



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 394**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02730183 .7**

(96) Fecha de presentación : **22.04.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1383485**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

(54) Título: **Dispositivo resistente a los jugos gástricos para la liberación de excipientes de principios activos mucoadhesivos y procedimiento de realización de dicho dispositivo resistente a los jugos gástricos.**

(30) Prioridad: **25.04.2001 DE 101 20 092**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2010

(73) Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

(72) Inventor/es: **Solomonidou, Despina;**
Krumme, Markus;
Asmussen, Bodo y
Kreuter, Jörg

(74) Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

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

Dispositivo resistente a los jugos gástricos para la liberación de excipientes de principios activos mucoadhesivos y procedimiento de realización de dicho dispositivo resistente a los jugos gástricos.

El invento se refiere a un mecanismo resistente a los jugos gástricos para la liberación de portadores de principio activo mucoadhesivos para aumentar la concentración del principio activo en el intestino, especialmente en el intestino delgado. Además, se describe el proceso para la producción del mecanismo según el invento.

El tratamiento a nivel local del intestino, por ejemplo, de la inflamación o infección de la mucosa intestinal, hasta ahora requería la administración frecuente de dosis de principio activo relativamente altas. En las formas galénicas tradicionales, el tiempo de reacción de los principios activos es corto y a nivel local, o los principios activos llegan por absorción sistémica y a través del torrente sanguíneo hasta el objetivo. La administración frecuente de dosis altas de principio activo implica un alto riesgo para el paciente, en caso de efectos secundarios indeseados y negativos del principio activo.

Se conocen medicamentos que, en grandes dosis, sólo se absorben en una zona muy delimitada del intestino delgado superior. En estos casos, se habla de margen de absorción. Un ejemplo de una sustancia similar absorbida sólo en una zona del intestino delgado superior es la riboflavina. Pero también para los principios activos captopril, furosemida o atenolol existe un margen de absorción. Principios activos similares muestran escasa biodisponibilidad si se administran mediante formas galénicas convencionales.

Las formas galénicas convencionales, por tanto, son poco recomendables para la administración de dichas sustancias o para el tratamiento de enfermedades del intestino delgado superior, ya que estas formas de suministro sólo tienen lugar en el margen de absorción o bien en el objetivo si una gran parte del principio activo todavía no ha sido liberada, de lo contrario, pasan el margen de absorción tan rápido que sólo puede absorberse una cantidad muy pequeña del principio activo.

El objeto del presente invento es facilitar una forma galénica que aumente la concentración de principio activo en el objetivo o zona de absorción mediante la prolongación del tiempo de permanencia del excipiente del principio activo en el intestino delgado, especialmente en la zona superior del intestino delgado, para, de este modo, mejorar la biodisponibilidad del principio o principios activos, y evitar los inconvenientes mencionados al principio.

El cometido se cumple, según la reivindicación 1, con un mecanismo resistente a los ácidos gástricos, a cuyo efecto las reivindicaciones finales hacen referencia, en particular a las formas de ejecución útiles del invento.

En consecuencia, el mecanismo resistente a los ácidos gástricos según el invento comprende, al menos, un principio activo en forma de preparado multiparticular, cuyas partículas individuales muestran propiedades mucoadhesivas.

En el sentido del invento, el concepto "preparado multiparticular" abarca todas las formas galénicas multiparticulares conocidas en tecnología farmacéutica. Por lo tanto, se trata de formas de preparado en las que, en cada caso, un gran número de partículas individuales define una dosis unitaria del principio activo. Los preparados de este tipo pueden ser, entre otros, microgránulos, microcápsulas, microesferas, pastillas, películas de recubrimiento o similares.

Las partículas individuales del preparado multiparticular se caracterizan por sus propiedades mucoadhesivas. Las partículas individuales mucoadhesivas del mecanismo hacen las veces de excipiente del principio activo y se liberan en el lumen intestinal. Tras la hidratación, las partículas individuales mucoadhesivas pueden adherirse al epitelio intestinal y liberar de forma controlada el principio activo desde esa ubicación.

Así, a través de las partículas individuales mucoadhesivas según el invento, el tiempo de permanencia del principio activo en el objetivo o en sus proximidades puede prolongarse sustancialmente, al contrario que con las formas galénicas convencionales, de modo que se necesitan dosis mucho más pequeñas para alcanzar los mismos resultados a nivel terapéutico. A esto se une la disminución de riesgos para el paciente, ya que reducen los efectos secundarios indeseados de dosis más altas del principio activo.

Las partículas individuales del preparado de principio activo multiparticular están formadas por una película de recubrimiento de al menos dos capas. Esta película de al menos dos capas consta de, al menos, una capa matriz mucoadhesiva e hidrosoluble y de una capa de respaldo hidrófoba, insoluble e impermeable al principio activo. La capa mucoadhesiva se caracteriza por una alta y prolongada adherencia a la mucosa intestinal, una óptima histocompatibilidad e inocuidad toxicológica. Además, la capa matriz contiene uno o más principios activos. La capa de respaldo hidrófoba impide la rápida disolución y la aglutinación de las capas mucoadhesivas de las partículas individuales entre sí. La capa de respaldo hidrófoba es, asimismo, altamente histocompatible y toxicológicamente inocua. Además, la impermeabilidad de la capa de respaldo del principio activo provoca que su liberación se pueda producir en la dirección de la mucosa. Por eso, el principio activo llega a la zona de destino, es decir, de absorción, y no se dosifica de forma incontrolada por el lumen intestinal. Con el uso de esta película de al menos dos capas se optimiza la biodisponibilidad de principios activos para el tratamiento del intestino o de principios activos con un margen de absorción.

ES 2 335 394 T3

El tamaño de las partículas individuales del preparado multiparticular puede ascender, preferentemente, hasta 8 mm de diámetro; es preferible especialmente que el tamaño de partícula sea de hasta 6 mm de diámetro.

5 El uso de dichas partículas individuales de pequeño tamaño, es decir, de pequeña superficie, ofrece la ventaja de que el peristaltismo intestinal sólo tiene una influencia limitada en la adherencia de las partículas individuales a la mucosa. Así, se garantiza un contacto duradero y estrecho entre el epitelio intestinal y las partículas individuales, de modo que se produce una transferencia efectiva del principio activo desde las partículas individuales a la zona de destino, es decir, a la zona de absorción.

10 Por contraposición a los sistemas de gran superficie, las partículas individuales según el invento de pequeño tamaño, es decir, de pequeña superficie, con un diámetro de no más de 8 mm, tampoco provocan irritaciones o inflamaciones prolongadas de la mucosa intestinal. También la compatibilidad del mecanismo según el invento ha mejorado considerablemente, por contra a las formas galénicas convencionales.

15 El mecanismo según el invento presenta preferentemente una cobertura resistente a los jugos gástricos, formada de un material polímero, y que rodea el excipiente de principio activo sin ocupar mucho espacio. La cobertura de polímero es de un material resistente al medio ácido del estómago; sin embargo, en el jugo intestinal se disuelve rápidamente y, de ese modo, libera totalmente los excipientes del principio activo mucoadhesivo en el lumen intestinal. Por esa razón, es indispensable para la función de la cobertura de polímero que sea insoluble e impermeable a los
20 jugos gástricos a temperatura corporal y también a temperaturas de hasta aproximadamente 40°C. Como materiales polímeros que pueden utilizarse para la cobertura resistente a los jugos gástricos entran en consideración, entre otros, el copolímero ácido metacrílico/etil acrilato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa acetato o éster de ácido metacrílico.

25 Estos principios activos, que presentan una estabilidad comparativa baja o que, por influencia de las enzimas presentes en el medio estomacal, experimentan una degradación, también pueden aplicarse revestidos con una cobertura de polímero similar y siendo indudable e especialmente bien absorbidos por la mucosa intestinal. Ejemplos de sustancias similares son las proteínas, los péptidos u hormonas como, por ejemplo, la insulina o la ocreotida.

30 Para ajustar las características mecánicas y físico-químicas de la cobertura, como consistencia, flexibilidad, capacidad de sellado, hidrofilia, etc., ésta puede contener, junto al material polímero, otro polímero modificador además de otros excipientes habituales. Como ejemplo de excipientes tenemos los plastificantes, tensoactivos, agentes matificantes, colorantes, estabilizadores y correctores de sabor.

35 Otra variante, según el invento de la cobertura de polímero, muestra una estructura con más capas. Dicha estructura puede estar condicionada de este modo, por ser favorable o necesario, por razones vinculadas a la ingeniería de los procesos de producción industrial, que la cubierta esté hecha de polímero con más capas.

40 Para que la toma e ingestión por parte del paciente sea óptima, es conveniente que la cobertura del polímero esté hecha de tal modo que permita una sencilla y segura aplicación peroral. Para ello, según el invento se preferirá la vía de administración en cápsula, cuya producción se realiza siguiendo un proceso estandarizado y que, como forma de administración, su aceptación generalizada por parte de los pacientes es muy buena.

45 El mecanismo contiene un propelente que provoca la dispersión del preparado que contiene el principio activo multiparticular. Además, el propelente acelera la descomposición de la cobertura de polímero y respalda la liberación de las partículas individuales. Mediante el contacto con líquido se activa el agente de expansor.

50 En el propelente se encuentra un componente que, en contacto con fluidos corporales (por ejemplo, jugo intestinal), genera gases. La generación de gas producida por el contacto del componente expansivo del mecanismo con agua sirve de mecanismo de expansión.

55 El excipiente de partículas individuales produce, mediante el gas generado, un impulso que permite la eyección de la cobertura de polímero, de modo que sale rápida y completamente de la cubierta del polímero. Así se disminuye, al mismo tiempo, el riesgo de que los preparados que contienen el principio activo se aglutinen por contacto el uno con el otro.

60 Mientras que, desde el punto de vista fisiológico, son convenientes diferentes gases, entre ellos, por ejemplo, el nitrógeno, la producción dióxido de carbono es especialmente preferible, ya que este gas puede obtenerse fácilmente a partir de un propelente inocuo. Como sustancias que pueden liberar dióxido de carbono son apropiados diferentes carbonatos, como el carbonato de sodio, el carbonato de potasio o el carbonato de amonio, así como los correspondientes bicarbonatos. A causa de la buena compatibilidad y el alto rendimiento, es preferible según el invento un bicarbonato, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

65 En la composición del propelente se tienen en cuenta, además, las características fisiológicas de la zona superior del intestino delgado. El valor del pH en el duodeno se encuentra, en estado de ayunas, entre 5.5 y 6.5, mientras que en la fase postprandial se observa una disminución a 5.4. En el yeyuno se han medido valores de pH de entre 6.3 y 7.3. Por este motivo, es conveniente añadir un componente ácido al propelente que, en contacto con el agua, producirá la generación de gas. Como componentes ácidos pueden añadirse, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico o dihidrofosfato de sodio.

También el propelente según este invento existe en forma de preparado multiparticular. La rápida activación de parte del propelente puede ser necesaria para, por ejemplo, acelerar la desintegración de la cobertura de polímero. También puede haber propelente de mezcla en polvo o de preparado con forma de, por ejemplo, microgránulos, de excipientes farmacéuticos frecuentes. Asimismo es posible, en el sentido de este invento, elaborar el propelente en el
5 preparado multiparticular que contiene el principio activo. Especialmente conveniente resulta la separación espacial del principio activo y el medio expansivo en el preparado, pues minimiza el riesgo de incompatibilidades.

Para la correcta liberación de las partículas individuales del mecanismo, según el invento, es de gran importancia la ordenación espacial de los preparados que contienen tanto el principio activo como el propelente para que el excipiente
10 del principio activo con la capa mucoadhesiva pueda salir de la cápsula. Existe una ordenación por alternancia de capas de los preparados que contienen el principio activo y el propelente en el interior del mecanismo, de modo que los preparados individuales que contienen el principio activo son liberados al exterior, uno detrás de otro, con la capa mucoadhesiva. Esta forma de ejecución evita que los preparados individuales que contienen el principio activo se peguen los unos a los otros debido a sus capas que contienen el principio activo tras la liberación.

El mecanismo según invento ofrece la posibilidad de controlar la velocidad de liberación del principio activo, o de los principios activos respectivamente, mediante el tipo y la combinación del preparado multiparticular (excipiente de principio activo) independientemente de las características de la cobertura de polímero. La cobertura de polímero también puede optimizarse en otros aspectos importantes como la consistencia, la flexibilidad, la facilidad de sellado o la resistencia a los jugos gástricos, y no debe emplearse en la comprobación de la velocidad de liberación.

En gran medida, la posibilidad de controlar la velocidad de la liberación con independencia de la cobertura del polímero es, por lo tanto, especialmente importante, ya que será necesario que esa cubierta, al principio, al entrar en
25 contacto con el jugo intestinal, absorba agua, aunque sea impermeable e insoluble a los jugos gástricos.

Los mecanismos según el invento pueden utilizarse con distintos fines terapéuticos. Usos importantes son la aplicación de principios activos para el tratamiento local del intestino, especialmente de las zonas superiores del intestino delgado, tanto para infecciones de la mucosa como para enfermedades inflamatorias e inflamaciones crónicas del intestino como, por ejemplo, Colitis ulcerosa o Enteritis regionalis. En este aspecto, el mecanismo, según invento, comporta una mejora de la biodisponibilidad de principios activos con un llamado margen de absorción en la zona superior del intestino. Además, está predestinada para la aplicación de principios activos que son inestables en el medio estomacal, pero que se absorben óptimamente en el intestino.

35 Las ilustraciones muestran una forma de ejecución del mecanismo según invento especialmente útil.

La Figura 1 muestra un corte esquemático de un dispositivo según invento.

La Figura 2, dos formas diferentes de ejecución de las partículas individuales que contienen el principio activo en
40 estado de desprendimiento de principio activo.

En el presente invento, representado en la Figura 1, una reserva de componentes (2 y 5) generadora de gas, así como una cantidad de partículas individuales en capas, formadas por una capa mucoadhesiva que contiene el principio activo (3) y una capa de respaldo (4) que controla la dirección de la liberación del principio activo, se encuentran dentro de una cubierta de polímero (1) resistente a los jugos gástricos, aunque permeable al jugo intestinal. El principio activo (6) también puede incorporarse al componente en capas, como representa la Figura 2.

El mecanismo según el invento puede producirse mediante un proceso formado por los siguientes pasos:

50 a. Se transfiere el material polímero de forma alargada a un molde dotado de perforaciones y se crea un vacío para formar los compartimentos de la cobertura de polímero,

b. se rellena con capas alternas del preparado que contiene el principio activo y el preparado que contiene el propelente,

55 c. sobre ello se aplica otra capa de polímero y se cierran los compartimentos sellándolos mediante la aplicación de calor y presión, y

60 d. se separan los dispositivos individuales por punción o corte.

A continuación, se describe gráficamente el mecanismo según el invento, resistente a los jugos gástricos para la liberación de principios activos con paso retardado por el intestino por medio de ejemplos de ejecución para la producción de preparados de principio activo mucoadhesivos.

65 Los siguientes ejemplos no se entienden de un modo tan limitativo como el presente invento.

ES 2 335 394 T3

1. Producción y características del excipiente de principio activo mucoadhesivo de dos capas

Como polímero de construcción de matriz de la capa mucoadhesiva de las películas se ha utilizado polivinilpirrolidona (PVP), es decir, alcohol de polivinilo (PVA). Carbopol® 934P, Carbopol® 974NF y Policarbofilo (Noveon™ AA1), y la celulosa carboximetil de sodio (CMC) sirviendo como polímeros mucoadhesivos. El polietilenglicol (PEG 600) se utiliza como plastificante. La concentración de polímero mucoadhesivo oscila entre 0 y 20% de peso. Para la producción de la capa lipófila no mucoadhesiva se ha usado acetato butirato de celulosa (CAB) para formar la película, dióxido de titanio como pigmento y ftalato de dietilo como plastificante.

Primero se ha espolvoreado el polímero sobre el disolvente, ejerciendo una agitación brusca. Como disolvente para el alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona y celulosa carboximetil de sodio se ha usado agua destilada; para el acetato butirato de celulosa se ha utilizado una mezcla de etilacetato y alcohol absoluto. En el caso de la disolución de CAB, tras el polímero se han añadido también el pigmento y el plastificante y se ha seguido agitando hasta conseguir una dispersión y disolución homogéneas. Para la disolución total del polímero se ha necesitado seguir agitando el preparado a temperatura ambiente durante 3-4 h. En el caso del PVA y PVP, durante este tiempo las soluciones han alcanzado una temperatura de 60°C al baño maría.

Para la producción de las suspensiones de ácido poliacrílico se han dispersado los polvos del polímero (1% peso) en agua destilada y, finalmente, en agitación brusca, el valor del pH de la dispersión se ha regulado con una solución de NaOH a 4.8, 5.5, 6.8 y 7.5.

Los preparados de polímero que contienen el principio activo se han producido mediante la adición de riboflavina a la solución aguada de polivinilpirrolidona, es decir, alcohol de polivinilo, y se han agitado en ausencia de luz hasta una disolución total del principio activo.

Las películas mucoadhesivas se han obtenido cubriendo una lámina de excipiente. Se depositó una lámina de excipiente (Hostapan® RN 100) sobre una placa de cristal en posición horizontal y se subió la masa de la capa mucoadhesiva con ayuda de una raqueta a velocidad constante. Las láminas sin principio activo se colocaron en un armario de secado a 60°C durante 25 min, las láminas que contenían riboflavina se dejaron secar al aire toda la noche a oscuras. Finalmente, las láminas secas se cubrieron del mismo modo con la masa de la capa lipófila. Tras el secado en el armario de secado a 60°C durante 15 min, se troquelan las láminas con una troqueladora para darle la forma deseada de laminación.

La caracterización del excipiente del principio activo resulta al tener en cuenta la investigación de la fuerza de adhesión y permanencia de adhesión a la mucosa del duodeno, la finalidad de la capacidad de absorción de agua de la capa mucoadhesiva, así como de la investigación de la liberación y la permeación del principio activo. Las investigaciones han mostrado que las fórmulas con una base de PVP presentan características mucoadhesivas considerablemente mejores que aquellas con PVA como matriz de la película. Además, se ha podido mostrar que existe una relación entre la concentración de polímeros mucoadhesivos y las características mucoadhesivas de la fórmula (fuerza de adhesión y permanencia de adhesión): en general, la concentración tiene una influencia positiva sobre el potencial de adhesión. El grado de neutralización del derivado de ácido poliacrílico ha tenido, asimismo, un efecto sobre las características mucoadhesivas de las fórmulas tipo película con un valor óptimo de la dispersión de ácido poliacrílico disuelto en un pH 5.5 y 6.8. Además, hemos demostrado que la liberación del principio activo se produce de forma rápida y estable.

2. Producción de las pastillas que contienen el agente propelente

Para producir las pastillas que contienen el agente propelente se ha utilizado almidón de maíz como excipiente, polietilenglicol (PEG 400) como lubricante y una mezcla de bicarbonato de sodio, ácido tartárico cristalino y dihidrógeno fosfato de sodio como mezcla de agente propelente.

Se han producido pastillas de dos capas de 8 mm de diámetro, mediante compresión directa con una prensa instrumental para pastillas Exzenter. Los excipientes aglutinante, lubricante y componentes ácidos en forma de polvo se mezclaron durante 8 min en el tambor de centrifugado. Finalmente, se ha añadido bicarbonato de sodio y se ha mezclado de nuevo. Las pastillas se han depositado sobre gel de sílice azul en un desecador.

3. Producción y prueba de las cápsulas resistentes a los jugos gástricos

Para producir las cápsulas resistentes a los jugos gástricos como forma galénica primaria para la aplicación de las películas mucoadhesivas se ha usado la dispersión aguada de un copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato (Kollicoat® MAE). Para aumentar la viscosidad se ha utilizado celulosa carboximetil de sodio (CMC). Como plastificante se ha usado dietilftalato.

Las cápsulas resistentes a los jugos gástricos se produjeron con Kollicoat® MAE, CMC y dietilftalato en una proporción de 60:10:30 (porciones de cuerpos sólidos). La solución aguada de CMC se colocó bajo los rodillos y se añadió la dispersión de 30% de peso de Kollicoat® MAE, así como el plastificante. La dispersión homogénea se aplicó a una velocidad constante sobre una lámina de excipiente con ayuda de una raqueta. Finalmente, las láminas se secaron en un armario de secado a 60°C durante 30 min.

ES 2 335 394 T3

Las láminas se transfirieron al aparato para el rellenado. En este aparato, hay un molde de metal con perforaciones ovaladas con forma de cápsula. Mediante la creación de vacío en las perforaciones individuales se forman depresiones en la lámina que, a continuación, se rellenan alternando con las pastillas que contienen el agente propelente y las películas de doble capa que contienen el principio activo. En ambos extremos de la cápsula hay mezcla de agente propelente adicional. Finalmente, se añade una segunda lámina con la que se cierran las cápsulas mediante calentamiento y prensado con una plancha y se separan.

Esta ordenación especial provoca una rápida liberación y también la dispersión de la lámina por desintegración de la pared capsular. En contacto con líquido, se activa el propelente de las pastillas y la mezcla de polvo. Las láminas individuales producen, mediante el CO_2 generado, un impulso de eyección de la cápsula. La desintegración de la cápsula comienza por ambos extremos, mientras que la capa interna de momento permanece intacta. Las películas se expulsan de la cápsula junto con la capa mucoadhesiva. De este modo se evita, al mismo tiempo, el riesgo de que las películas se adhieran entre sí por contacto mutuo. Una ventaja de esta forma de aplicación consiste en que la desintegración de la cápsula no representa un factor limitante para la liberación del principio activo: la cápsula es capaz de liberar las películas de manera rápida, individual y total. Ese fue el resultado de experimentos *ex-vivo* con intestino de cerdo.

Primero se probaron las cápsulas (basándose en la farmacopea europea) en un aparato para pruebas de desintegración, primero en 0.1 N HCl a 37°C durante dos horas. Aquí ninguna de las cápsulas mostró signos de desintegración o de permeabilidad al agua. Finalmente se probó con una solución reguladora de fosfato, pH 6.8, durante 60 min. Las cápsulas se desintegraron poco tiempo después, confirmando de este modo lo presente en la farmacopea.

REIVINDICACIONES

1. El mecanismo resistente a los jugos gástricos que libera excipiente del principio activo, cuyo paso por el intestino es retardado y con una cobertura resistente a los jugos gástricos, se **caracteriza** por el hecho de que el excipiente de principio activo contiene, al menos, un principio activo presente en forma de preparado multiparticular, cuyas partículas individuales forman una película de al menos dos capas, de las cuales al menos una posee propiedades mucoadhesivas, y que en dicho mecanismo hay presente un agente propelente que genera gas en contacto con un líquido, estando el mencionado agente propelente contenido en dicho dispositivo como un preparado multiparticular adicional que provoca la dispersión del preparado que contiene el principio activo multiparticular, en el que los preparados individuales que contienen el principio activo y los preparados individuales que contienen el propelente se presentan en capas alternas en dicho mecanismo.

2. El mecanismo mencionado en la reivindicación 1, se **caracteriza** por el hecho de que el tamaño de las partículas individuales del preparado multiparticular es de hasta 8 mm de diámetro, preferiblemente hasta 6 mm de diámetro.

3. El mecanismo mencionado en las reivindicaciones 1 ó 2, de **caracteriza** en que las partículas individuales del preparado multiparticular contienen el principio activo alojado en al menos un sector separado.

4. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de **caracteriza** en que la cobertura resistente a los jugos gástricos está formada por un material polímero.

5. El mecanismo mencionado en la reivindicación 4, se **caracteriza** por el hecho de que la estructura del polímero es de una o más capas.

6. El mecanismo mencionado en las reivindicaciones 4 ó 5, se **caracteriza** por el hecho de que la cubierta de polímero está formada por un polímero hidrófilo, insoluble e impermeable resistente a los jugos gástricos y a una temperatura de 40°C, pero es soluble y/o impermeable al jugo intestinal.

7. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 6, se **caracterizan** por el hecho de que la forma de la cobertura de polímero permite la aplicación peroral.

8. El mecanismo mencionado en la reivindicación 1, se **caracteriza** por el hecho de que el agente propelente contiene preferiblemente carbonato de hidrógeno y/o genera dióxido de carbono en contacto con el jugo intestinal.

9. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se **caracteriza** por el hecho de que el agente propelente contiene un componente ácido adicional.

10. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se **caracterizan** por el hecho de que el componente que en contacto con el jugo intestinal produce gas está incorporado en el excipiente del principio activo.

11. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se **caracteriza** por el hecho de que contiene al menos un principio activo que puede utilizarse de forma efectiva para el tratamiento de afecciones intestinales de la zona superior del intestino delgado.

12. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se **caracteriza** por el hecho de que contiene al menos un principio activo que se absorbe más rápido y/o de forma más eficaz en la zona superior del intestino delgado que en otras zonas del intestino.

13. El mecanismo mencionado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se **caracteriza** por el hecho de que contiene al menos un principio activo de baja estabilidad en el estómago o que debido a la influencia de sustancias presentes en el estómago sufre una disminución de su bio-disponibilidad, y que se absorbe fácilmente en la zona superior del intestino delgado.

14. El proceso de producción de un mecanismo resistente a los jugos gástricos, estando dicho mecanismo formado por al menos un principio activo en forma de preparado multiparticular, cuyas partículas individuales poseen propiedades mucoadhesivas, y por un agente propelente que en contacto con líquido produce gas, formando parte dichas partículas individuales del contenido de una cobertura de polímero resistente a los jugos gástricos, pero soluble en jugo intestinal, dicho proceso consta de los siguientes pasos:

a. transferir el material polímero en forma de lámina a un molde que consta de perforaciones y aplicación de vacío para formar los compartimentos de la cobertura de polímero,

b. rellenar con capas alternativas del preparado que contiene el principio activo y del preparado que contiene el agente propelente,

ES 2 335 394 T3

c. superponer una segunda lámina de polímero y cerrar los compartimentos mediante sellado, aplicando calor y presión, y

d. separar los mecanismos individuales por punción o corte.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

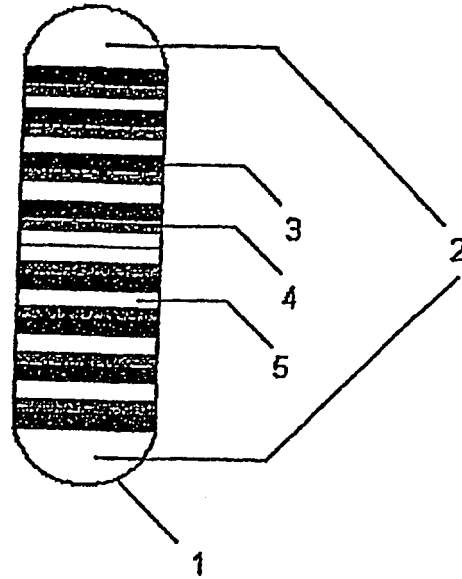


FIG. 1

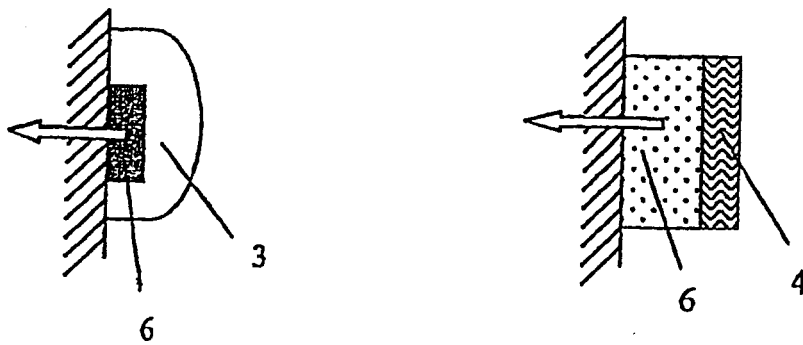


FIG. 2