacrilato, trimetilsililoxi silil propil metacrilato, vinil metacrilato.
2. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el peso molecular del polímero varía de 10 000 a 1 000 000.
3. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la relación de polímero final a fármaco activo está en el rango de 50:1 a 0,2:1.

4. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el catalizador es de un grupo de iniciador redox y/o agente oxidante.
- 5 5. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la molécula objetivo son compuestos orgánicos e inorgánicos Ingredientes Farmacéuticos Activos (API).
- 10 6. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el proceso incorpora una molécula objetivo API que es soluble en agua, insoluble en agua o parcialmente soluble en agua.
- 15 7. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1 en donde la molécula objetivo recubierta de polímero sensible al pH se puede utilizar para formulaciones farmacéuticas tales como formas de dosificación sólidas, semisólidas y líquidas.
- 20 8. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición de polímero-fármaco así obtenida se formula en una forma de dosificación farmacéutica sólida seleccionada de tabletas, cápsulas, tiras, masticables, disolventes bucales, efervescentes y comprimidos dispersables.
- 25 9. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición de polímero-fármaco así obtenida se formula en una forma de dosificación líquida farmacéutica seleccionada de jarabe seco y suspensión.
- 30 10. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición de polímero-fármaco así obtenida se formula en una forma de dosificación farmacéutica semisólida seleccionada de gel, ungüento, crema y pasta.
- 35 11. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el % en peso de catalizador con respecto a los monómeros está en el intervalo de 0,1 a 5.
- 40 12. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en 1 en donde dicho proceso se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20-95 °C y por un período de 1-24 horas.
- 45 13. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el tiempo de polimerización es de 1 a 2 horas.
- 50 14. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la relación en peso del vehículo con respecto al monómero durante la síntesis del polímero sensible al pH es de 10 a 95.
- 55 15. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el rango de pH de la reacción es de 2 a 10.
16. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1 en donde el gas inerte, como se reivindica en la reivindicación 1 es preferentemente gas nitrógeno.
17. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el secado se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de 40 a 200 °C.
18. Un proceso para la preparación de una composición de fármaco-polímero según se reivindica en la reivindicación 1, en donde se agrega un potenciador de la viscosidad seleccionado del grupo acacia, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa hidroxipropilcelulosa, hidroxilo, propil metil celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa en polvo, alginato de sodio y tragacanto, goma guar, goma xantano.