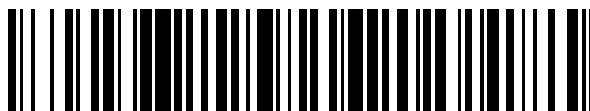


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 312**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2015** **PCT/EP2015/077302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016** **WO16083278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2015** **E 15798412 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3223797**

54 Título: **Composición farmacéutica o nutracéutica con resistencia contra la influencia de etanol**

30 Prioridad:

26.11.2014 IN 5930CH2014

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

09.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JOSHI, SHRADDHA SANJEEV;
GUHA, ASHISH y
JAIN, VINAY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 786 312 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

Composición farmacéutica o nutracéutica con resistencia contra la influencia de etanol

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica con característica de liberación sostenida o prolongada y con resistencia contra la influencia de etanol.

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a usos o métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

Antecedentes técnicos

10 Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están diseñadas para liberar el ingrediente activo de una manera de curvas de liberación reproducibles. Esto dará como resultado perfiles de niveles sanguíneos, deseables y fiables, que proporcionarán un efecto terapéutico óptimo. Si las concentraciones en el nivel sanguíneo son demasiado bajas, el ingrediente activo no provocará un efecto terapéutico suficiente. Si las concentraciones en el nivel sanguíneo son demasiado altas, esto puede provocar efectos tóxicos. En ambos casos, las concentraciones óptimas en el nivel

15 sanguíneo de un ingrediente activo pueden ser peligrosas para el paciente y, por lo tanto, deben evitarse. Existe el problema de que las relaciones ideales asumidas para la liberación del ingrediente activo durante el diseño de una composición farmacéutica o nutracéutica pueden verse alteradas por los hábitos de vida generales, la falta de consideración o por el comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o bebidas que contienen etanol. En estos casos, la forma farmacéutica o nutracéutica que está diseñada realmente para un medio

20 exclusivamente acuoso se expone adicionalmente a un medio que contiene etanol de mayor o menor resistencia. Dado que las autoridades sanitarias tales como, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU., se centran cada vez más en el problema del etanol, la resistencia al etanol puede ser un requisito de registro importante en el futuro cercano.

25 Dado que no todos los pacientes son conscientes del riesgo de tomar simultáneamente una forma farmacéutica o nutracéutica de liberación controlada y bebidas que contienen etanol o no siguen o no pueden seguir las advertencias, los consejos o las recomendaciones apropiados, existe una demanda de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación controlada, especialmente para composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación prolongada o sostenida, de modo que su modo de acción se vea afectado lo menos posible por la presencia de etanol.

30 Composiciones farmacéuticas o nutracéuticas convencionales de liberación prolongada o sostenida, ya estén recubiertas o no, generalmente no son resistentes al alcohol. Se han realizado varios intentos para proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación prolongada o sostenida que sean resistentes contra la influencia del etanol.

35 El documento US2007/0264346A1 describe formas farmacéuticas en multimicropartículas para administración oral. La forma farmacéutica o dietética oral que comprende micropartículas del tipo de depósito para la liberación modificada de al menos un principio activo (AP) caracterizada porque es resistente al vertido inmediato de la dosis de AP en presencia de alcohol. La forma farmacéutica puede comprender al menos un agente D, que es un compuesto farmacéuticamente aceptable, cuya tasa o capacidad de hidratación o solvatación es mayor en un medio acuoso sin alcohol que en un medio alcohólico que en un medio alcohólico. Sustancias adecuadas del agente D

40 comprenden una larga lista de sustancias, por ejemplo hidroxialquilcelulosas, gomas guar, carragenanos, pululanos y mezclas de los mismos.

45 El documento US2008/0063725A1 describe formas farmacéuticas orales en multimicropartículas de liberación prolongada. La forma farmacéutica oral que comprende micropartículas del tipo depósito con liberación modificada de al menos un principio activo (AP) que resiste el vertido inmediato de la dosis de AP en presencia de alcohol y que comprende medios anti-abuso. La forma farmacéutica puede comprender al menos un agente D, que es un compuesto farmacéuticamente aceptable, cuya tasa o capacidad de hidratación o solvatación es mayor en un medio acuoso exento de alcohol que en un medio alcohólico que en un medio alcohólico. Sustancias adecuadas del agente D una larga lista de sustancias, por ejemplo, hidroxialquilcelulosas, gomas guar, carragenanos, pululanos y mezclas de los mismos.

50 El documento US 2012/0328697A1 describe una forma de dosis sólida que comprende una composición de revestimiento de película que encapsula un núcleo, en donde: (i) el núcleo comprende un ingrediente activo que

comprende al menos uno de un ingrediente activo farmacéutico, veterinario o nutracéutico; (ii) la composición de revestimiento de película comprende etilcelulosa y goma guar, en donde la goma guar tiene una viscosidad aparente $\geq 151,0$ cps a una velocidad de cizallamiento de 50 s⁻¹ en una solución acuosa de goma guar al 1% medida rotativamente a 20° C después de 1 minuto de equilibrado utilizando un cono acrílico de 6 cm (1°) en un viscosímetro de cono-placa, en donde el cizallamiento se eleva linealmente de 1 a 50 s⁻¹ en 25 pasos a lo largo de 29 segundos; (iii) la forma de dosis proporciona la liberación controlada del ingrediente activo; (iv) la goma guar está presente en una cantidad superior al 5% en peso basado en el peso de la goma guar y la etilcelulosa; y (v) la forma de dosis es resistente al etanol. En los ejemplos (p. 5, [0063]) los gránulos de matriz de teofilina se revisten con diferentes mezclas de etilcelulosa (Aquacoat@ ECD):goma guar. La etilcelulosa (Aquacoat@ ECD) se plastifica durante 1 día con 25% de sebacato de dibutilo (DBS). La goma guar se disuelve en agua purificada con agitación durante 2 horas. Los dos líquidos se mezclan y se agitan durante 30 min antes de su uso. Los perfiles de liberación de las formas de dosis sólidas de la invención en HCl 0,1 durante 2 horas, seguido de tampón de pH, pH 7,4, son resistentes a la influencia de hasta etanol al 40% en el medio de HCl 0,1.

Objeto de la invención

El documento US 2012/0328697A1 describe una forma de dosis sólida que comprende una película que encapsula un núcleo, en que el revestimiento se basa en una mezcla de etilcelulosa plastificada y goma guar. Se supone que la forma de dosificación sólida es resistente a la influencia de etanol.

Para usos prácticos puede verse como desventaja de que la composición de revestimiento de formas de dosificación sólidas del documento US 2012/0328697A1 necesita un tiempo de preparación relativamente largo. Esto se debe principalmente a la necesidad de plastificar la etilcelulosa, que tarda un día antes de que se pueda mezclar y procesar con una solución de goma guar.

Una desventaja adicional puede verse en los más empinados perfiles de liberación de ingrediente activo del documento US 2012/0328697A1 incluso con capas de revestimiento comparativamente gruesas que son al parecer debido a la combinación de etil celulosa insoluble en agua y goma guar altamente hidrosoluble y que puede ser adecuada solo de forma limitada para ingredientes activos que requieren perfiles de liberación sostenida o prolongada.

Por lo tanto, era un objeto proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol que requiera tiempos de preparación solamente cortos. Era otro objeto proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol que consiga perfiles de liberación sostenida o prolongada más planos en comparación con la enseñanza del documento US 2012/0328697A1.

Otro aspecto fue que la presencia de etanol en concentraciones de hasta 40% o 40% (volumen/volumen) bajo condiciones in-vitro después de 2 horas en un medio de pH 1,2 o en fluido gástrico simulado de acuerdo con la USP (por ejemplo USP 32) y el cambio posterior del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP sin etanol no debería influir seriamente en las tasas de liberación sostenida o prolongada previstas a pH 6,8.

Los objetos se resuelven mediante una composición nutracéutica o farmacéutica, que comprende, que comprende esencialmente o que consiste en

- a) un núcleo a), que comprende un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico y
 - b) una capa de revestimiento b), que comprende una mezcla de 80 a 96 % en peso de un polímero de (met)acrilato insoluble en agua y de 4 a 20 % en peso de goma guar,
- en donde el polímero de (met)acrilato insoluble en agua está compuesto de unidades polimerizadas de más de 95 y hasta 100% en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5% en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende, que comprende esencialmente o consiste en

- a) un núcleo a), que comprende un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico y
- b) una capa de revestimiento b) que comprende 20 a 100, 30 a 90, 40 a 80 % en peso de una mezcla de 80 a 96, 85 a 96, 88 a 96, 92 a 96, 80 a 92 % en peso de polímero de (met)acrilato insoluble en agua y 4 a 20, 4 a 15, 4 a 12, 4 a 8, 8 a 20 % en peso de goma guar,

en donde el polímero de (met)acrilato insoluble en agua se compone de unidades polimerizadas de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5% en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico.

- 5 Los porcentajes en peso del polímero de (met)acrilato insoluble en agua la goma guar se añade hasta 100%. Por ejemplo, una mezcla de 93% en peso del polímero de (met)acrilato insoluble en agua y 7 % en peso de goma guar también corresponde a una relación en peso de 93 : 7 (polímero de (met)acrilato insoluble en agua : goma guar).

Composición farmacéutica o nutracéutica de liberación sostenida o prolongada

- 10 La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria es preferiblemente una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación sostenida o una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación prolongada.

La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en condiciones in-vitro en medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP (por ejemplo USP 32) durante 2 horas y posterior cambio del medio a medio tamponado de pH 6,8 de acuerdo con la USP puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 30 a 100, 40 a 80 %, incluyendo las 2 horas de la fase de pH 1,2, en un tiempo total de 4 a 16, 4 a 12 o 4 a 8 horas.

- 15 Composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol.

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria es una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol (EtOH).

- 20 La presencia de etanol en concentraciones de hasta 40 o 40 % (volumen/volumen) en el fluido gástrico conduce habitualmente a un aumento no deseado de las velocidades de liberación ya en el estómago que puede conducir a efectos secundarios más o menos indeseados. Por lo tanto, una protección efectiva contra la influencia de etanol debería prevenir un aumento no deseado de este tipo de ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago y, posteriormente, en el intestino. Por otro lado, la presencia de etanol en concentraciones de hasta 40 o 40 % (volumen/volumen) en el fluido gástrico que puede conducir a una disminución de las tasas de liberación ya en el estómago se considera mucho menos crítica. En el peor de los casos no habría efecto de la forma de dosificación, pero tampoco posibles efectos secundarios no deseados en el caso de un incremento. Para pacientes que necesitan urgentemente una dosis correcta de un ingrediente activo, se puede suponer que, en la mayoría de los casos, la ingesta simultánea de etanol se explica explícitamente y está estrictamente prohibida por su médico o, en tal caso, la forma de dosificación se proporciona de todos modos en un hospital en donde no deberían estar disponibles bebidas etanólicas. Sin embargo, también una disminución de la velocidad de liberación del ingrediente activo puede ser crítica en algunos casos y debería evitarse.

En general, la presencia de etanol en concentraciones de hasta un 40 o 40 % (volumen/volumen) bajo condiciones in-vitro después de 2 horas en medio de pH 1,2 de acuerdo con (por ejemplo la USP 32) no influirá seriamente en las velocidades de liberación sostenida o prolongada a pH 1,2 pretendidas.

- 35 Por lo tanto, no existe una definición única o estándar para una composición farmacéutica o nutracéutica resistente a etanol. Por lo tanto, las definiciones dadas aquí son definiciones en el sentido de la invención. Al menos una, las dos definiciones explicadas a continuación deben cumplirse para que una composición farmacéutica o nutracéutica se considere "resistente al etanol".

"Definición de más o menos 20 %" (Definición 1)

- 40 Una definición (Definición 1) para una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol se puede dar, debido a que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP (por ejemplo, USP 32) con la adición de etanol al 40% (v/v) durante 2 horas y posterior medio tampón a pH 6,8 (de acuerdo con la USP, sin la adición de etanol) no difiere en más de más o menos 20 % (porcentaje absoluto) en los mismos medios sin la adición de etanol en el medio de pH 1,2. Por supuesto, la medición de los valores a comparar debe realizarse a intervalos de tiempo razonables, preferiblemente a intervalos de tiempo de 30, 60 o 120 min.

- 50 Para dar un ejemplo, si la velocidad de liberación prevista del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en un momento determinado está en el pH 1,2 o en el medio de pH 6,8 (ambos sin etanol), por ejemplo 60 %, entonces la liberación del ingrediente activo en el medio de pH 1,2 con la adición de etanol al 40% (v/v) o en el subsiguiente tampón medio de pH 6,8 (según la USP, sin etanol) no debe ser mayor que 80 % (desviación + 20 %) o no menor que 40 % (desviación - 20 %). Por lo tanto, las velocidades de liberación en este ejemplo deben estar frente al valor

de referencia del 60 % desde/hasta o entre 40 – 80 % (desviación +/- 20 %) para que la composición farmacéutica o nutracéutica se considere "resistente al etanol".

"Definición de menos liberación de ingredientes activos en medios con etanol" (Definición 2)

5 Se puede dar otra definición (Definición 2) para una composición farmacéutica o nutracéutica resistente al etanol, debido a que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP con la adición de etanol al 40 % (v/v) durante 2 horas y posteriormente medio tampón de pH 6,8 (de acuerdo con la USP, sin la adición de etanol) es menor en el mismo medio, pero sin la adición de etanol en el medio de pH 1,2.

10 Esto significa que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP (por ejemplo USP 32) con la adición de 40 % (v/v) de etanol durante 2 horas y subsiguiente medio tampón de pH 6,8 (de acuerdo con la USP) sin la adición de etanol, es, preferiblemente en cualquier momento o en cualquier momento está al menos representado por momentos de intervalos de 30, 60 o por 120 min, menos que la liberación entre el momento de inicio de la liberación y el momento final de la liberación en el mismo medio, pero sin la adición de etanol en el medio de pH 1,2.

15 El momento de inicio de la liberación o de la fase de liberación es habitualmente el momento en el que la liberación se puede detectar poco después de la transferencia en los medios de pH 1,2 (con o sin etanol) o se mide razonablemente la primera vez en este medio. Por lo tanto, el momento de inicio de la fase de liberación puede definirse razonablemente como un momento de 1 a 120 min, por ejemplo de 10, 30, 60 o 120 min en el medio de pH 1,2.

20 El momento final de la liberación de la fase de liberación puede ser razonablemente definido como el momento en el que se alcanza casi el 100 % o aproximadamente el 100 % de liberación (sin etanol) o en el que la liberación (sin etanol) hace casi no más o no más aumento. El momento final de la fase de liberación puede definirse, por ejemplo, como un momento a las 4, 6, 8, 10 o 12 horas (tiempo total) comenzando en el medio de pH 1,2 durante 2 h y luego seguido por el medio de pH 6,8.

25 En los presentes ejemplos el momento de tiempo de inicio de la liberación se define como 60 min y el momento final se define como 480 o como 720 min (tiempo total).

30 El tiempo/los valores de liberación correspondientes se puede mostrar comúnmente en la forma de una curva de liberación, que es un gráfico de los valores de liberación en % de ingrediente activo medido en determinados momentos. Si la curva de liberación bajo el uso del medio de pH 1,2 con el etanol y el posterior medio de pH 6,8 es siempre menor que la curva en el medio de pH 1,2 sin el etanol y el posterior medio de pH 6,8, esto puede aceptarse como "resistente al etanol", porque no tiene lugar aceleración bajo la influencia del etanol. Los valores de liberación/tiempo también pueden mostrarse en forma de una tabla como en los presentes ejemplos. Si todos los valores de liberación/tiempo correspondientes en el medio de pH 1,2 con el etanol y el posterior medio de pH 6,8 son más bajos que la liberación/el tiempo con etanol, esto puede aceptarse y ser "resistente al etanol". Por supuesto, se deben elegir intervalos de tiempo regulares y significativos para la medición de los valores de liberación/tiempo, por ejemplo, intervalos de 30, 60 o 120 min.

Núcleo a)

40 El núcleo a) comprende, comprende esencialmente o consiste en un ingrediente activo farmacéutico o un ingrediente activo nutracéutico. El núcleo a) también puede comprender adicionalmente otras capas de revestimiento y diferentes de la capa de revestimiento b).

El núcleo a) puede comprender un nódulo de soporte neutro, por ejemplo una esfera de azúcar o granulados, en cuya parte superior el ingrediente activo puede estar unido en un aglutinante, tal como lactosa, celulosas, tales como celulosa microcristalina (MCC) o polivinilpirrolidona (PVP). En este caso, el ingrediente activo puede unirse o ubicarse en la superficie del núcleo (como parte del núcleo a)).

45 La unión del ingrediente activo en la superficie del núcleo en dicha capa de unión no tiene habitualmente efecto o influencia alguno en el sentido de una función de control de liberación. Por lo tanto, una capa de unión de este tipo no se considera una capa de revestimiento que controla la liberación. Un núcleo a) que puede comprender o consistir en un nódulo de soporte neutro sobre cuya parte superior se une el ingrediente activo en un aglutinante, se considera un núcleo a) no recubierto en el sentido de la invención.

El núcleo a) puede comprender alternativamente un nódulo en forma de una matriz polimérica en la que se une el ingrediente activo. El núcleo a) puede comprender un nódulo o gránulo no revestido que consiste en un ingrediente activo cristalizado. El núcleo a) puede ser también un comprimido, un minicompresido o una cápsula que contiene un ingrediente activo. En estos casos, el ingrediente activo se puede colocar de manera más o menos aleatoria en todo el núcleo a) como un todo.

El núcleo a), que puede comprender, por ejemplo, un nódulo de soporte neutro, un nódulo en forma de una matriz polimérica o un nódulo o gránulo no revestido que consiste en un ingrediente activo cristalizado, puede comprender, adicionalmente, una o más capas de revestimiento polimérico diferentes de la capa de revestimiento b). Dichas una o más capas de revestimiento polimérico adicionales son preferiblemente capas de revestimiento polimérico de control de liberación, que pueden estar, como parte del núcleo a), situadas debajo de la capa de revestimiento "resistente al etanol" b), tal como se describe aquí. Dichas una o más capas de revestimiento polimérico adicionales puede comprender, adicionalmente, capas de revestimiento de control de liberación, tales como revestimientos entéricos o revestimientos de liberación sostenida, que por sí mismos no son preferiblemente resistentes contra la influencia del etanol. Ejemplos de revestimientos poliméricos adicionales son revestimientos de copolímeros de (met)acrilato aniónicos o neutros, tales como EUDRAGIT® L 100-55 o EUDRAGIT® NE, respectivamente. La una o más capas de revestimiento adicionales como parte del núcleo a) también pueden contener el ingrediente activo en forma unida. En todos estos casos, el núcleo a) como un todo que incluye su propio revestimiento polimérico (interno) adicional estará protegido por la capa de revestimiento b) (externa) que es esencial para conferir resistencia al etanol a la composición farmacéutica o nutracéutica en su conjunto. La ventaja de emplear núcleos con revestimientos poliméricos adicionales es que junto con la capa de revestimiento b) se pueden conseguir perfiles de liberación de ingredientes activos mixtos, que al mismo tiempo son resistentes a la influencia del etanol.

Así, la composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque, además de la capa de revestimiento b), el núcleo a) puede comprender una o más capas adicionales de revestimiento polimérico.

La capa de revestimiento b)

La composición farmacéutica o nutracéutica comprende, comprende esencialmente o consiste en el núcleo a) y la capa de revestimiento b).

La capa de revestimiento b) tiene la función de controlar la liberación del ingrediente activo, que se coloca en el interior del núcleo o en la superficie del núcleo, o en ambos. La capa de revestimiento b) también tiene la función de proporcionar resistencia de las velocidades de liberación del ingrediente activo contra la presencia de etanol.

La capa de revestimiento b), que se puede denominar la capa de revestimiento "resistente al etanol", se encuentra sobre el núcleo. Se puede ubicar una subcapa entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. Una subcapa puede tener la función de separar las sustancias del núcleo de las sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La subcapa no tiene esencialmente influencia alguna sobre las características de liberación del ingrediente activo. Preferiblemente no existe una subcapa entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. En este caso, la capa de revestimiento interna está en contacto directo con el núcleo.

La cantidad total de la capa de revestimiento b) puede estar en el intervalo de 10 a 400, 15 a 200, 20 a 150, 25 a 100 % en peso en relación con el peso del núcleo a).

La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento b) puede ser en el caso de nódulos o gránulos con un tamaño en el intervalo de 50 a 2000, 50 a 1000 μm (diámetro medio) en el intervalo de 1 a 50, preferiblemente 2 a 40 o de 2 a 30 mg/cm^2 .

La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento b) puede ser en el caso de comprimidos con un tamaño en el intervalo de más de 2 y hasta 25 mm (diámetro o longitud medio) en el intervalo de 0,5 a 20, preferiblemente de 1 a 10 mg/cm^2 .

La capa de revestimiento b) puede comprender hasta 80, hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20, hasta 10 % o cualquier (0 %) en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables no incluyen un polímero de (met)acrilato insoluble en agua, tal como se define en esta memoria o goma guar. Preferiblemente, la capa de revestimiento b) comprende menos de 40 % en peso, menos de 30 % en peso, menos de 10 % en peso o cualquier (0 %) de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.

La capa de revestimiento b) puede comprender, esencialmente comprende o consiste en 20 a 100, 30 a 90, 40 a 80 % en peso de una mezcla de 80 a 96, de 85 a 96, de 88 a 96, de 92 a 96, de 80 a 92 % en peso de un polímero de (met)acrilato insoluble en agua y de 4 a 20, de 4 a 15, de 4 a 12, de 4 a 8, de 8 a 20 % en peso de goma guar (los porcentajes suman 100 %), en donde el polímero de (met)acrilato insoluble en agua se compone de unidades

polimerizadas por radicales de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico.

- 5 Una capa de revestimiento b) típica puede comprender o contener, por ejemplo, alrededor de 40 – 80 % en peso de una mezcla de 80 – 96 % en peso del polímero de (met)acrilato insoluble en agua según se define en esta memoria, con 4 - 20 % en peso de goma guar y 60 a 20 % en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables como deslizantes, por ejemplo, talco, pigmentos, tales como óxido de hierro amarillo, y/o conservantes, tales como metil parabeno o propil parabeno.

Ejemplo para formulación bicapa con núcleo a) revestido con una capa de revestimiento b) resistente al etanol

- 10 Como un ejemplo, el núcleo a) podría ser un nódulo con contenido en ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico que comprende una capa de polímero de liberación sostenida. El espesor del revestimiento podría ser de 5 a 40 % en peso en relación con el peso del nódulo que contiene el ingrediente activo. Una capa de polímero de liberación sostenida de este tipo puede comprender, por ejemplo, un polímero insoluble en agua, preferiblemente un polímero insoluble en agua que se compone de unidades polimerizadas por radicales de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5% en peso de ácido acrílico o metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE o NM), preferiblemente en combinación con excipientes, lo más preferiblemente con un excipiente formador de poros tal como hidroxipropilcelulosa. La cantidad del formador de poros podría ser del 5 al 30 % en peso en relación con el polímero insoluble en agua.

- 20 Un núcleo a) de este tipo no libera más de 10% del ingrediente activo en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP (por ejemplo USP 32, sin la adición de etanol al 40% (v/v)) después de 2 horas. La velocidad de liberación en un medio de pH 1,2 durante 2 horas y el posterior medio tampón de pH 6,8 puede ser en este caso de alrededor del 60-100 % después de un tiempo total de 6-10 horas.

- 25 Sin embargo, en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP (por ejemplo USP 32) con la adición de etanol al 40% (v/v) después de 2 horas, la liberación del ingrediente activo se acelera a 60 – 80%. Esto significa que el núcleo revestido a) de nuestro ejemplo no es "resistente al etanol" y no muestra más propiedades de resistencia gástrica en el medio etanólico.

- 30 Para convertirse en "resistente al etanol" el núcleo a), tal como se describió arriba, puede estar revestido con un revestimiento b) tal como se describe en esta memoria. Una capa de revestimiento b) de este tipo podría comprender una mezcla de un polímero insoluble en agua que está compuesto de unidades polimerizadas en los radicales libres de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos de C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos del 5 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE o NM) y goma guar tal como se describe en esta memoria (por ejemplo, en una relación 93 : 7), preferiblemente en combinación con excipientes, lo más preferiblemente con un excipiente formador de poros tal como hidroxipropilcelulosa. La cantidad del formador de poros podría ser de alrededor de 10 a 40 % en peso en relación con la mezcla del polímero insoluble en agua y la goma guar. El espesor del revestimiento de la capa de revestimiento b) podría ser de 35 alrededor de 5 a 10, de 5 a 50, 20 – 40 % en peso en relación con el peso del núcleo a).

- La composición farmacéutica o nutracéutica resultante muestra propiedades de resistencia al fluido gástrico en un medio de pH 1,2 sin y con la adición de etanol al 40% (v/v) y velocidades de liberación similares en posterior tampón de pH 6,8 en ambos casos, alrededor de 60 – 100 % después de un tiempo total de 6 - 10 horas, y puede considerarse como "resistente al etanol".

40 Capa Superior y Sub-Capas

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria puede estar revestida adicionalmente con una sub-capa o una capa superior o con ambas.

- 45 Una sub-capa puede ser parte del núcleo a) y puede estar ubicada debajo de la capa de revestimiento b). Una sub-capa puede tener la función de separar sustancias del núcleo de sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La sub-capa no tiene esencialmente influencia alguna sobre las características de liberación del ingrediente activo. Por lo tanto, una sub-capa tal como se define en esta memoria no se considera como una capa de control de la liberación. Una sub-capa es de preferencia esencialmente hidrosoluble, por ejemplo, puede consistir en sustancias tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como un formador de película. El grosor medio del estrato de la sub-capa es muy delgado, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm.

- 50 Una capa superior puede estar situada en la parte superior de la capa de revestimiento b). Una capa superior también es de preferencia esencialmente hidrosoluble. Una capa superior puede tener la función de colorear la

forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de las influencias ambientales, por ejemplo, de la humedad durante el almacenamiento. La capa superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo un polímero hidrosoluble, tal como un polisacárido o HPMC, o un compuesto de azúcar tal como sacarosa. La capa superior puede contener además excipientes farmacéuticos o nutracéuticos tales como pigmentos o deslizantes en grandes cantidades. La capa superior no tiene esencialmente influencia alguna en las características de liberación.

Las expresiones de la sub-capa y capa superior son bien conocidas por la persona experta en la técnica.

La composición farmacéutica o nutracéutica puede caracterizarse preferiblemente porque, a excepción de la capa de revestimiento b) que comprende el polímero de (met)acrilato insoluble en agua y la goma de guar, no están presentes capas de control adicionales que controlan la liberación del ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico.

Los polímeros de (met)acrilato insolubles en Agua

La expresión "polímero de (met)acrilato insoluble en agua" en el sentido de la invención se entenderá como "al menos un polímero de (met)acrilato insoluble en agua" y, por lo tanto, puede cubrir la presencia de uno o más polímeros insolubles en agua y debe incluir homopolímeros, así como copolímeros, que no se disuelven en agua y que solo son expansibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1 - 14.

EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D - polímeros tipo

La capa de revestimiento b) comprende un polímero de (met)acrilato insoluble en agua que se compone de unidades polimerizadas (en los radicales) de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solo se expanden en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1-14.

Ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico adecuados son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Se da preferencia al metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

Monómeros de metacrilato con radicales aniónicos, por ejemplo ácido acrílico y/o ácido metacrílico, pueden estar presentes en pequeñas cantidades de menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2 o menos de 1 % en peso, preferiblemente en no más de 1 % en peso o en 0 a 0,5 % en peso. Preferiblemente no están contenidos monómeros de metacrilato con radicales aniónicos.

Ejemplos adecuados de polímeros de (met)acrilato insolubles en agua son los copolímeros compuestos de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo, 60 a 80 % en peso de metacrilato de metilo y 0 a menos de 5 % en peso, preferiblemente 0 a 2 o 0,05 a 1 % o de 0 a 0,5 % en peso de ácido metacrílico o cualquier ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE 30D o EUDRAGIT® NM 30D).

EUDRAGIT® NE 30D y Eudragit® NM 30D son dispersiones que contienen 30 % en peso de copolímeros constituidos por unidades polimerizadas en los radicales libres de 30 % en peso de acrilato de etilo y 70 % en peso de metacrilato de metilo.

Se da preferencia a copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutros, que, de acuerdo con el documento WO 01/68767, han sido preparados como dispersiones utilizando 1 - 10% en peso de un emulsionante no iónico que tiene un valor HLB de 15,2 a 17,3. Estos últimos ofrecen la ventaja de que no hay separación de fases con la formación de estructuras cristalinas por el emulsionante (tipo Eudragit® NM 30D).

De acuerdo con el documento EP 1 571 164 A2, correspondiente, copolímeros de (met)acrilato virtualmente neutros con pequeñas proporciones de 0,05 a 1 % en peso de ácidos carboxílicos C3-C8 mono-olefinicamente insaturados pueden, sin embargo, también prepararse por polimerización en emulsión en presencia de cantidades comparativamente pequeñas de emulsionantes aniónicos, por ejemplo 0,001 a 1 % en peso.

Goma Guar

La goma guar es un polisacárido natural, que se extrae de las semillas de la leguminosa anual *Cyamopsis tetragonolobus* (nombres triviales: Guar o haba clúster, Gavar, Guwar o Guvar). La goma Guar es un galactomanano, que es hidrosoluble y exhibe un efecto viscosificante en el agua. La expresión goma Guar en el sentido de la invención incluirá todas las calidades de la goma Guar. Por lo tanto, incluye goma Guar natural de alto peso molecular, así como goma guar procesada, tal como goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) que tiene un peso molecular (M_w) relativamente bajo de alrededor de 20.000 – 30.000 Dalton.

Métodos analíticos para determinar el peso molecular (M_w = peso molecular medio ponderal) son bien conocidos por una persona experta. En general, el peso molecular M_w puede determinarse mediante cromatografía de permeación

en gel o mediante un método de dispersión de la luz (véase, por ejemplo, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2ª edición, Vol. 10, páginas 1 y siguientes, J. Wiley, 1989).

Viscosidad

5 Un tipo adecuado de goma guar tiene una viscosidad de 100 a 5.000, de 500 a 4.500 centipoises (cp) de una solución acuosa al 1 % (peso/peso) a 25 °C.

La metodología de determinación de la viscosidad de una solución polimérica, por ejemplo una solución de goma Guar, es bien conocida por la persona experta. El ensayo se realiza utilizando un viscosímetro de huso.

10 La viscosidad de una goma Guar al 1 % se puede determinar añadiendo 5 g de producto a 445 g de agua destilada en un vaso de precipitados al tiempo que se agita a aproximadamente 1500 rpm utilizando un agitador vertical. Luego se añadieron 50 g adicionales de agua con aclarado de las paredes del vaso de precipitados. Después de agitar durante 1 hora y obtener una solución completa, la viscosidad se mide utilizando un modelo LV del viscosímetro Brookfield a 25°C utilizando un husillo adecuado. Por ejemplo, la viscosidad de la goma guar de alta viscosidad (4219 cps) y la viscosidad media de la goma guar (2000 cps) se determinaron a 12 rpm con el husillo LV-3(63) utilizando el viscosímetro Brookfield modelo nº LVDV-II+P. Las diferencias marginales teóricamente posibles se consideran insignificantes.

Liberación sostenida o prolongada

20 Una definición general para la liberación Prolongada o la liberación Sostenida se da en "Directrices para la nomenclatura de la USP en las páginas números 6 y 7", como Liberación Prolongada - productos de liberación Prolongada se formulan de tal manera como para hacer que la sustancia farmacológica esté disponible a lo largo de un período prolongado de tiempo después de la ingestión.

25 Una composición farmacéutica o nutraceutica, típica, es preferiblemente del tipo de forma de liberación sostenida o prolongada y se puede caracterizar porque la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico bajo condiciones in-vitro después de 2 horas en medio de pH 1,2 y posterior cambio del medio al medio tamponado de pH 6,8 (de acuerdo con la USP) es 30 a 90, 40 a 80 o 70 – 100 % en un tiempo total de 4 a 16 o 4 a 12, 4 a 8 u 8 - 12 horas. La expresión "tiempo total" en este caso incluirá la fase de pH 1,2 de 2 horas. Por lo tanto, un "tiempo total" de 4 horas significará 2 horas a pH 1,2 más 2 horas a pH 6,8. En la forma de liberación entérica, la liberación después de 2 horas en medio de pH 1,2 es 10% o menos.

Ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico

30 La composición de la invención comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico. Por lo tanto, la composición de la invención es una composición farmacéutica o nutraceutica. La composición de la invención es preferiblemente una composición farmacéutica o nutraceutica de liberación sostenida o prolongada que comprende un núcleo a) que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico. Preferiblemente, el núcleo a) puede comprender 1 - 100, 2 - 80, 5 - 75, 10 - 50 % en peso de un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico.

Ingredientes activos nutraceuticos

35 La composición de la invención es preferiblemente útil para composiciones nutraceuticas o formas de dosificación nutraceuticas (productos nutraceuticos). Productos nutraceuticos o ingredientes activos nutraceuticos pueden definirse como extractos de alimentos que tienen efectos medicos en la salud humana. El nutraceutico está contenido habitualmente en un formato médico, tal como cápsula, tableta o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de productos nutraceuticos son resveratrol de los productos de uva como antioxidante, productos de fibra dietética soluble, tales como la envoltura de semillas de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como conservante del cáncer y la soja o el trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de productos nutraceuticos son los flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de la semilla del lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o aceite de pescado. A veces, la expresión productos nutraceuticos se utiliza como sinónimo de nutraceuticos.

45 Ingredientes activos farmacéuticos

La composición de la invención es preferiblemente útil para composiciones farmacéuticas o formas de dosificación farmacéuticas (productos farmacéuticos). La invención es preferiblemente útil para composiciones farmacéuticas formuladas de liberación sostenida o formas farmacéuticas de dosificación.

Las clases terapéuticas y químicas de ingredientes farmacéuticos activos (fármacos) utilizados en formas de dosificación farmacéuticas revestidas formuladas de liberación sostenida o prolongada son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o agentes anti-infecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, betabloqueadores, derivados de bencimidazol, beta-bloqueadores, fármacos cardiovasculares, agentes quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, p. ej., inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o sólidos, oligonucleótidos, proteínas péptido-hormonas, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, inhibidores de la bomba de protones, sales (de metales), p. ej. aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos para urología, vacunas.

Ejemplos adicionales de fármacos para la liberación controlada sostenida o prolongada pueden ser: acamprosato, escina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-amino salicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta caroteno, bicatulamida bisacodilo, bromelina, bromelina, budesonida, calcitonina, carbamapina, carboplatino, cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, cromalina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dextansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos digitálicos, dihidroestreptomicina, dimeticona, divalproex, drospirenona, duloxetina, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite de ajo, glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona del crecimiento humana (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleuquina, Intrón A, ketoprofeno, lansoprazol, acetato de leuprolida, lipasa, ácido lipoico, litio, kinina, memantina, mesalazina, metanamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantion, novobiocina, olsalazina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroidea, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, pregumetacina, progabida, prosomatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, reboksetina, rutosido, somatostatina, estreptomicina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, zinc.

Ejemplos adicionales son Bupropion HCl, Carvedilol fosfato, Clonidina, Ciclobezaprina HCl, Codeína, Dalfampridina, Desvenlafaxina succinato, Dexmetilfenidato HCl, Fesoterodina fumarato, Gabapentina enacarbil, Lamotrigina, Levetiracetina, Memantina HCl, Metformina HCl, Saxagliptina, Metoprolol Succinato, Morfina sulfato, naltreoxona, Oxycodona HCl, Oximorfona HCl, Pramipexol dihidrocloruro, Quetiapina fumarato, Ropinirol HCl, Tapentadol HCl, Tramadol HCl, Trazodona HCl, Cloruro de Trospro, Venlafaxina HCl, Tiofilina, Diprofilina, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos o cualesquiera tipos de mezclas o combinaciones de los mismos.

Composición farmacéutica o nutracéutica

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria pueden estar incluida en o puede estar presente en forma de una tableta, una minitableta, un nódulo, un gránulo, una bolsita o una cápsula. Una cápsula, por ejemplo, se puede llenar con la composición de la invención en forma de nódulos revestidos o con gránulos revestidos, en donde "revestido" significa al menos revestido con la capa de revestimiento b). En otra realización, una cápsula revestida por sí misma con una capa de revestimiento b) puede llenarse con gránulos revestidos o no revestidos, con un polvo o con gránulos revestidos o no revestidos.

El término tableta incluye tabletas que contienen gránulos o tabletas comprimidas y es bien conocido para una persona experta. Una tableta de este tipo puede tener un tamaño de más de 4, por ejemplo, alrededor de 5 a 25 mm. Habitualmente, se comprimen pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen ingredientes activos junto con excipientes de unión para dar la forma de tableta bien conocida. Después de la ingestión oral y el contacto con el fluido corporal, la forma de la tableta se rompen y los gránulos se liberan. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis única para la ingestión con las ventajas de una forma múltiple, por ejemplo, la precisión de la dosificación.

El término minitableta es bien conocido por la persona experta. Una minitableta es más pequeña que la tableta tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. La minitableta es, como un nódulo, una forma de dosificación unitaria para ser utilizada en múltiples dosificaciones. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, las minitabletas tienen habitualmente la ventaja de tener superficies más regulares que pueden recubrirse de manera más precisa y más uniforme. Las minitabletas se pueden proporcionar encerradas en cápsulas tales como las cápsulas de gelatina. Dichas cápsulas se rompen después de la ingestión oral y el contacto con los fluidos gástricos o intestinales y las minitabletas se liberan. Otra aplicación de minitabletas es el ajuste preciso individual de la dosificación del ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir directamente un número definido de minitabletas que coincide con la gravedad de la muerte a curar, pero también con su peso corporal individual. Una minitableta es diferente de una tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó anteriormente.

El término saquito es bien conocido por la persona experta. Se refiere a un paquete sellado pequeño que contiene el ingrediente activo a menudo en forma líquida que contiene nódulos o también en forma de nódulos secos o en polvo. El saquito en sí es solo la forma del paquete y no está destinado a ser ingerido. El contenido del saquito se puede disolver en agua o, como una característica ventajosa, se puede remojar o ingerir directamente sin más líquido. Esto último es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se ha de ingerir en una situación en la que no hay agua disponible. El saquito es una forma de dosificación alternativa a las tabletas, minitables o cápsulas.

La composición de revestimiento farmacéutica o nutracéutica de liberación preferiblemente prolongada o sostenida está presente preferiblemente en forma de una solución, suspensión o dispersión de revestimiento acuosa. El contenido de peso seco de una solución, suspensión o dispersión de este tipo puede estar en el intervalo de 10 a 50, preferiblemente de 15 a 35 %.

Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables

Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables son excipientes que son bien conocidos por una persona experta y que se utilizan con frecuencia en el campo de la farmacia y la galénica como auxiliares de procesamiento o formulación. Farmacéutica o nutracéuticamente aceptable significa que los excipientes no son dañinos o tóxicos y se permite su uso en composiciones farmacéuticas o nutracéuticas.

La composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables seleccionados del grupo de los antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes saborizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes de deslizamiento, agentes promotores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros que son diferentes del polímero insoluble en agua como se define en esta memoria y diferente de la goma guar, agentes formadores de poros o estabilizadores o combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden estar comprendidos en el núcleo a) y/o en la capa de revestimiento b).

La capa de revestimiento puede comprender hasta 80, hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40, hasta 30, hasta 20, hasta 10 % en peso o 0 - 40, 5 - 35, 10 - 30 % o cualquier (0 %) en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.

Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo de antioxidantes, abrillantadores, agentes aglutinantes, agentes saborizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes de deslizamiento, agentes promotores de la penetración, polímeros (preferiblemente diferentes del polímero insoluble en agua tal como se define en esta memoria) y diferente de goma guar; polímeros excipientes pueden ser, por ejemplo, desintegrantes tales como polivinilpirrolidona, pigmentos, plastificantes, agentes formadores de poros (incluidos los polímeros formadores de poros tales como hidroxipropilcelulosa (HPC) o estabilizadores o cualquier combinación de los mismos.

Preferiblemente, los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables no incluyen polímeros, excepto para la hidroxipropilcelulosa o excepto para los polímeros formadores de poros. En algunas realizaciones, los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden no incluir polímeros en absoluto.

Adición de polímeros adicionales a la capa de revestimiento b)

La capa de revestimiento b) de la composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender, además, excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables que pueden denominarse, además, polímero, uno o más polímeros o copolímeros, preferiblemente polímeros o copolímeros hidrosolubles, con grupos laterales neutros o iónicos, polímeros o copolímeros que son diferentes de los polímeros de (met)acrilato insolubles en agua y la goma guar. Por ejemplo, uno o más de dichos polímeros o copolímeros adicionales u otros con grupos laterales neutros o iónicos, respectivamente, pueden estar comprendidos o contenidos en la capa de revestimiento b), siempre que las propiedades de la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria no se vean influenciadas negativamente.

Otros polímeros o copolímeros con grupos laterales neutros o iónicos que pueden estar compuestos o contenidos adicionalmente en la capa de revestimiento interna o la externa puede pertenecer a los grupos de celulosas, alquil celulosas, celulosas aniónicas, polímeros vinílicos aniónicos o copolímeros de (met)acrilato aniónicos. Las celulosas hidrosolubles pueden seleccionarse preferiblemente del grupo de metil-, etil- o propil-éteres de celulosa hidrosolubles o cualquier combinación de los mismos. Las celulosas hidrosolubles pueden seleccionarse del grupo de metil-celulosas, hidroxil-metil-celulosas, hidroxil-etil-celulosas, hidroxil-etil-metil-celulosas, hidroxil-propil-celulosas (HPC), hidroxil-metil-propil-celulosas (HPMC), etil-hidroxil-etil-celulosas, carboxi-metil-celulosas, carboxi-metil-etil-celulosas, carboxi-metil-celulosas de sodio o cualquier combinación de las mismas.

Habitualmente, la capa de revestimiento puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquier (0 %) de estos otros polímeros o copolímeros con grupos laterales neutros o iónicos calculados respectivamente ya sea sobre el contenido de la mezcla del polímero insoluble en agua, tal como se define en esta memoria y la goma guar en la capa de revestimiento interna. Como regla, se prefiere que la capa de revestimiento interna y/o la capa de revestimiento externa de la composición farmacéutica o nutracéutica no comprenda o contenga dichos otros polímeros o copolímeros adicionales.

Polivinilpirrolidonas como polímeros adicionales

La capa de revestimiento b) puede comprender una o más polivinilpirrolidonas hidrosolubles como polímeros adicionales. El peso molecular preferido (M_w) de polivinilpirrolidonas hidrosolubles puede estar en el intervalo de 2.500 - 2.500.000, 5.000 - 250.000, 10.000 - 50.000 g/mol. Una persona experta conoce bien los métodos analíticos para determinar el peso molecular (M_w = peso molecular medio ponderal). En general, el peso molecular M_w puede determinarse mediante cromatografía de permeación en gel o mediante un método de dispersión de la luz (véase, por ejemplo, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2ª edición, Vol. 10, páginas 1 y siguientes, J. Wiley, 1989). Preferiblemente, la capa de revestimiento puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquier (0 %) de una o más polivinilpirrolidonas hidrosolubles.

Celulosas neutras como polímeros adicionales

Ejemplos de celulosas neutras adecuados son celulosa microcristalina, etil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC) o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). Las celulosas neutras hidrosolubles pueden seleccionarse preferiblemente del grupo de metil-, etil- o propil-éteres de celulosa hidrosolubles o cualquier combinación de los mismos.

Celulosas hidrosolubles pueden seleccionarse del grupo de metil celulosas, hidroxil-metil-celulosas, hidroxil-etil-celulosas, hidroxil-etil-metil-celulosas, hidroxil-propil-celulosas (HPC), hidroxil-metil-propil-celulosas (HPMC), etil-hidroxil-etil-celulosa, carboxi-metil-celulosas, carboxi-metil-etil-celulosas, carboxi-metil-celulosas de sodio o cualquier combinación de las mismas.

Preferiblemente, la capa de revestimiento b) puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquier (0 %) de celulosas neutras o neutras hidrosolubles.

Celulosas aniónicas como polímeros adicionales

Polímero o copolímeros aniónicos adecuados pueden ser carboximetil celulosa y sus sales (CMC, Na-CMC, Blanose®, Tylopur®), carboximetiletil celulosa y sus sales, acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimeliato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP, HP50, HP55) o acetato-succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS-LF, -MF, -HF). Preferiblemente, la capa de revestimiento puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquiera (0 %) de celulosas aniónicas.

Polímeros de polivinilo aniónicos como polímeros adicionales

Polímeros o copolímeros de polivinilo adecuados pueden comprender unidades estructurales que se derivan de ácidos carboxílicos insaturados distintos de ácido acrílico o ácido metacrílico tal como se ejemplifica por acetato-ftalato de polivinilo, un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico 9:1 o acetato-succinato de polivinilo. Preferiblemente, la capa de revestimiento puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquiera (0 %) de polímeros o copolímeros de polivinilo.

Copolímeros aniónicos de (met)acrilato como polímeros adicionales

Copolímeros aniónicos de (met)acrilato adecuados pueden comprender 25 a 95, preferiblemente 40 a 95, en particular 60 a 40 % en peso de ésteres alquílicos C_1 - a C_{18} polimerizados en los radicales libres, preferiblemente ésteres alquílicos C_1 - a C_8 o C_1 - a C_4 de ácido acrílico o de ácido metacrílico y 75 a 5, preferiblemente 60 a 5, en particular 40 a 60 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.

Las proporciones de los monómeros mencionados suman normalmente el 100% en peso. Sin embargo, también es posible, además, sin que esto conduzca a un deterioro o a una alteración de las propiedades esenciales, para pequeñas cantidades en la región de 0 a 10, por ejemplo 1 a 5, % en peso de monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo, para estar presente. Se prefiere que no estén presentes monómeros adicionales capaces de copolimerización vinílica.

Ésteres alquílicos C_1 - a C_4 de ácido acrílico o metacrílico son, en particular, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Preferiblemente, la capa de revestimiento puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1 % en peso o cualquier (0 %) de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos.

Procedimiento para producir una forma farmacéutica o nutracéutica

Un procedimiento adecuado para producir la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe aquí puede ser formando el núcleo a) que comprende el ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación húmeda o seca, por nodulación directa o uniendo polvos sobre perlas libres de ingredientes activos o núcleos neutros o partículas que contienen ingredientes activos y aplicando la capa de revestimiento b) en forma de dispersiones acuosas o soluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.

Nódulo / Gránulo / Tableta / Minitableta / Saco / Cápsula

La composición farmacéutica o nutracéutica puede ser una tableta revestida, una minitableta revestida, un nódulo revestido, un gránulo revestido, un saco, una cápsula, llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos, o una cápsula revestida.

Los nódulos o gránulos pueden utilizarse como núcleos o en tabletas comprimidas. Como estimación aproximada, los nódulos pueden tener un tamaño en el intervalo de 50 a 2000, 50 a 1000 μm (diámetro medio) mientras que las tabletas revestidas pueden tener un tamaño en el intervalo de más de 2 y hasta 25 mm (diámetro o longitud medio). Como regla general, se puede decir que cuanto menor sea el tamaño de los núcleos de los nódulos, mayor será el aumento de peso del revestimiento de los nódulos que se necesita. Esto se debe al área de superficie comparativamente mayor de los nódulos en comparación con los comprimidos.

El término tableta o la expresión tableta comprimida que contiene nódulos son bien conocidos por una persona experta. Una tableta de este tipo puede tener un tamaño de alrededor de 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, se comprimen pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen ingredientes activos junto con excipientes de unión para dar la forma de tableta bien conocida. Después de la ingestión oral y el contacto con el fluido corporal, la forma de la tableta se rompe y los nódulos se liberan. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis unitaria para la ingestión con las ventajas de una forma múltiple, por ejemplo, la precisión de la dosificación. En los revestimientos de tabletas, se pueden utilizar cantidades comparativamente bajas de excipientes, preferiblemente talco, pero también otros excipientes, en contraste con los nódulos.

El término minitableta es bien conocido por la persona experta. Una minitableta es más pequeña que la tableta tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. La minitableta es, como un nódulo, una forma de dosificación unitaria para ser utilizada en múltiples dosificaciones. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, las minitabletas tienen generalmente la ventaja de tener superficies más regulares que pueden revestirse de manera más precisa y uniforme. Las minitabletas se pueden proporcionar encerradas en cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina. Dichas cápsulas se rompen después de la ingestión oral y el contacto con los fluidos gástricos o intestinales y las minitabletas se liberan. Otra aplicación de minitabletas es el ajuste preciso individual de la dosificación del ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir directamente un número definido de minitabletas que coincide con la gravedad de la muerte a curar, pero también con su peso corporal individual. Una minitableta es diferente de una tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó arriba.

El término saquito es bien conocido por la persona experta. Se refiere a un paquete sellado pequeño que contiene el ingrediente activo a menudo en forma líquida que contiene gránulos o también en forma de gránulos secos o en polvo. El saquito en sí es solo que el formulario del paquete no está destinado a ser ingerido. El contenido del saquito se puede disolver en agua o, como característica ventajosa, se puede remojar o ingerir directamente sin más líquido. Esta última es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se ingiere en una situación en la que no hay agua disponible. El saquito es una forma de dosificación alternativa a las tabletas, minitabletas o cápsulas.

El término cápsula es bien conocido por la persona experta. Una cápsula es, como el saquito, un recipiente para nódulos que contienen líquidos o también nódulos o polvos secos. Sin embargo, en contraste con el saquito, la cápsula consiste en excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y está destinada a ser ingerida como una tableta. Las cápsulas se rompen después de la ingestión oral y el contacto con los fluidos gástricos o intestinales y las múltiples unidades contenidas se liberan. Las cápsulas para fines farmacéuticos están disponibles comercialmente en diferentes tamaños estandarizados.

Uso

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria puede utilizarse como composición farmacéutica o nutracéutica de liberación entérica, liberación sostenida o liberación prolongada con resistencia contra la influencia de etanol. Las expresiones "liberación entérica", "liberación sostenida" y "liberación prolongada" son bien conocidas por una persona experta.

5 Ejemplos

Metodología Analítica

1. Método de disolución para succinato de metoprolol

La disolución de nódulos de succinato de metoprolol se detectó por cromatografía.

Condición Cromatográfica

Columna : Columna Agilent Zorbax C8, 150 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente
 Temp. de la columna : 25°C
 Temp. de la muestra : 25°C
 Fase Móvil : Tampón: Acetonitrilo (750:250)
 Volumen de inyección : 20 µL
 Longitud de onda : 280 nm
 Tiempo de ejecución : 10,0 minutos
 Tiempo de retención : Alrededor de 3,0 min
 Reclamo de etiqueta : 190 mg

Flujo de Gradiente

Minuto	Caudal (mL/min)	% Fase móvil
0,0	1,0	100
5,5	1,0	100
6,5	1,5	100
9	1,5	100
10	1,0	100

Preparación de tampón

Se pesaron y transfirieron 9 g de fosfato de sodio monobásico (NaH₂PO₄·H₂O) a 1000 ml de agua y se trataron con ultrasonidos para disolver la sal. A ello se añadieron 8,0 ml de ácido ortofosfórico 1 M y se ajustó el pH a 3,0 (± 0,05) con fosfato de sodio monobásico 1 M o ácido ortofosfórico. El tampón se filtró a través de un filtro de membrana de naíon 6.6 de 0,45 µm.

Parámetros de Disolución

Fase ácida

Aparato : USP-II (paleta)
 Volumen : 900 mL
 Medio de disolución : HCl 0,1N / HCl alcohólico al 40%
 Temperatura : 37,0°C ± 0,5°C
 RPM : 50

Fase tampón

Aparato : USP-II (paleta)
 Volumen : 500 mL
 Medio de disolución : tampón fosfato pH 6,8
 Temperatura : 37,0°C ± 0,5°C
 RPM : 50

Medio de disolución

Preparación de HCl 0,1 N:

Aproximadamente 8,8 ml de HCl concentrado se diluyeron hasta 1000 ml con agua.

Preparación de HCl 0,1N alcohólico al 40%:

- 5 Se añadieron 400 ml de etanol a 550 ml de agua. A esta solución se añadieron 8,8 ml de HCl concentrado y luego se completó el volumen hasta la marca de 1000 ml y se mezcló.

Preparación de tampón pH 6,8

Se transfirieron 6,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio a 1000 ml de agua y se mezclaron. El pH se ajustó a $6,8 \pm 0,05$ con solución de hidróxido de sodio 0,2 M.

Preparación de la solución de partida

- 10 47,5 mg de patrón de trabajo succinato de metoprolol se transfirieron a un matraz de 50 ml volumétrico. Se añadieron aproximadamente 25 ml de metanol y se trataron con ultrasonidos para disolverlos y luego se completó el volumen hasta la marca de 50 ml con agua. Se diluyeron 10 ml de esta solución a 25 ml con medio de disolución.

Preparación de solución estándar en tampón de pH 6,8

10 ml de solución de partida se diluyeron a 25 ml con medio de disolución.

- 15 Preparación de solución estándar en HCl 0,1 N y HCl alcohólico al 40%

5 ml de solución de partida se diluyeron a 25 ml con medio de disolución.

Preparación de la Solución de Muestra

- 20 Se pesaron y transfirieron en cada caso un equivalente de 190 mg de nódulos de succinato de metoprolol en seis frascos de disolución y se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior. Esta solución de muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nailon de $0,45 \mu\text{m}$ y se desecharon los primeros 2 mL del filtrado. El filtrado se utilizó como muestra.

Procedimiento

El aparato de disolución se ajustó por parámetros. Se transfirieron 190 mg equivalentes de succinato de metoprolol y se llevó a cabo la disolución.

- 25 2. Método de disolución para nódulos de teofilina

La disolución de teofilina se detectó por cromatografía.

Condiciones cromatográficas

Columna	: Columna Agilent Zorbax C18, 150 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente
Temp. de la Columna	: 25°C
Temp. de la Muestra	: 25°C
Fase móvil	: Agua: Metanol: Ácido acético glacial (64:35:1)
Volumen de inyección	: 10 μL
Caudal	: 1,0 mL/min
Longitud de onda	: 254 nm
Tiempo de ejecución	: 5,0 minutos
Tiempo de retención	: Aproximadamente 2,5 min
Reclamo de etiqueta	: 100 mg

Parámetros de Disolución

- 30 Fase ácida

Aparato	: USP-II (paleta)
Volumen	: 900 mL
Medio de disolución	: HCl 0,1N / HCl alcohólico al 40%
Temperatura	: 37,0°C $\pm$ 0,5°C
RPM	: 50

Fase tampón

Aparato	: USP-II (paleta)
Volumen	: 900 mL
Medio de disolución	: tampón fosfato pH 6,8
Temperatura	: 37,0°C $\pm$ 0,5°C

RPM : 50

Preparación de medio de disolución:

Preparación de HCl 0,1N (de acuerdo con la USP)

Aproximadamente 8,8 ml de HCl concentrado se diluyeron hasta 1000 ml con agua.

5 Preparación de HCl 0,1N alcohólico al 40%:

Se añadieron 400 ml de etanol a 550 ml de agua. A esta solución se añadieron 8,8 ml de HCl concentrado y luego se completó el volumen hasta la marca de 1000 ml y se mezcló.

Preparación de tampón pH 6,8 (medio de la USP)

10 Pesar con precisión aproximadamente 6,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio y transferirlos a 1000 ml de agua y mezclar. El pH se ajustó a $6,8 \pm 0,05$ con solución de hidróxido de sodio 0,2 M.

Preparación de la solución estándar

50,0 mg de patrón de trabajo teofilina se transfirieron a un matraz de 50 ml volumétrico. Se añadieron aproximadamente 25 ml de metanol y se trataron con ultrasonidos para disolverlos y luego se completó el volumen hasta la marca de 50 ml con metanol. Se diluyeron 5 ml de esta solución a 50 ml con medio de disolución.

15 Preparación de la solución de muestra

Los nódulos equivalentes a 100 mg de teofilina se transfirieron en seis frascos de disolución y se realizó el ensayo de disolución de acuerdo con los parámetros dados en el método anterior. Esta solución de muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nailon de $0,45 \mu\text{m}$ y se desecharon los primeros 2 mL del filtrado. El filtrado se utilizó como muestra.

20 Procedimiento

El aparato de disolución se ajustó por parámetros. Se transfirieron nódulos equivalentes a 100 mg de teofilina a cada recipiente de disolución y se realizó el ensayo de disolución.

3. Método de disolución para nódulos de Tramadol HCl

La disolución de Tramadol HCl se detectó por cromatografía.

25 Condiciones cromatográficas

Columna	:	Columna Agilent Zorbax C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente
Temp. de la Columna	:	25°C
Temp. de la Muestra	:	25°C
Fase móvil	:	Tampón : Acetonitrilo (60:40)
Volumen de inyección	:	20 μL
Caudal	:	1,0 mL/min
Longitud de onda	:	273 nm
Tiempo de ejecución	:	6,0 minutos
Tiempo de retención	:	Aproximadamente 3,1 min
Reclamo de etiqueta	:	100 mg

Parámetros de Disolución

Fase ácida

Aparato	:	USP-II (paleta)
Volumen	:	900 mL
Medio de disolución	:	HCl 0,1N / HCl alcohólico al 40%
Temperatura	:	$37,0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$
RPM	:	50

30 Fase tampón

Aparato	:	USP-II (paleta)
Volumen	:	900 mL
Medio de disolución	:	tampón fosfato pH 6,8
Temperatura	:	$37,0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$
RPM	:	50

Preparación de medio de disolución:

Preparación de HCl 0,1N (de acuerdo con la USP)

Aproximadamente 8,8 ml de HCl concentrado se diluyeron hasta 1000 ml con agua.

5 Preparación de HCl 0,1N alcohólico al 40%:

Se añadieron 400 ml de etanol a 550 ml de agua. A esta solución se añadieron 8,8 ml de HCl concentrado y luego se completó el volumen hasta la marca de 1000 ml y se mezcló.

Preparación de tampón pH 6,8 (medio de la USP)

10 Pesar con precisión aproximadamente 6,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio y transferirlos a 1000 ml de agua y mezclar. El pH se ajustó a $6,8 \pm 0,05$ con solución de hidróxido de sodio 0,2 M.

Preparación de la solución estándar

15 Pesar con precisión aproximadamente 55,0 mg de patrón de trabajo Tramadol HCl y transferir a un matraz de 50 ml volumétrico. Se añaden aproximadamente 25 ml de HCl 0,1 N y se tratan con ultrasonidos para disolverlos y luego se completó el volumen hasta la marca de HCl 0,1 N. Se diluyeron 5 ml de esta solución a 50 ml con medio de disolución.

Preparación de la solución de muestra

20 Los nódulos equivalentes a 100 mg de Tramadol HCl se transfirieron en seis frascos de disolución y se realizó el ensayo de disolución de acuerdo con los parámetros dados en el método anterior. Esta solución de muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nailon de $0,45 \mu\text{m}$ y se desecharon los primeros 2 mL del filtrado. El filtrado se utilizó como muestra.

Procedimiento

El aparato de disolución se ajustó por parámetros. Se transfirieron nódulos equivalentes a 100 mg de Tramadol HCl a cada recipiente de disolución y se realizó el ensayo de disolución.

4. Método de disolución para nódulos de diprofilina

25 La disolución de diprofilina se detectó por cromatografía.

Condiciones cromatográficas

Columna	: Columna Agilent Zorbax C18, 150 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente
Temp. de la Columna	: 25°C
Temp. de la Muestra	: 25°C
Fase móvil	: Fase móvil A : Fase móvil B
Volumen de inyección	: 10 μL
Caudal	: 1,0 mL/min
Longitud de onda	: 254 nm
Tiempo de ejecución	: 8,0 minutos
Tiempo de retención	: Aproximadamente 2,4 min
Reclamo de etiqueta	: 200 mg

Preparación de fase móvil:

Fase móvil A:

Tampón: Metanol mezclado en una relación de 675: 325.

30 Preparación de tampón:

Pesar con precisión y disolver 1,04 g de di-hidrógeno-fosfato de potasio en 1000 mL de agua y ajustar el pH de la solución a $4,5 \pm 0,05$ con ácido *orto*-fosfórico. El tampón se filtró a través de un filtro de membrana de nailon 6.6 de $0,45 \mu\text{m}$.

Fase móvil B:

Metanol

Flujo de Gradiente

Minuto	Caudal (mL/min)	% Fase Móvil A	% Fase Móvil B
0,00	1,0	100	0
3,50	1,0	100	0
3,51	1,4	75	25
4,80	1,4	75	25
4,81	1,0	100	0
8,00	1,0	100	0

Parámetros de Disolución

5 Fase ácida

Aparato : USP-II (paleta)
 Volumen : 900 mL
 Medio de disolución : HCl 0,1N / HCl alcohólico al 40%
 Temperatura : 37,0°C ± 0,5°C
 RPM : 50

Fase tampón

Aparato : USP-II (paleta)
 Volumen : 900 mL
 Medio de disolución : tampón fosfato pH 6,8
 Temperatura : 37,0°C ± 0,5°C
 RPM : 50

Preparación de medio de disolución:

10 Preparación de HCl 0,1N (de acuerdo con la USP)

Aproximadamente 8,8 ml de HCl concentrado se diluyeron hasta 1000 ml con agua.

Preparación de HCl 0,1N alcohólico al 40%:

Se añadieron 400 ml de etanol a 550 ml de agua. A esta solución se añadieron 8,8 ml de HCl concentrado y luego se completó el volumen hasta la marca de 1000 ml y se mezcló.

15 Preparación de tampón pH 6,8 (medio de la USP)

Pesar con precisión aproximadamente 6,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio y transferirlos a 1000 ml de agua y mezclar. El pH se ajustó a 6,8 ± 0,05 con solución de hidróxido de sodio 0,2 M.

Preparación de la solución estándar

20 Pesar con precisión aproximada mente 50,0 mg de patrón de trabajo diprofilina y transferir a un matraz de 50 ml volumétrico. Se añaden aproximadamente 25 ml de agua y se tratan con ultrasonidos para disolverlos y luego se completó el volumen hasta la marca con agua. Se diluyeron 5 ml de esta solución a 25 ml con medio de disolución.

Preparación de la solución de muestra

25 Los nódulos equivalentes a 200 mg de diprofilina se transfirieron en seis frascos de disolución y se realizó el ensayo de disolución de acuerdo con los parámetros dados en el método anterior. Esta solución de muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 µm y se desecharon los primeros 2 mL del filtrado. El filtrado se utilizó como muestra.

Procedimiento

El aparato de disolución se ajustó por parámetros. Se transfirieron nódulos equivalentes a 200 mg de diprofilina a cada recipiente de disolución y se realizó el ensayo de disolución.

Criterios de aceptación para la formulación resistente al etanol

Cuando se cumplió al menos uno de los dos criterios de aceptación (Definición 1 ("definición más o menos 20%") o Definición 2 (Liberación de ingrediente activo inferior en medios con etanol")) tal como se describe en la descripción, la formulación se consideró resistente al etanol.

5 Detalles de la Formulación

Lista de excipientes utilizados en los ejemplos

M. N°	Nombre del excipiente	Fabricante/Proveedor	Especificación
1.	Succinato de metoprolol	Polidrugs, India	USP
2.	Teofilina anhidra	Aarti Drugs Ltd., India	IP
3.	Hidrocloruro de tramadol	Aarti Drugs Ltd., India	BP, USP, EP
4.	Nódulos de diprofilina	NBS Biologicals Ltd., Reino Unido	-
5.	Avicel® PH 101	Biopolímero FMC	USP / NF
6.	Celulosa microcristalina CL 611 (Viavapur® MCG 611P)	JRS Pharma, Alemania	USP / NF
7.	EUDRAGIT® NE 30 D	Evonik Industries, Alemania	Ph. Eur, USP / NF
8.	EUDRAGIT® NM 30 D	Evonik Industries, Alemania	Ph. Eur
9.	EUDRAGIT® L 30D-55	Evonik Industries, Alemania	Ph. Eur, NF
10.	Talco, Luzenac pharma	Imerys, Italia	USP, EP, JP
11.	Goma guar Alta viscosidad (4219 cps)	Merck, India	-
12.	Goma guar Viscosidad media (2000 cps) (Preparada calentando goma guar de 4219 cps)	Merck, India	-
13.	Goma guar Viscosidad media (1000 cps)	Poygal AG, Suiza	Ph. Eur
14.	Goma guar Viscosidad baja cps (150 cps)	Poygal AG, Suiza	Ph. Eur
15.	Óxido de hierro amarillo	Standardcon, India	Número E -E172
16.	Metil parabeno	Merck, India	-
17.	Propil parabeno	Merck, India	-
18.	Esferas de azúcar	Werner, Alemania	USP / NF, EP

Preparación de nódulos para ensayos de revestimiento.

1. Preparación de nódulos de succinato de metoprolol (n° 16/20)

10 Tamaño de lote: 2000 g

N° Sr.	Ingredientes	% p/p	Cantidad requerida (g)
1.	Succinato de metoprolol	50	750
2.	Avicel PH 101	20	300
3.	Celulosa microcristalina CL 611	30	450
4.	Agua		750

Procedimiento:

- 1) Succinato de metoprolol, Avicel PH 101 y celulosa microcristalina CL 611 se tamizaron a través de un tamiz n° 40 y se mezclaron durante 30 min en RMG a baja velocidad.

- 2) Se añadieron 750 g de agua a la etapa 1 en RMG con mezclado continuo a velocidad lenta, se añadió agua total en 3 min. La masa húmeda se mezcló en RMG a baja velocidad durante 2 min con un picador iniciado durante 2 minutos a baja velocidad.
- 3) La masa granulada de la etapa 2 se tomó para la extrusión y se obtuvieron las extrusiones deseadas.

5 Parámetros de extrusión:

Tipo de extrusión: axial
 Tipo de rotación del tornillo: en sentido antihorario
 Diámetro del tamiz: 1 mm
 Velocidad de alimentación: manual

Tornillo extrusor: individual
 Velocidad de tornillo: 50 rpm
 Presión de extrusión: 2,3 bares

- 4) Se añadieron aproximadamente 350-400 g de carga en la placa de esferonización (tipo sombreado) para la esferonización.
- 5) Los productos extrudidos se esferonizaron a 1700 rpm durante 4,0 min para obtener nódulos de tamaño y forma óptimos.
- 6) Los nódulos resultantes se secaron a 60°C durante aproximadamente 2 horas en GPCG 3.1 o durante 10 horas a 50°C en un secador de bandeja, hasta que la LOD de los nódulos alcanzó entre 1 - 3%

2. Preparación de nódulos de teofilina (nº 16/20)

Tamaño de lote: 2000 g

Nº Sr.	Ingredientes	% p/p	Cantidad requerida (g)
1.	Teofilina	50	1000
2.	Avicel® PH 101	20	400
3.	Celulosa microcristalina CL 611	30	600
4.	Agua		1200

Procedimiento:

- 1) Teofilina, Avicel PH 101 y celulosa microcristalina CL 611 se tamizaron a través de un tamiz nº 40 y se mezclaron durante 15 min en RMG a baja velocidad.
- 2) Se añadieron 1200 g de agua a la etapa 1 en RMG con mezclado continuo a baja velocidad, se añadió agua total en 2 min. La masa húmeda se mezcló en RMG a velocidad media durante 3 min.
- 3) La masa granulada de la etapa 2 se tomó para extrusión y se obtuvieron las extrusiones deseadas.

Parámetros de extrusión:

Tipo de extrusión: radial
 Tipo de rotación del tornillo: en sentido antihorario
 Diámetro del tamiz: 1,0 mm
 Velocidad de alimentación: manual

Tornillo extrusor: individual
 Velocidad de tornillo: 50 rpm
 Presión de extrusión: 2,6 bares

- 4) Se añadieron aproximadamente 350-400 g de carga en la placa de esferonización (tipo sombreado) para la esferonización.
- 5) Los productos extrudidos se esferonizaron a 1800 rpm durante 3 min para obtener nódulos de forma y tamaño óptimos.
- 6) Los nódulos resultantes se secaron a 60°C en GPCG 3.1 hasta que la LOD de los nódulos está entre 1 - 3%.

3. Preparación de nódulos cargados de fármaco Tramadol

Fórmula para 25% de carga de fármaco en 400 g de esferas de azúcar nº 18/20

Nº Sr.	Ingredientes	% p/p	Cantidad requerida (g)
1.	Esferas de azúcar	77,66	400
2.	Hidrocloreto de tramadol	19,41	100
3.	Polivinilpirrolidina K 30	2,91	15

Nº Sr.	Ingredientes	% p/p	Cantidad requerida (g)
4.	Agua		460

Procedimiento:

- 1) Hidrocloruro de tramadol se disolvió en agua con agitación durante 10 minutos utilizando un agitador vertical.
- 2) Luego se añadió PVP K30 a la solución de Tramadol HCl y se agitó durante 20 minutos. Se tomó una solución preparada de fármaco y aglutinante para cargar el fármaco en esferas de azúcar.
- 3) La carga del fármaco se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt GPCG 1.1.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	0	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	58-62
Presión del atomización	bar	08-1,0
Tasa de pulverización	g/min	1,0-3,5
Temperatura del aire de entrada	°C	37-50
Temperatura del producto	°C	32-42

4. Preparación de nódulos de diprofilina

- 10 Nódulos fácilmente disponibles de NBS Biologicals Ltd., Reino Unido

Ejemplos de Composición Monocapa

Ejemplo 1C (Comparativo):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D solo

Núcleo utilizado: nódulos de teofilina (nº 16/20)

- 15 Tamaño del lote: 80 g

Detalles de formulación:

Fórmula para el revestimiento con 15% de EUDRAGIT® NE 30D en 80 g de nódulos

	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad tomada (g)
EUDRAGIT® NE 30 D		12,0	40,0
Talco	50,00	6,0	6,0
Agua			74,0
Total		18,0	120,0

Contenido sólido de dispersión de revestimiento = 15% p/p

- 20 Procedimiento:

1. El talco se homogeneizó en agua durante 20 min.
2. EUDRAGIT® NE30D y la dispersión de talco se mezclaron durante 15 min.
3. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
4. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Mycrolab Huttlin.
5. Se realizó un revestimiento de hasta el 15% de EUDRAGIT® NE 30D.
6. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	80

Parámetros	Unidad	Valor
Boquilla	mm	0,6
Flujo de aire	cfm	25-29
Presión del atomización	bar	1,0
Tasa de pulverización	g/min	0,5-2,5
Temperatura del aire de entrada	°C	27-31
Temperatura del producto	°C	25-26

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo (min.)	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón HCl 0,1 N alcohólico al 40% pH 6,8	Desviación en % Absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida (pH 1,2)	0	0,0	0,0	0,0
	30	0,0	0,9	+0,9
	60	0,0	2,3	+2,3
	90	0,0	5,0	+5,0
	120	0,0	27,5	+27,5

El perfil de liberación en medio etanólico es mayor que en medio no etanólico. Este perfil de liberación parece/se considera que no sigue la Definición 1 ("más o menos 20% de definición) o la Definición 2 (Baja liberación de ingrediente activo en medios con etanol"). Por lo tanto, el Ejemplo 1C (gránulos revestidos con EUDRAGIT® NE30D) no pudo proporcionar resistencia al alcohol.

Ejemplo 2 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar Alta viscosidad en una relación de 90:10.

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 15% de EUDRAGIT® NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	90		60,0	200
Goma guar Alta viscosidad (4219 cps)	10	11,11	6,67	6,67
Talco		50,00	30,0	30,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,3	0,3
Agua				1702,31
			96,97	1939,27

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 5% p/p

Procedimiento:

1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.
2. Goma guar se disolvió en agua bajo agitación superior durante 30 min.
3. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta el 15% de EUDRAGIT® NE30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	85-88
Presión de atomización	bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	0,8-9,6
Temperatura del aire de entrada	°C	27-40
Temperatura del producto	°C	26-29

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en Min	HCl 0,1 N	40% EtOH HCl 0,1 N	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida (pH 1,2)	0	0,0	0,0	0,0
	30	11,3	7,9	-3,4
	60	80,8	33,1	-47,7
	90	99,7	58,0	-41,7
	120	101,4	75,5	-25,9

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es menor que el medio no etanólico (Definición 2). Las desviaciones son parcialmente más de -20% (no se cumple la Definición 1). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 2 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 2.

Ejemplo 3 (Ejemplo inventivo):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar Alta viscosidad en una relación de 93:7 sin conservante ni pigmento
Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con revestimiento de EUDRAGIT NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160,0	532,32
Goma guar Alta viscosidad (4219 cps)	7	7,53	12,04	6,67
Talco		50,00	80,0	80
Agua				3575,34
Total			252,04	4200,71

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 6% p/p

Procedimiento:

1. Talco se homogeneizó en 400 g de agua durante 20 min.
2. Goma guar se disolvió en agua restante bajo agitación superior durante 30 min.
3. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta el 40% de EUDRAGIT® NE30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	Mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	160-215
Presión de atomización	Bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	1,0-12
Temperatura del aire de entrada	°C	28-40
Temperatura del producto	°C	27-29

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida (pH 1,2)	0	0,0	0,0	0,0
	15	0,0	0,0	0,0
	30	0,0	1,1	+1,1
	60	1,0	2,3	+1,3
	90	3,4	5,6	+2,2
	120	9,2	12,1	+2,9
Fase tampón (pH 6,8)	240	66,4	62,5	-3,9
	480	99,0	97,5	-1,5
	720	101,4	102,1	+0,7

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 3 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

Ejemplo 4 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar Alta viscosidad en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar Alta viscosidad (4219 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Talco		50,00	80,0	80,0

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010
Agua				3702
Total			252,87	4326,17

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 5,84% p/p

Procedimiento:

1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min
2. Metil parabeno y goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
- 5 3. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar
4. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min
5. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
- 10 6. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Glatt 1.1.
7. Se realizó un revestimiento de hasta el 40% de EUDRAGIT® NE30D
8. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50 ° C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	160-190
Presión de atomización	bar	1,0-1,2
Tasa de pulverización	g/min	1,6-10,5
Temperatura del aire de entrada	°C	29-35
Temperatura del producto	°C	26-28

15 Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida (pH 1,2)	0	0,0	0,0	0,0
	60	4,3	2,8	-1,5
	120	42,3	23,4	-18,9
Fase tampón (pH 6,8)	240	89,3	82,1	-7,2
	480	92,4	94,9	+2,5
	720	92,6	95,8	+3,2

- 20 Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 4 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

Ejemplo 5 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar viscosidad media en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

5 Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar viscosidad media (1000 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Talco		50,00	80,0	80,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010
Agua				1481,09
Total			252,87	2107,29

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

- 10 1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min
2. Goma Guar, talco, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NE 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min
- 15 4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NE 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

20

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	81-85
Presión de atomización	bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	2-10
Temperatura del aire de entrada	°C	30-36
Temperatura del producto	°C	27-28

25 Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
--------	---------------	----------------------------	---	-----------------------------

		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	12,8	5,4	-7,4
	120	77,2	25,9	-51,3
Fase tampón	240	96,8	88,2	-8,6
	480	97,2	96,2	-1,0

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es inferior al del medio no etanólico (Definición 2). Las desviaciones son superiores al -20% (no se cumple la Definición 1). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 5 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 2.

Ejemplo 6 (Ejemplo de la invención):

- 5 Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar baja viscosidad en una relación de 93:7
 Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).
 Tamaño del lote: 400 g.
 Detalles de formulación:
 Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT NE 30D en 400 g de nódulos

10

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar viscosidad baja (150 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Talco		50,00	80,0	80,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010
Agua				1059,63
Total			252,87	1685,83

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 15% p/p

Procedimiento:

1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min
2. Goma Guar, talco, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NE 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NE 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

20

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	78-88
Presión de atomización	bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	1,5-10
Temperatura del aire de entrada	°C	30-36
Temperatura del producto	°C	27-28

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	2,5	2,9	+0,4
	120	27,3	19,8	-7,5
Fase tampón	240	87,0	74,5	-12,5
	480	98,2	94,5	-3,7
	720	99,3	97,9	-1,4

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como para la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 6 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

Ejemplo 7 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NM30D: Goma guar viscosidad media en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT® NM 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NM 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar viscosidad media (1000 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Talco		50,00	80,0	80,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010
Agua				1481,09
Total			252,87	2107,29

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min
2. Goma Guar, talco, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NM 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400

Parámetros	Unidad	Valor
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	79-83
Presión de atomización	bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	2-11
Temperatura del aire de entrada	°C	30-38
Temperatura del producto	°C	27-28

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	2,1	0,8	-1,3
	120	24,8	2,3	-22,5
Fase tampón	240	84,0	15,7	-68,3
	480	94,9	86,8	-8,1

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es inferior al del medio no etanólico (Definición 2). Las desviaciones son superiores al -20% (no se cumple la Definición 1). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 7 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 2.

Ejemplo 8 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE 30D: Goma guar en una relación de 95:5

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT® NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	95		160,0	534
Goma guar viscosidad alta 4219 cps	5	5,26	8,42	8,42
Talco		50,00	80,0	80,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,015	0,015
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,007	0,007
Agua				1869,66
Total			249,24	2492,90

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 10% p/p

Procedimiento:

1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.

2. Metil parabeno y goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min.

3. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar.

4. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.

5 5. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.

6. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Glatt 1.1.

7. Se realizó el revestimiento hasta el 40% de NE30D.

8. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	190-200
Presión de atomización	bar	1,1-1,2
Tasa de pulverización	g/min	1,0-12
Temperatura del aire de entrada	°C	26-36
Temperatura del producto	°C	26-27

10

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	2,5	2,9	+0,4
	120	27,3	19,8	-7,5
Fase tampón	240	87,0	74,5	-12,5
	480	98,2	94,5	-3,7
	720	99,3	97,9	-1,4

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como para la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 8 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

15 Ejemplo 9 C (Ejemplo comparativo):

Ensayo con EUDRAGIT® NE 30D: goma Guar en la relación 97:3

Núcleo utilizado: nódulos de teofilina (nº 16/20)

Detalles de formulación:

Fórmula para el revestimiento con 15% de EUDRAGIT® NE 30D en 400 g de nódulos

20

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	97		60	199,99
Goma guar viscosidad alta 4219 cps	3	3,09	1,86	1,86
Talco		50,00	30	30
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,3	0,3
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,003	0,003
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,002	0,002
Agua				535,84
Total			92,16	768,0

Contenido sólido de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.
2. Metil parabeno y goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min.
- 5 3. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar.
4. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
5. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
- 10 6. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Glatt 1.1.
7. Se realizó el revestimiento hasta el 15% de EUDRAGIT® NE30D.
8. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	86-93
Presión del atomización	bar	1,0-1,1
Tasa de pulverización	g/min	1,5-8,0
Temperatura del aire de entrada	°C	27-36
Temperatura del producto	°C	25-28

- 15 Resultados y discusión:

Medios	Tiempo (min.)	HCl 0,1 N	HCl 0,1 N alco.al 40%	Desviación en % Absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida (pH 1,2)	0	0,0	0,0	0,0
	15	0,0	1,0	+1,0
	30	0,0	3,6	+3,6
	60	0,6	21,3	+20,7
	90	1,3	42,9	+41,6
	120	2,7	60,1	+57,4

- 20 El perfil de liberación en medio etanólico es mayor que en medio no etanólico. Este perfil de liberación parece/se considera que no sigue la Definición 1 ("más o menos 20% de definición) o la definición 2 (Baja liberación de ingrediente activo en medios con etanol"). Por lo tanto, el Ejemplo 9C (relación EUDRAGIT® NE 30D:goma Guar) no pudo proporcionar resistencia al alcohol.

Ejemplo 10 (Ejemplo de la invención):

- 25 Ensayo con EUDRAGIT® NE 30D: Goma guar en una relación de 93:7
 Núcleo utilizado: nódulos de teofilina (nº 16/20).
 Tamaño del lote: 400 g.
 Detalles de formulación:

ES 2 786 312 T3

Fórmula para revestimiento con 30% de EUDRAGIT® NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		120	400,0
Goma guar viscosidad alta 4219 cps	7	7,53	9,03	9.03
Talco		50,00	60	60
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,6	0,6
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,016	0,016
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,008	0,008
Agua				2691,29
			189,65	3160,94

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 6% p/p

Procedimiento:

- 5
 1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.
 2. Metil parabeno y goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min.
 3. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar.
- 10
 4. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
 5. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
 6. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Glatt 1.1.
 7. Se realizó el revestimiento hasta el 30% de NE30D.
 8. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

15 Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	150-190
Presión de atomización	bar	1,1-1,3
Tasa de pulverización	g/min	1-12
Temperatura del aire de entrada	°C	30-39
Temperatura del producto	°C	28-29

20 Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	1,0	2,2	+1,1

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase tampón	120	4,9	7,0	+2,1
	240	15,4	14,1	-1,3
	480	52,5	36,1	-16,4
	720	84,8	67,4	-17,4

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como para la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 10 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

5 Ejemplo 11 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE 30D: Goma guar de viscosidad media en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos cargados con fármaco de hidrocloreto de tramadol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

10 Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT® NE 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar viscosidad media (1000 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Talco		50,00	80,0	80,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010
Agua				1481,09
Total			252,87	2107,29

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min
- 15 2. Goma Guar, talco, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NE 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
- 20 5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NE 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	80-90
Presión de atomización	bar	1,0-1,3
Tasa de pulverización	g/min	1-10
Temperatura del aire de entrada	°C	30-50

Parámetros	Unidad	Valor
Temperatura del producto	°C	27-42

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	12,2	7,7	-4,5
	120	90,1	31,6	-58,5
Fase tampón	240	95,5	92,0	-3,5
	480	96,8	96,7	-0,1
	720	96,8	94,3	-2,5

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es inferior al del medio no etanólico (Definición 2). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 11 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 2.

Ejemplo 12 (Ejemplo de la invención):

Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar de viscosidad media en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos cargados con fármaco de diprofilina (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 30% de EUDRAGIT® NM 30D en 400 g de nódulos	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NM 30 D	93		120,0	400,0
Goma guar viscosidad media (1000 cps)	7	7,53	9,03	9,03
Talco		50,00	60,0	60,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,60	0,60
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,016	0,016
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,008	0,008
Agua				1110,89
Total			189,65	1579

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min

2. Goma Guar, talco, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min

3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min

5 4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.

5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.

6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NM 30D.

7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	84-92
Presión de atomización	bar	1,2-1,4
Tasa de pulverización	g/min	2-7
Temperatura del aire de entrada	°C	30-38
Temperatura del producto	°C	26-28

10

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	39,6	3,1	-36,5
	120	99,4	15,8	-83,6
Fase tampón	240	-	90,5	-
	480	-	101,9	-
	720	-	104,3	-

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es inferior al del medio no etanólico (Definición 2). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 12 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 2.

Ejemplo 13 (Ejemplo de la invención)

15 Ensayo con EUDRAGIT® NE30D: Goma guar de viscosidad media en una relación de 93:7 con polietilenglicol como agente anti-pegajosidad

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 400 g.

Detalles de formulación:

20 Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT® NM 30D en 400 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NM 30 D	93		160,0	533,34
Goma guar viscosidad media (1000 cps)	7	7,53	12,04	12,04
Polietilenglicol (PEG) 20000		5,0	8,0	8,0
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,80	0,80
Metil parabeno		0,18% en goma guar	0,021	0,021
Propil parabeno		0,09% en goma guar	0,010	0,010

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
Agua				953,09
Total			180,87	1507,29

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 12% p/p

Procedimiento:

1. Óxido de hierro amarillo se homogeneizó en agua durante 20 min
2. Goma Guar, PEG 20000, metil parabeno y propil parabeno se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min
3. La dispersión de óxido de hierro amarillo y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron luego a la dispersión de la etapa 2 con agitación y se mezclaron durante 15 min
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
6. Se realizó un revestimiento de hasta 40% de EUDRAGIT® NM 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	cfm	90-108
Presión de atomización	bar	1,1-1,4
Tasa de pulverización	g/min	1-8
Temperatura del aire de entrada	°C	28-36
Temperatura del producto	°C	25-28

Resultados y discusión:

Medios	Tiempo en min	Tampón HCl 0,1 N pH 6,8	Tampón 40% alcohólico 0,1 N HCl-pH 6,8	Desviación en % absoluto
		% Liberación	% Liberación	
Fase ácida	0	0,0	0,0	0,0
	60	5,9	2,9	-3,0
	120	38,9	20,0	-18,9
Fase tampón	240	80,7	67,7	-13,0
	480	82,5	93,4	+10,9
	720	84,3	96,3	+12,0

Se cumple que el perfil de liberación en el medio etanólico es como para la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 13 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

Ejemplos de Composición Bicapa

Ejemplo 14C (Comparativo para Bicapa):

Ensayo con EUDRAGIT® NE 30D + HPC LM (11,5% en EUDRAGIT NE):

Núcleo utilizado: nódulos de succinato de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 1000 g.

Detalles de formulación:

ES 2 786 312 T3

Fórmula para revestimiento con 10% de EUDRAGIT® NE 30D en 1000 g de nódulos

	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D		100	333,33
Hidroxipropilcelulosa HPC LM	11,50	11,50	11,50
Talco	50,00	50	50
Agua			681,83
Total		161,5	1076,66

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 15% p/p

Procedimiento:

- 5 1. Talco se homogeneizó en una tercera cantidad de agua durante 20 min.
2. HPC LM se disolvió en la cantidad restante de agua durante 30 min.
3. EUDRAGIT® NE30D y la dispersión de talco se mezclaron durante 15 min.
4. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
5. El revestimiento se llevó a cabo utilizando el procesador de lecho fluido Pam Glatt 1.1.
- 10 6. Se realizó un revestimiento de hasta el 10% de EUDRAGIT® NE 30D.
7. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

15

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	186-230
Presión de atomización	bar	1,0
Tasa de pulverización	g/min	1,0-10,0
Temperatura del aire de entrada	°C	30-35
Temperatura del producto	°C	26-28

20

Ejemplo 15 (Invención):

Ensayo Bicapa con EUDRAGIT® NE 30D: Goma guar en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: Nódulos de succinato de metoprolol revestidos con 10% de EUDRAGIT® NE 30D (que contiene 11,5% de HPC LM como formador de poros)

25 Tamaño del lote: 80 g

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 30% de EUDRAGIT® NE 30D en 80 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
--	----------	---------------	-------------	--------------

ES 2 786 312 T3

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		24	79,99
Goma guar viscosidad media 2000 cps	7	7,53	1,81	1,81
Talco		100,00	24	24
HPC LM		22,00	5,28	5,28
Metil parabeno		0,18	0,0032	0,0032
Propil parabeno		0,09	0,0016	0,0016
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,12	0,12
Agua				440,90
Total			55,21	552,11

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 10% p/p

Procedimiento:

1. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.
2. Metil parabeno, HPC LM y goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min.
- 5 3. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar.
4. Luego se añadieron EUDRAGIT® NE30D y dispersión de talco a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
5. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
- 10 6. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Glatt 1.1.
7. Se realizó un revestimiento de hasta 30% de EUDRAGIT® NE 30D.
8. Los nódulos se curaron durante 24 horas a 50°C en un secador de bandejas.

Parámetros de revestimiento:

15

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	400
Boquilla	mm	0,8
Flujo de aire	m³/h	150-190
Presión de atomización	bar	1,0-1,2
Tasa de pulverización	g/min	2-5
Temperatura del aire de entrada	° C	29-34
Temperatura del producto	° C	27-30

Resultados y discusión de 14C y 15:

Medios	Tiempo (min)	14C tampón HCl 0,1 N pH 6,8	14C Alco. al 40% tampón HCl 0,1 N 6,8	Desviación en absoluto (14C)	15 tampón HCl 0,1 N pH 6,8	15 Alco. al 40% tampón HCl 0,1 N 6,8	Desviación en % absoluto (15)
		% Liberación	% Liberación		% Liberación	% Liberación	
Fase	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Medios	Tiempo (min)	14C tampón HCl 0,1 N pH 6,8	14C Alco. al 40% tampón HCl 0,1 N 6,8	Desviación en % absoluto (14C)	15 tampón HCl 0,1 N pH 6,8	15 Alco. al 40% tampón HCl 0,1 N 6,8	Desviación en % absoluto (15)
		% Liberación	% Liberación		% Liberación	% Liberación	
ácida	15	0,3	2,2	+ 1,9	0,2	0,1	- 0,1
	30	0,3	15,0	+ 14,7	0,0	0,0	0,0
	60	0,8	46,7	+ 45,9	0,0	0,2	+ 0,2
	90	1,8	68,9	+ 67,1	0,2	1,6	+ 1,4
	120	3,7	81,0	+77,3	0,2	7,7	+ 7,5
Fase tampón	240	30,5	98,3	+67,8	18,1	26,0	+ 7,9
	480	87,9	102,0	+ 14,1	50,6	56,1	+ 5,5
	720	101,1	102,9	+ 1,8	93,1	76,9	- 16,1

Ejemplo 14C: El perfil de liberación en medio etanólico es mayor que en medio no etanólico. Este perfil de liberación parece/se considera que no sigue la Definición 1 ("más o menos 20% de definición") o la definición 2 (baja liberación de ingrediente activo en medios con etanol"). Por lo tanto, el Ejemplo 14C no pudo proporcionar resistencia al alcohol.

Ejemplo 15: El perfil de liberación en el medio etanólico es según la Definición 1 ("más o menos 20% de definición"). Por lo tanto, la composición del Ejemplo 15 se considera resistente al etanol debido a la coincidencia con la Definición 1.

Ejemplo 16 C (Ejemplo comparativo):

Ensayo con EUDRAGIT®RS30D: Goma guar en una relación de 93:7

Núcleo utilizado: nódulos de metoprolol (nº 16/20).

Tamaño del lote: 80 g

Detalles de formulación:

Fórmula para revestimiento con 40% de EUDRAGIT® RS 30D en 80 g de nódulos

	Relación	% en polímero	Sólidos (g)	Cantidad (g)
EUDRAGIT® RS 30 D	93		32	106,66
Goma guar viscosidad alta (4219 cps)	7	7,53	2,41	2,41
TEC		15,00	4,80	4,80
Talco		50,00	16	16
Metil parabeno		0,18	0,004	0,004
Propil parabeno		0,09	0,002	0,002
Óxido de hierro amarillo		0,50	0,16	0,16
Agua				792,8
Total			55,37	922,91

Contenido en sólidos de dispersión de revestimiento = 6% p/p

Procedimiento:

1. EUDRAGIT RS 30D y TEC se mezclaron bajo agitación superior durante 15 min.
2. Talco y óxido de hierro amarillo se homogeneizaron en agua durante 20 min.
3. Metil parabeno y la goma Guar se disolvieron en agua bajo agitación superior durante 30 min.
4. Propil parabeno se disolvió en una pequeña cantidad de agua caliente (50°C) y luego se añadió a la dispersión de goma guar.
5. EUDRAGIT RS30D y dispersión de talco se añadieron luego a la solución de goma Guar y se mezclaron durante 15 min.
6. La dispersión del revestimiento se filtró a través de un tamiz nº 60 y se utilizó para el revestimiento.
7. El revestimiento se llevó a cabo utilizando un procesador de lecho fluido Mycrolab Huttlin.
8. Se realizó el revestimiento hasta el 40% de RS30D.

Parámetros de revestimiento:

Parámetros	Unidad	Valor
Tamaño del lote	g	80
Boquilla	mm	0,6
Flujo de aire	m ³ /h	23-25
Presión de atomización	bar	1,0
Tasa de pulverización	g/min	1,0-5,0
Temperatura del aire de entrada	°C	32-43
Temperatura del producto	°C	27-28

Resultados y discusión:

Tiempo (min)	HCl 0,1 N	40% alcohólico HCl 0,1 N	Desviación en % absoluto
	% Liberación	% Liberación	
0	0,0	0,0	0,0
15	0,0	5,0	+0,5
30	0,0	49,3	+49,3
60	1,7	93,1	+91,4
90	43,0	99,2	+56,2
120	73,4	99,9	+26,5

Ejemplo 16C: El perfil de liberación en medio etanólico es mayor que en medio no etanólico. Este perfil de liberación parece/se considera que no sigue la Definición 1 ("más o menos 20% de definición") o la definición 2 (Baja liberación de ingrediente activo en medios con etanol"). Por lo tanto, el Ejemplo 16C no pudo proporcionar resistencia al alcohol.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende
 - a) un núcleo a), que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y
 - b) una capa de revestimiento b) que comprende una mezcla de 80 a 96% en peso de un polímero de (met)acrilato insoluble en agua y 4 a 20 % en peso de goma guar, en donde el polímero de (met)acrilato insoluble en agua está compuesto de unidades polimerizadas de más de 95 y hasta 100 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y menos de 5 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico.
2. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de (met)acrilato insoluble en agua es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas en los radicales libres de 10 a 50 % en peso de acrilato de etilo y 50 – 90 % en peso de metacrilato de metilo.
3. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la capa de revestimiento b) comprende 20 a 100 % en peso de la mezcla del polímero de (met)acrilato insoluble en agua y la goma guar y de 0 a 80 % en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.
4. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables se seleccionan del grupo de antioxidantes, conservantes, abrillantadores, agentes aglutinantes, agentes saborizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes de deslizamiento, agentes promotores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros que son diferentes del polímero de (met)acrilato insoluble en agua y diferente de la goma guar, agentes formadores de poros o estabilizadores o combinaciones de los mismos.
5. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP con la adición de etanol al 40 % (v/v) durante 2 horas y el posterior medio tampón de pH 6,8 de acuerdo con la USP no difiere en más de más o menos 20% (porcentaje absoluto) en el mismo medio, pero sin adición de etanol en el medio pH 1,2.
6. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP con la adición de etanol al 40 % (v/v) durante 2 horas y el posterior medio tampón de pH 6,8 de acuerdo con la USP es menor en el mismo medio pero sin adición de etanol en el medio de pH 1,2.
7. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en condiciones in-vitro en un medio de pH 1,2 de acuerdo con la USP durante 2 horas y el subsiguiente medio tampón de pH 6,8 es 30 a 100 % en un tiempo total de 4 a 16 horas.
8. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica o nutracéutica está en forma de una tableta, un nódulo, un gránulo, un saquito o una cápsula.
9. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde, además de la capa de revestimiento b), el núcleo a) comprende una o más capas de revestimiento de polímero.
10. Procedimiento para producir la composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 formando el núcleo a) que comprende el ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación en húmedo o en seco, por nodulación directa o uniendo polvos en perlas libres de ingredientes activos o núcleos neutros o partículas que contienen ingredientes activos y aplicando la capa de revestimiento b) en forma de dispersiones acuosas o soluciones orgánicas en procesos de aerosol o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que una o más capas de revestimiento adicionales se aplican sobre el núcleo a) en forma de dispersiones acuosas o soluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.

12. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como una composición farmacéutica o nutracéutica de liberación sostenida o prolongada con resistencia contra la influencia del etanol.