



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 706**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**C08J 3/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01910485 .0**  
96 Fecha de presentación : **09.02.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1272165**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54 Título: **Composiciones de revestimiento entéricas acrílicas.**

30 Prioridad: **10.02.2000 US 501866**  
**19.01.2001 US 766859**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.04.2011**

73 Titular/es: **BPSI HOLDINGS, Inc.**  
**1105 North Market Street**  
**Suite 1300, P.O. Box 8985**  
**Wilmington, Delaware 19899-898, US**  
**EVONIK ROHM GmbH**

72 Inventor/es: **Chittamuru, Ramireddy;**  
**Reyes, George;**  
**Farrell, Thomas, P.;**  
**Vesey, Charles, F.;**  
**Mehra, Dev, K.;**  
**Petereit, Hans-Ulrich y**  
**Lehmann, Klaus**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 356 706 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

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### 1. Sector de la Invención

5 La presente invención se refiere al sector de los revestimientos de película entéricos acuosos de tabletas farmacéuticas para prevenir la liberación de los ingredientes de las tabletas revestidas en los jugos gástricos del estómago y para liberar los ingredientes de la tableta en los intestinos, y más en particular se refiere a dar a conocer una formulación de polvo seco completamente formulada, no tóxica, comestible, entérica, de revestimiento de película, basada en una resina acrílica para usarla para preparar una suspensión acuosa de revestimiento entérico que se puede utilizar para revestir medicamentos con un revestimiento soluble en el intestino que es insoluble en los jugos gástricos del estómago.

#### 2. Descripción del Estado de la Técnica Anterior

15 Se conocen varios sistemas de revestimiento acuosos entéricos. Los mismos incluyen el sistema AQUATERIC, basado en ftalato de acetato de celulosa, el sistema SURETERIC, basado en ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), y el sistema EUDRAGIT L, basado en copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico. Tanto el sistema AQUATERIC como EUDRAGIT L requieren como mínimo de tres etapas de procesamiento para formar la suspensión de revestimiento entérica. Con el sistema AQUATERIC, el polvo AQUATERIC se dispersa en agua seguido de la adición paso a paso de plastificante Tween 80 y de pigmentos opcionales para formar la suspensión AQUATERIC. El sistema EUDRAGIT L está disponible como polvo (L100-55) o como dispersión acuosa (L30-D). El "EUDRAGIT L Technical Application Pamphlet (Info LD-13/e)" publicado por Rohm Pharma GmbH especifica un procedimiento paso a paso para preparar una dispersión acuosa entérica que incluye: 1) la adición del polvo de EUDRAGIT L100-55 al agua; 2) la adición por goteo de una cantidad calculada con anterioridad de una solución acuosa de hidróxido de sodio; 3) agitar la dispersión durante 30 minutos usando un agitador simple funcionando a una velocidad media y controlable; 4) filtrar la suspensión; 5) adición posterior de una solución acuosa de plastificante (a un nivel de uso recomendado del 10% en peso con relación al polvo EUDRAGIT L100-55), "agente de separación", y antiespumante a la suspensión filtrada; 6) agitación adicional; y 7) filtración final. Las precauciones especiales destacadas en este folleto incluyen las precauciones de que puede ocurrir la coagulación de la dispersión acuosa de EUDRAGIT L como resultado de la presencia de electrolitos, la formación de espuma, la exposición al calor y a la congelación, la presencia de pigmentos divididos de forma fina y la exposición a gradientes de cizallamiento elevados al usar agitadores y molinos de alta velocidad. También se presta especial atención al requerimiento de respetar las relaciones de la formulación especificada, ya que una desviación podría dar lugar a la formación del coágulo, que según lo establecido en el folleto es "imposible" de volver a dispersar haciendo "inservible" toda la dispersión acuosa.

35 La suspensión EUDRAGIT L30-D es una dispersión neutralizada con anterioridad de copolímero de acrilato de etilo/ácido metacrílico, 30% en peso en agua. El "EUDRAGIT L30-D Technical Application Pamphlet (Info LD-11/e)", publicado por Rohm Pharma GmbH especifica un proceso multietapa para formar un sistema de dispersión acuosa completo basado en la suspensión EUDRAGIT L30-D que incluye: 1) adición de un plastificante, 2) adición de un "agente de separación"; 3) adición de un antiespumante; 4) adición opcional de pigmentos; 5) agitación; y 6) filtración final. En el folleto de la suspensión EUDRAGIT L30-D se indican también precauciones especiales, idénticas a las descritas para el polvo EUDRAGIT L100-55.

40 La composición SURETERIC, descrita en la patente de EE.UU. No. 5.733.575 de Colorcon, avanzó la técnica en el sector, dando a conocer la formulación completa de una pre-mezcla de revestimiento de película entérica, que se puede dispersar fácilmente en agua junto con un antiespumante en dos etapas. El sistema SURETERIC requiere de la adición de un modificador de la viscosidad para prevenir la sedimentación de los sólidos suspendidos en la dispersión acuosa resultante durante el revestimiento. Lehmann y otros dieron a conocer en la Patente de EE.UU. No. 4.520.172 una mezcla binaria de copolímero de EUDRAGIT L y un agente alcalinizante adecuado o "agente formador de sal". Sin embargo, no se conocen sistemas de revestimiento de película entéricos basados en el copolímero del acrilato de etilo y ácido metacrílico del sistema EUDRAGIT L que sean análogos al sistema SURETERIC. Además, dadas las precauciones citadas en la literatura de Rohm Pharma y las diferencias químicas entre PVAP y los copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, sería sorprendente e inesperado si el sistema binario de Lehmann y otros se pudiera expandir en una composición sólida completamente formulada que podría ser dispersada a continuación de manera fácil en agua para utilizar en dar a conocer un revestimiento de película entérico.

### CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

55 Es un objeto de la presente invención dar a conocer una composición completamente formulada de revestimiento entérica de película tal como se define en las reivindicaciones basadas en los copolímeros EUDRAGIT L, que se pueden dispersar fácilmente en agua y aplicarse en tabletas farmacéuticas.

Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición completamente formulada de un revestimiento de película basada en copolímeros de EUDRAGIT L que no haga torta tras la preparación.

Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición de revestimiento de película entérica completamente formulada basada en copolímeros de EUDRAGIT L que no forme aglomerados al almacenarse a alta temperatura y humedad.

5 Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición de revestimiento de película entérica completamente formulada basada en copolímeros de EUDRAGIT L que se pueden dispersar fácilmente en agua para formar una dispersión de revestimiento que una vez aplicada a tabletas farmacéuticas produce un revestimiento no pegajoso ("tack-free coating").

10 Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición de revestimiento entérico de película completamente formulada, que comprende pigmento de laca ("lake pigment") y un agente neutralizante, siendo dicho pigmento de laca estable a la dispersión en agua.

15 Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición de revestimiento entérico de película completamente formulada basada en copolímeros de EUDRAGIT L que se pueden dispersar fácilmente en agua para formar una dispersión del revestimiento que al ser aplicada a tabletas farmacéuticas produce un revestimiento de película que posee un grado excepcional de resistencia de la película. Esta resistencia excepcional se manifiesta por el comportamiento excelente en un "ensayo de desintegración por tensión".

Otro objeto de la presente invención es dar a conocer una composición de revestimiento entérico de película completamente formulada basada en copolímeros de EUDRAGIT L que se pueden dispersar fácilmente en agua sin la formación de coágulo.

20 Otro objeto de la presente invención es reducir el número de etapas en la preparación de dispersiones acuosas de revestimiento de película basadas en copolímeros de EUDRAGIT L desde seis (6) o más hasta dos (2), alcanzando así el resultado beneficioso de reducir el tiempo total de preparación para preparar dispersiones acuosas de revestimiento de película desde aproximadamente 90 minutos hasta aproximadamente 20 minutos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

25 De acuerdo con la presente invención, la composición de polvo seco de revestimiento no tóxico, comestible, de película entérica para usar en la preparación de una suspensión entérica acuosa que puede ser utilizada en el revestimiento de tabletas farmacéuticas comprende una resina acrílica (por ejemplo, copolímeros de EUDRAGIT L), un agente alcalinizante, y un agente reductor de la pegajosidad. De manera opcional pero ventajosa, la composición de polvo seco de la presente invención puede incluir también uno o más de los aditivos siguientes:  
30 un plastificante; un pigmento; un ayudante del flujo ("flow aid"); un tensioactivo; un agente contra la aglomeración; un formador de película secundaria; y un agente reductor de la pegajosidad secundaria. En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición de polvo seco de la presente invención comprende una resina acrílica, un agente alcalinizante, un agente reductor de la pegajosidad, un plastificante, un pigmento, un ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película  
35 secundaria y un agente reductor de la pegajosidad secundaria.

Un método de preparar la composición de polvo seco de la presente invención comprende las etapas de mezclado de una resina acrílica con un agente alcalinizante, un agente reductor de la pegajosidad, y opcionalmente con uno o más de los siguientes aditivos: un plastificante; un pigmento, un ayudante del flujo; un tensioactivo; un agente contra la aglomeración; un formador de película secundaria; y un agente reductor de la  
40 pegajosidad secundaria. La composición de polvo seco de revestimiento de película entérica resultante y el antiespumante añadido por separado se dispersa fácilmente en agua, preferentemente agua desionizada, usando un mezclador de alto nivel de cizallamiento y está lista para usar en 15-30 minutos. Se emplea un mezclador de alto nivel de cizallamiento en vez de un agitador más lento para eliminar la formación de coágulos.

45 De acuerdo con la presente invención, un método para recubrir sustratos, tales como tabletas farmacéuticas, comprende mezclar de manera secuencial antiespumante y la composición de la presente invención seca en agua para formar una suspensión de revestimiento, aplicando la suspensión de revestimiento sobre el sustrato a ser revestido para formar un revestimiento de película sobre los sustratos, y secar el revestimiento de película sobre los sustratos.

50 El polímero entérico es una resina acrílica que comprende, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno que tiene un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales. La resina acrílica puede comprender, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno con un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales y, como mínimo, una fracción de acrilato de alquilo o metacrilato de alquilo. La resina acrílica puede comprender también, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno con un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales, como mínimo, una fracción de acrilato de alquilo o metacrilato de alquilo, y, como mínimo, otra fracción de vinilo o vinilideno  
55 copolimerizable con a) la fracción de acrilato de alquilo o metacrilato de alquilo y b) la fracción de vinilo o vinilideno con un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales. Además, la resina acrílica puede comprender, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno con un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales y, como mínimo, otra fracción de vinilo o vinilideno copolimerizable con la fracción de vinilo o vinilideno con un grupo ácido carboxílico

capaz de formar sales.

Preferentemente, el polímero entérico es una resina acrílica que está comprendida por: (1) de 20 al 85 por ciento en peso de, como mínimo, una fracción de acrilato de alquilo o metacrilato de alquilo; (2) de 80 al 15 por ciento en peso de, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno con un grupo carboxilo capaz de formar sales; y (3) de 0 a 30 por ciento en peso de, como mínimo, otra fracción vinilo o vinilideno copolimerizable con (1) y (2). En una realización particularmente preferente de la presente invención, el acrilato de alquilo (1) es acrilato de etilo, y la fracción de vinilo (2) es ácido metacrílico. El polvo EUDRAGIT L100-55 es un ejemplo de un sistema de copolímero que cumple esta definición.

Preferentemente, la resina acrílica comprende de aproximadamente el 20% al 80% en peso de la composición de revestimiento seca de la presente invención.

El agente alcalinizante puede ser un bicarbonato, un carbonato, un fosfato, o un hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, óxido de magnesio, hidróxido de calcio, o mezclas de los mismos. La cantidad de agente alcalinizante usada es directamente dependiente de la cantidad de ácido carboxílico que porta la fracción de vinilo o vinilideno presente en la resina acrílica. Dicho agente alcalinizante se adiciona, específicamente, en una cantidad tal, que después de la reacción con la resina acrílica, están presentes de 0,1 al 10 por ciento molar de los grupos ácidos en forma de sal.

El agente reductor de la pegajosidad puede ser talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos y se usa principalmente para reducir la incidencia de la pegajosidad tableta a tableta que puede ocurrir durante el revestimiento de las tabletas farmacéuticas y similares usando dispersiones acuosas basadas en composiciones de la presente invención. Preferentemente, el agente reductor de la pegajosidad comprende aproximadamente desde un 5% hasta aproximadamente un 40% en peso de la composición de la presente invención.

El plastificante puede ser trietilcitrate, triacetato de glicerilo, citrato de acetiltriethyl, sebacato de dibutilo, dietilftalato, polietilén glicol con un peso molecular en el intervalo de 200 a 800, glicerol, aceite de ricino, copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno, o mezclas de los mismos. Cuando no se incluye un plastificante en la composición de polvo seco de la presente invención, el plastificante se mezcla de forma separada en la suspensión de revestimiento de la presente invención. Preferentemente, el plastificante comprende desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 20% en peso de la composición de revestimiento de la presente invención, y más preferentemente, el plastificante comprende desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 20% en peso de la composición seca de revestimiento de la presente invención.

El pigmento puede ser una laca FD&C o D&C, óxido de titanio, carbonato de magnesio, talco, sílica pirogénica, óxidos de hierro, negro canal ("channel black"), riboflavina, carmín 40, curcumina, achiote, tintes insolubles, pigmentos nacarados basados en mica y/u óxido de titanio o mezclas de los mismos. Otros ejemplos de pigmentos apropiados se enumeran en la Patente de EE.UU. No. 3.149.040 de Jeffries; Patente de EE.UU. No. 3.297.535 de Butler y otros; y Patente de EE.UU. No. 3.981.984 de Colorcon. El pigmento puede incluir también mezclas de laca que comprenden un plastificante y composiciones de revestimiento pigmentadas OPADRY, algunas de las cuales se dan a conocer en la Patente de EE.UU. No. 4.543.370 de Colorcon. El pigmento comprende preferentemente desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 50% en peso de la composición de revestimiento seca de la presente invención.

El ayudante del flujo puede ser sílice pirogénica ("fumed silica"), suministrada bajo el nombre comercial de Cab-O-Sil por Cabot, Inc. El ayudante del flujo imparte fluidez a la composición en polvo durante el mezclado en seco y la transferencia posterior del mezclador al recipiente de almacenamiento. El ayudante del flujo comprende, preferentemente, desde 0% hasta aproximadamente un 3% en peso de la composición de revestimiento seca de la presente invención.

El tensioactivo puede ser lauril sulfato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico, polisorbato 80, Tween 80 o mezclas de los mismos. El tensioactivo comprende, preferentemente, entre 0% y aproximadamente un 5% en peso de la composición seca de la presente invención.

El agente contra la aglomeración puede ser caolín. La cantidad de agente contra la aglomeración en la composición seca de la presente invención oscila desde un 0% hasta aproximadamente un 40% en peso de la composición seca de la presente invención. Se ha encontrado, sorprendentemente, que niveles relativamente bajos de caolín previenen la aglutinación durante la preparación de la composición en polvo y durante el almacenamiento de la composición final a temperaturas y humedad elevadas. El caolín se usa preferentemente a niveles desde más de 0 por ciento hasta aproximadamente un 40% en peso de la composición. Se ha encontrado inesperadamente que un nivel determinado de caolín imparte un nivel mucho mayor de efecto contra la aglomeración que la misma cantidad de talco o sílice, que se conoce que son agentes contra la aglomeración. De manera beneficiosa, el caolín sirve tanto como agente contra la aglomeración como agente reductor de la pegajosidad.

El formador de película secundario puede ser goma xantana, alginato de sodio, alginato de propilén glicol, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxietil celulosa (HEC), carboximetil celulosa de sodio (CMC de

sodio), polivinil pirrolidona (PVP), harina de Konjac, carraginanano, otros polímeros formadores de película o mezclas de los mismos. La cantidad de formador de película secundario en la composición oscila, preferentemente, entre un 0% hasta aproximadamente un 5% en peso de la composición seca de la presente invención. El uso de un formador de película secundario mejora la resistencia de la película de la composición de la presente invención. Sorprendentemente, niveles muy bajos de un formador de película secundario pueden mejorar la resistencia de la película tal como se demuestra por el desempeño de revestimiento en el "ensayo entérico por tensión", desarrollado por Colorcon. En una realización preferente de la presente invención, la incorporación de goma xantana a un nivel de 0,5% en peso de la composición de la presente invención dio lugar a resultados superiores en el ensayo entérico por tensión comparados con una composición sin goma xantana.

El agente reductor de la pegajosidad secundario puede ser sulfato de sodio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, otros agentes secuestradores de agua inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos. La cantidad de agente reductor de la pegajosidad secundario en la composición de revestimiento oscila, preferentemente, desde 0% hasta aproximadamente un 5% en peso de la composición seca de revestimiento de la presente invención. La incorporación de niveles muy bajos (mayor que 0 hasta 5% en peso) de un agente reductor de la pegajosidad secundario resulta, sorprendentemente, en una reducción dramática de la pegajosidad de la tableta, después de haber sido revestida usando dispersiones acuosas de la presente invención en las formulaciones más propensas a la pegajosidad. En una realización preferente de la presente invención, la incorporación de sulfato de calcio, a un nivel de sólo un 0,15% en peso de la composición, dio lugar a la formación de tabletas libres de pegajosidad, al ser recubiertas con las dispersiones acuosas de la presente invención. Un nivel dado de sulfato de calcio o de un compuesto secuestrador de agua similar es, sorprendentemente, mucho más eficaz para reducir la pegajosidad de la tableta que niveles idénticos de otros agentes reductores de la pegajosidad conocidos, tales como el talco y el monoestearato de glicerilo. Se postula que el agente reductor de la pegajosidad secundario funciona como agente secuestrador de agua y une al agua libre sobre la superficie de la tableta, previniendo la interacción del agua con el polímero coalescente, incrementando de tal modo la temperatura de transición vítrea del polímero (Tg) y su resistencia a un ablandamiento posterior y pegado posterior a tabletas similares.

Es particularmente ventajoso incorporar tantos aditivos de la presente invención que aportan beneficios como sea posible en una formulación. Por lo tanto, una realización particularmente preferente de la presente invención es la composición que comprende: 1) una resina acrílica, preferentemente de aproximadamente un 20 hasta aproximadamente un 80% en peso de la composición; 2) un agente alcalinizante, presente en una cantidad de manera que entre aproximadamente el 0,1 al 10% molar de los grupos ácido carboxílicos en la resina acrílica se neutralicen; 3) un agente reductor de pegajosidad, preferentemente en el intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% en peso de la composición; 4) un plastificante, preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 20% en peso de la composición; 5) un pigmento, preferentemente en el intervalo de mayor de 0% a aproximadamente el 50% en peso de la composición; 6) un ayudante del flujo, preferentemente en el intervalo de mayor de 0% a aproximadamente el 3% en peso de la composición; 7) un tensioactivo, preferentemente en el intervalo de mayor de 0% a aproximadamente el 5% en peso de la composición; 8) un agente contra la aglomeración, preferentemente en el intervalo de mayor de 0% al 40% en peso de la composición; 9) un formador de película secundario, preferentemente en la cantidad de mayor de 0% a aproximadamente el 5% en peso de la composición; y 10) un agente reductor de la pegajosidad secundario, preferentemente en la cantidad de mayor de 0% a aproximadamente el 5% en peso de la composición.

Se ha encontrado de forma inesperada que cuando dicha composición completamente formulada, que contiene pigmentos de laca, se dispersa en agua, el pigmento de laca es totalmente estable. Es decir, no se observa sangrado del color. Esto es particularmente sorprendente a la luz de la técnica actual de la industria que dicta que los colorantes se añaden a la dispersión solamente después que se completa la etapa de neutralización (polímero acrílico después de reaccionar con el agente de neutralización) para evitar el "sangrado del color".

Un método preferente de preparar las composiciones de la presente invención es mediante el mezclado en seco convencional usando un "mezclador V", procesador de alimentos o dispositivo similar. Las composiciones de la presente invención preparadas mediante estas tecnologías de mezclado convencionales se dispersan en solución acuosa antes de los substratos de revestimiento de película, tales como tabletas farmacéuticas, con la ayuda de un mezclador de alto nivel de cizallamiento. El uso de un mezclador de alto nivel de cizallamiento permite la formación de una dispersión acuosa homogénea sin la formación de coágulo problemático. Los ejemplos siguientes ilustran más la presente invención.

#### EJEMPLO 1

Se recubrieron núcleos de aspirina (2,5 kg de carga total; 325 mg de aspirina por tableta) de forma secuencial con una dispersión de revestimiento secundaria preperada a partir de una composición de revestimiento Opadry® II blanca; (fórmula #574-39) y una suspensión de revestimiento entérica preparada a partir de la composición de la presente invención. En primer lugar, se preparó la dispersión de revestimiento secundaria Opadry® II añadiendo la fórmula de Opadry II seca (50 gramos) al agua desionizada (250 gramos) y agitando esta combinación con un mezclador de hélice durante 30 minutos. De esta manera se obtuvo una dispersión homogénea.

5 La composición entérica en polvo seco de la presente invención de este Ejemplo 1 se preparó mezclando enérgicamente polvo de Eudragit® L100-55 (120,3 gramos; 48,13% en peso), bicarbonato sódico (3,6 gramos; 1,44% en peso), talco (57,3 gramos; 22,93% en peso), pigmento de laca Amarillo #6 (9,5 gramos; 3,8% en peso), dióxido de titanio (14,3 gramos; 5,7% en peso), sílice pirogénica (3,3 gramos; 1,25 % peso), lauril sulfato sódico (1,25 gramos; 0,5% en peso), caolín (12,5 gramos; 5% en peso) y goma xantana (0,625 gramos; 0,25% en peso) en un procesador de alimentos durante cinco minutos. A esta mezcla sólida se añadió trietilcitrate (27,5 gramos; 11% en peso). Después de dos minutos adicionales de mezclado, se obtuvo un polvo homogéneo, de flujo libre sin aglomerados visibles.

10 A continuación, la composición entérica de la presente invención se preparó en primer lugar mezclando antiespumante FG-10 (1 gramo) en agua desionizada (1,25 kg) usando un mezclador de alto nivel de cizallamiento Silverson (modelo L-4RT-A) equipado con un cabezal de dispersión de uso general (es decir, anillo GPDH) y funcionando a 1500-2000 rpm, con el estator colocado en el centro del recipiente, durante dos minutos. La velocidad de agitación del mezclador se aumentó a 10000 rpm, y la composición entérica de la presente invención de polvo seco (250 gramos) se añadió gradualmente al vórtice a una velocidad bastante lenta para evitar la aglutinación (aproximadamente un minuto). Después que se completó la adición, el estator se colocó fuera del centro en el recipiente para minimizar el arrastre de aire, y la suspensión se mezcló nuevamente a 10000 rpm durante diez (10) minutos adicionales para obtener una suspensión homogénea, sin aglomerados visibles y sin degradación del pigmento ni sangrado del color.

20 A una bandeja de revestimiento O'Hara LabCoat 1 de 15 pulgadas de diámetro equipada con una bomba Cole-Parmer Masterflex con un cabezal de la bomba, un tubo de silicona platino-curado (tamaño 15) y una pistola de pulverización Spraying Systems (1/8" VAU SS; boquilla del fluido VF60100-SS; tapa de aire-VA1282125-60-SS), se añadieron núcleos de aspirina (2,5 kg de carga total; 325 mg de aspirina por tableta). Las tabletas se revistieron de forma secuencial con dispersión de revestimiento secundario Opadry II y la suspensión de revestimiento entérica de la presente invención, bajo la siguientes condiciones del proceso:

Parámetros del proceso de revestimiento (15" O'Hara LabCoat 1)

	Revestimiento secundario	Revestimiento entérico
Velocidad de administración de fluido (g/min)	30	20
Presión de aire del atomizando (psi)	20	20
Presión de aire del patrón (psi)	30	30
Temperatura del lecho de la tableta (°C)	43	30
Velocidad de la bandeja (rpm)	15	17

25 No se observó pegajosidad tableta a tableta durante la operación de revestimiento.

30 Las tabletas recubiertas finales se evaluaron usando el Método de Disolución de USP <711> según la monografía de la aspirina de "liberación retardada". Tal como prescribe este método, se colocaron seis tabletas recubiertas tal como se describió en el Ejemplo 1 en HCl 0,1 N durante dos horas a 37 °C. La liberación en la fase ácida del ensayo después de dos horas fue de 0,1%, con respecto al límite superior del 10%. A continuación, las seis tabletas se colocaron en tampón fosfato (pH = 6,8), y la cantidad de aspirina liberada después de 90 minutos fue mayor del 80% en 35 minutos, con respecto al requisito compendio de no menos del 80% liberado después de 90 minutos.

35 Las tabletas recubiertas finales también se evaluaron usando una versión modificada del Método de Desintegración de USP <701>. Cincuenta tabletas preparadas tal como se describe en el Ejemplo 1 se pusieron bajo tensión durante 100 revoluciones en un friabilizador. A continuación, las 50 tabletas tensadas se colocaron en un ensamblaje de cesta y se sumergieron durante una hora en fluido gástrico simulado (HCl 0,1 N). La cesta se movió hacia arriba y hacia abajo en el fluido gástrico simulado a una velocidad de aproximadamente 28-32 ciclos/minuto. También se colocaron cincuenta tabletas no tensadas en un ensamblaje de cesta y se sumergieron durante una hora en fluido gástrico simulado. La cesta se movió hacia arriba y hacia abajo en el fluido gástrico simulado a una velocidad de aproximadamente 28-32 ciclos/minuto. La integridad de las tabletas se evaluó después de la eliminación del fluido gástrico simulado. En ambos casos (tensadas y no tensadas), ninguna de las tabletas mostraron signos de hinchazón, grietas o fisuras. Las tabletas recubiertas finales también se examinaron de forma cualitativa. El revestimiento naranja resultante era liso y uniforme y no mostró evidencias de astillado, desprendimiento o falta de uniformidad del color.

45 Ejemplos 2-5

Los ejemplos 2-5 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con ligeros ajustes a la

composición como se muestra de forma detallada en la siguiente tabla. En todos los ejemplos 2-5, las composiciones de la presente invención fueron polvos de flujo libre sin aglomerados, que cuando se suspendieron en agua, se obtuvieron suspensiones sin coágulos visibles y degradación del pigmento o sangrado del color no observables. En todos los ejemplos 2-5, no se observó pegajosidad durante la etapa de revestimiento de la tableta. Todas las tabletas parecían lisas y uniformes en textura y color. Las diferencias se observaron en el comportamiento del ensayo de disolución en función del contenido de goma xantana. La presencia de goma xantana en las fórmulas dio lugar a un comportamiento del ensayo de disolución con tensión mejorado, lo que sugiere fuertemente que la robustez y la impermeabilidad de la película aumentaron significativamente cuando se añadieron solo pequeñas cantidades de goma xantana.

#### 10 Tabla de datos comparativos - Ejemplos 2-5

Componentes	% peso en 250 gramos			
	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Eudragit® L100-55	55,0	55,0	55,0	55,0
Bicarbonato sódico	1,65	1,65	1,65	1,65
Talco	20,1	20,6	24,6	16,0
Caolín	5,0	5,0	5,0	5,0
Dióxido de titanio	3,0	3,0	3,0	8,4
Pigmento de laca	2,0	2,0	2,0	5,6
Amarillo #6				
Lauril sulfato sódico	5,0	5,0	5,0	5,0
Sílice de pirólisis	1,25	1,25	1,25	1,25
Trietilcitrato	11,0	11,0	6,5	6,5
Goma xantana	0,5	0,0	0,5	0,0
	100%	100%	100%	100%
% que pasó				
Ensayo de desintegración estándar	100	100	100	100
Ensayo de desintegración con tensión	98	90	84	28

#### EJEMPLOS 6-9

Los ejemplos 6-9 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 con ligeros ajustes a la composición tal como se detalla en la siguiente tabla. En los ejemplos 6-9, la composición de la presente invención fueron polvos de flujo libre sin aglomerados, que cuando se suspendieron en agua, se obtuvieron suspensiones sin coágulos visibles y degradación del pigmento o sangrado del color no observables. Durante la etapa de revestimiento de la tableta de los ejemplos 6-9, la temperatura del lecho de tabletas fue de 32-35 °C, en contraste con la temperatura del lecho de 30 °C mantenida en los ejemplos 1-5. Generalmente, la propensión hacia la pegajosidad aumenta con el aumento de la temperatura del lecho. En el ejemplo 6, se observó cierta pegajosidad y adherencia tableta a tableta en la etapa de revestimiento de la tableta. En los ejemplos 7-9, no se observó pegajosidad durante la etapa de revestimiento de la tableta. La propensión hacia la pegajosidad a temperatura elevada del lecho se evitó mediante la adición de pequeñas cantidades de un agente reductor de la pegajosidad secundario adicional (sulfato de sodio, dihidrato de sulfato cálcico o cloruro cálcico). Tras la terminación de las operaciones de revestimiento, todas las tabletas parecían lisas y uniformes en textura y color.

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 6-9

Componentes	% peso en 250 gramos			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Eudragit® L100-55	49,0	49,0	49,0	49,0
Bicarbonato sódico	1,45	1,47	1,47	1,47
Talco	25,45	25,3	25,3	25,3
Caolín	5,0	5,0	5,0	5,0
Dióxido de titanio	5,82	5,82	5,82	5,82
Pigmento de laca	3,88	3,88	3,88	3,88
Amarillo #6				
Lauril sulfato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5
Sílice de pirólisis	1,30	1,28	1,28	1,28
Trietilcitrato	7,6	7,6	7,6	7,6
Sulfato sódico	0,0	0,15	0,0	0,00
Dihidrato de sulfato cálcico	0,0	0,0	0,15	0,0
Cloruro cálcico	0,0	0,0	0,0	0,15
	100%	100%	100%	100%
Pegajosidad durante el revestimiento	SÍ	NO	NO	NO
% que pasó el ensayo de desintegración estándar	100	100	100	100

EJEMPLOS 10 y 11

5

Los ejemplos 10 y 11 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 excepto que se utilizaron colorantes basados en óxido de hierro. En los ejemplos 10 y 11, las composiciones de la presente invención fueron polvos de flujo libre sin aglomerados, que cuando se suspendieron en agua, se obtuvieron suspensiones sin coágulos visibles y sangrado del color no observable. En los ejemplos 10 y 11, no se observó pegajosidad durante la etapa de revestimiento de la tableta. Todas las tabletas parecían lisas y uniformes en textura y color.

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 10 y 11

Componentes	% peso en 250 gramos	
	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Eudragit® L100-55	50,0	50,0
Bicarbonato sódico	1,50	1,50
Talco	26,25	26,25
Caolín	5,0	5,0
Dióxido de titanio	5,1	5,1
Óxido de hierro rojo	3,4	0,0
Óxido de hierro amarillo	0,0	3,4
Lauril sulfato sódico	0,5	0,5
Sílice de pirólisis	1,25	1,25
Trietilcitrato	7,0	7,0
	100%	100%
Color de la tableta	Rojo	Amarillo
Ensayo de desintegración estándar (% que pasó)	98	100



EJEMPLOS 12-15

5 Los ejemplos 12-15 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente  
 10 invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 con algunos cambios de la  
 fórmula tal como se detalla en la siguiente tabla. Cuando se incluyó caolín en la fórmula, no hubo evidencias de  
 formación de torta o aglomerados en el polvo. Por el contrario, las fórmulas que contenían talco sin caolín mostraron  
 significativamente formación de torta o aglomerados en el polvo. Las formulaciones de los Ejemplos 12 a 15 se  
 ensayaron para determinar el sangrado del color, y los resultados del ensayo no mostraron evidencias de sangrado  
 del color en las suspensiones acuosas preparadas a partir de las composiciones de la presente invención a “tiempo  
 cero” y después del almacenamiento de las composiciones en polvo durante un mes a 40 °C y 75% de humedad  
 relativa. Todas las tabletas parecían lisas y uniformes en textura y color.

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 12-15

Componentes	% peso en 250 gramos			
	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Eudragit® L100-55	55,0	55,0	49,0	49,0
Bicarbonato sódico	1,76	1,76	1,57	1,57
Talco	30,0	0,0	27,0	0,0
Caolín	0,0	30,0	0,0	27,0
Dióxido de titanio	0,0	0,0	5,82	5,82
Pigmento de laca	0,0	0,0	3,88	3,88
Amarillo #6				
Lauril sulfato sódico	0,5	0,5	0,5	0,5
Monoestearato de glicerilo	1,6	1,6	1,5	1,5
Tween® 80	2,2	2,2	2,0	2,0
Sílice de pirólisis	0,94	0,94	0,73	0,73
Trietilcitrato	8,0	8,0	8,0	8,0
	100%	100%	100%	100%
Formación de aglomerados				
- Tras la preparación del polvo	SÍ	NO	SÍ	NO
- Después del almacenamiento del polvo durante 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa	SÍ	NO	SÍ	NO
Color de la tableta	Blanco	Blanco	Naranja	Naranja
Ensayo de desintegración estándar (% que pasó)	96	100	98	94

EJEMPLOS 16-18

15 Los ejemplos 16-18 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente  
 20 invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 con algunos cambios de la  
 fórmula tal como se detalla en la siguiente tabla. Cuando se incluyó caolín en la fórmula, no hubo evidencias de  
 formación de torta o aglomerados en el polvo. Por el contrario, las fórmulas que contenían talco sin caolín mostraron  
 significativamente formación de torta o aglomerados en el polvo. No hubo evidencias de sangrado del color en las  
 suspensiones acuosas preparadas a partir de las composiciones de la presente invención a “tiempo cero” y después  
 del almacenamiento de las composiciones en polvo durante un mes a 40 °C y 75% de humedad relativa. Todas las  
 tabletas parecían lisas y uniformes en textura y color. En el Ejemplo 18, la eliminación del monoestearato de  
 glicerilo, lauril sulfato sódico y Tween® 80 de la fórmula dio lugar a la preparación de tabletas revestidas que tenían  
 mucho menos lustre o brillo que las de los Ejemplos 16 y 17.

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 16-18

Componentes	% peso en 250 gramos		
	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Eudragit® L100-55	49,0	49,0	49,0
Difosfato sódico (anhidro)	1,65	1,65	1,65
Talco	27,0	0,0	0,0
Caolín	0,0	27,0	31,9
Dióxido de titanio	5,82	5,82	5,82
Pigmento de laca	3,88	3,88	3,88
Amarillo #6			
Lauril sulfato sódico	0,5	0,5	0,0
Monoestearato de glicerilo	1,5	1,5	0,0
Tween® 80	2,0	2,0	0,0
Sílice de pirólisis	0,9	0,9	0,0
Trietilcitrate	7,75	7,75	7,75
	100%	100%	100%
Formación de aglomerados			
- Tras la preparación del polvo	SÍ	NO	NO
- Después del almacenamiento del polvo durante 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa	SÍ	NO	N/A
Color de la tableta / apariencia	Naranja/ Brillante	Naranja/ Brillante	Naranja/ Opaco
Ensayo de desintegración estándar (% que pasó)	94	98	92

EJEMPLOS 19-26

Los ejemplos 19-26 son composiciones de la presente invención y suspensiones de la presente invención preparadas de una forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 excepto que se hicieron ajustes significativos a la formulación, y la preparación del polvo (100 gramos), la preparación de la suspensión (500 gramos) y el procedimiento de revestimiento (bandeja de 12" de diámetro; 1 kg de carga de núcleos de aspirina) se redujeron a escala.

5

## ES 2 356 706 T3

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 19-22

Componentes	% peso en 100 gramos			
	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Eudragit® L100-55	60,0	60,0	60,0	60,0
Bicarbonato sódico	1,8	1,8	1,8	1,8
Talco	38,2	31,0	28,5	36,9
Caolín	0,0	0,0	0,0	0,0
Dióxido de titanio	0,0	0,0	5,82	0,0
Pigmento de laca	0,0	0,0	3,88	0,0
Amarillo #6				
Lauril sulfato sódico	0,0	0,0	0,0	0,0
Sílice de pirólisis	0,0	0,0	0,0	1,3
Trietilcitrate	0,0	7,2	0,0	0,0
Sulfato cálcico dihidratado	0,0	0,0	0,0	0,0
Goma Santana	0,0	0,0	0,0	0,0
	100%	100%	100%	100%
% que pasó				
Ensayo de desintegración estándar	98	100	2	98
Ensayo de desintegración con tensión	0	2	0	0
Color de la tableta/Apariencia	Blanco	Blanco	Naranja	Blanco
	/Opaco	/Brillante	/Opaco	/Opaco

# ES 2 356 706 T3

Tabla de datos comparativos - Ejemplos 23-26

Componentes	% peso en 100 gramos			
	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
Eudragit® L100-55	60,0	60,0	60,0	60,0
Bicarbonato sódico	1,8	1,8	1,8	1,8
Talco	37,7	33,2	37,7	38,05
Caolín	0,0	5,0	0,0	0,0
Dióxido de titanio	0,0	0,0	0,0	0,0
Pigmento de laca	0,0	0,0	0,0	0,0
Amarillo #6				
Lauril sulfato sódico	0,5	0,0	0,0	0,0
Sílice de pirólisis	0,0	0,0	0,0	0,0
Trietilcitrate	0,0	0,0	0,0	0,0
Sulfato cálcico dihidratado	0,0	0,0	0,0	0,15
Goma Santana	0,0	0,0	0,5	0,0
	100%	100%	100%	100%
% que pasó				
Ensayo de desintegración estándar	98	96	94	100
Ensayo de desintegración con tensión	0	0	2	0
Color de la tableta/Apariencia	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
	/Opaco	/Opaco	/Opaco	/Opaco

## REIVINDICACIONES

1. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica para utilizar en la preparación de una suspensión entérica acuosa que puede ser utilizada en el revestimiento de tabletas farmacéuticas que comprende
- 5 a) una resina acrílica que comprende, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno que tiene un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales;
- b) un agente alcalinizante capaz de reaccionar con la resina acrílica de manera que, después de la reacción, de 0,1 a 10% molar de los grupos ácidos de la fracción de vinilo o vinilideno están presentes en forma de sal; y
- c) un agente reductor de la pegajosidad.
- 10 2. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, que además comprende un plastificante, un pigmento, un ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película secundario, un agente reductor de la pegajosidad secundario, o una combinación de los mismos.
- 15 3. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, en la que la resina acrílica comprende
- i) de 20 a 85% en peso de, como mínimo, una fracción de acrilato de alquilo o metacrilato de alquilo,
- ii) de 85 a 15% en peso de, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno que tiene un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales, y
- 20 iii) de 0 a 30% en peso de, como mínimo, otra fracción de vinilo o vinilideno copolimerizable con i) y ii).
4. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un plastificante.
- 25 5. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un pigmento.
6. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un ayudante del flujo.
7. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un tensioactivo.
- 30 8. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un agente contra la aglomeración.
9. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un formador de película secundario.
- 35 10. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, que comprende además un agente reductor de la pegajosidad.
11. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, siendo el acrilato de alquilo acrilato de etilo y siendo la fracción de vinilo o vinilideno que tiene un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales el ácido metacrílico.
- 40 12. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, siendo el agente alcalinizante (b) un bicarbonato, un carbonato, un fosfato, o un hidróxido de sodio o potasio, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, óxido magnésico, hidróxido cálcico, o mezclas de los mismos.
- 45 13. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 3, siendo el agente reductor de la pegajosidad talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín o mezclas de los mismos.
14. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 4, siendo el plastificante trietilcitrato, gliceriltriacetato, acetiltriethylcitrato, sebacato de dibutilo, dietilftalato, polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 8000, glicerol, aceite de ricino, copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno, o mezclas de los mismos.

15. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 5, siendo el pigmento lacas FD&C y D&C, dióxido de titanio, carbonato de magnesio, talco, sílice pirogénica, óxidos de hierro, negro canal, riboflavina, carmín 40, curcumina, achiote, pigmentos insolubles, pigmentos nacarados basados en mica y/o dióxido de titanio o mezclas de los mismos.
- 5 16. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 6, siendo el ayudante del flujo sílice.
17. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 7, siendo el tensioactivo lauril sulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo sódico, polisorbato 80, Tween 80 o mezclas de los mismos.
- 10 18. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 8, siendo el agente contra la aglomeración caolín.
- 15 19. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 9, siendo el formador de película secundario la goma xantana, alginato sódico, alginato de propileno glicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica), polivinilpirrolidona (PVP), harina Konjac, carragenano, otro polímero formador de películas o mezclas de los mismos.
- 20 20. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 10, siendo el agente reductor de la pegajosidad secundario el sulfato de sodio, sulfato cálcico, cloruro cálcico, otros agentes secuestradores de agua inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos.
- 20 21. Composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, según la reivindicación 11, que además comprende un plastificante, un pigmento, una ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película secundario, y un agente reductor de la pegajosidad secundario, estando la resina acrílica en un intervalo de aproximadamente del 20% al 80% en peso de la composición, siendo el agente plastificante un bicarbonato, un carbonato, un fosfato, o un hidróxido de sodio o potasio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, óxido de magnesio, hidróxido de calcio, o mezclas de los mismos, siendo el agente reductor de la pegajosidad talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos, estando el agente reductor de la pegajosidad en el intervalo del 5% al 40% en peso de la composición, siendo el plastificante citrato de trietilo, triacetato de glicerilo, trietilcitrato de acetilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 8000, glicerol, aceite de ricino, copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno, o mezclas de los mismos, estando el agente reductor de la pegajosidad en el intervalo del 2% al 20% en peso de la composición, siendo el pigmento lacas FD&C y D&C, dióxido de titanio, carbonato de magnesio, talco, sílice pirogénica, óxidos de hierro, negro de canal, riboflavina, carmín 40, curcumina, achiote, colorantes insolubles, pigmentos nacarados basados en mica y/o dióxido de titanio o mezclas de los mismos, estando el pigmento en el intervalo de mayor de 0% al 50% en peso de la composición, siendo el ayudante del flujo sílice, estando el ayudante del flujo en el intervalo de mayor de 0% al 3% en peso de la composición, siendo el tensioactivo lauril sulfato sódico, sulfosuccinato sódico de dioctilo, polisorbato 80, Tween 80 o mezclas de los mismos, estando el tensioactivo en el intervalo de mayor de 0% al 5% en peso de la composición, siendo el agente contra la aglomeración caolín, estando presente el agente contra la aglomeración en el intervalo de mayor de 0% al 40% en peso de la composición, siendo el formador de película secundario goma xantana, alginato sódico, alginato de propilén glicol (PGA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica), polivinilpirrolidona (PVP), harina Konjac, carragenano, otro polímero formador de películas o mezclas de los mismos, estando presente el formador de película secundario en cantidades desde mayor de 0% hasta un 5% en peso de la composición, siendo el agente reductor de la pegajosidad secundario sulfato sódico, sulfato cálcico, cloruro cálcico, otros agentes secuestradores de agua inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos y estando presente el agente reductor de la pegajosidad secundario en una cantidad desde mayor de 0% hasta un 5% en peso de la composición.
- 30 22. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, para utilizar en la preparación de una suspensión entérica acuosa que puede ser utilizada en el revestimiento de tabletas farmacéuticas, en la que la resina acrílica comprende
- 35 50 i) del 15 al 80% en peso de, como mínimo, una fracción de vinilo o vinilideno que tiene un grupo ácido carboxílico capaz de formar sales, y
- 40 ii) del 20 al 85% en peso de, como mínimo, otra fracción de vinilo o vinilideno copolimerizable con i).
- 45 23. Composición, según la reivindicación 22, que comprende además un plastificante, un pigmento, una ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película secundario, un agente reductor de la pegajosidad secundario, o una combinación de los mismos.
- 55 24. Método para preparar una suspensión de revestimiento acuosa de la composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, para utilizar en

medicamentos, confitería y alimentos, que comprende las etapas de

- 5
- a) mezclado en seco de una resina acrílica, un agente alcalinizante, y un agente reductor de la pegajosidad para formar una composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica;
  - b) añadir la composición en polvo seco de la etapa a) en agua; y
  - c) agitar dicha composición en polvo seco en agua usando un mezclador de alto nivel de cizallamiento o aparato similar para formar una suspensión de revestimiento acuosa.
- 10
25. Método, según la reivindicación 24, que además comprende mezclar un plastificante, un pigmento, un ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película secundario, un agente reductor de la pegajosidad secundario, o una combinación de los mismos con la resina acrílica, el agente alcalinizante, y el agente reductor de la pegajosidad para formar la composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, comestible, no tóxica.
- 15
26. Método para revestir sustratos tales como tabletas farmacéuticas con la composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de
- a) mezclado de una resina acrílica, un agente alcalinizante, y un agente reductor de la pegajosidad para formar una composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica;
  - b) mezclado de la composición de la etapa a) en agua para formar una suspensión de revestimiento acuosa;
  - c) aplicar una cantidad eficaz de dicha suspensión de revestimiento sobre dichos los sustratos para formar un revestimiento de película sobre dichos sustratos; y
  - d) secar el revestimiento de película sobre dichos sustratos.
- 20
27. Método, según la reivindicación 26, que además comprende mezclar un plastificante, un pigmento, un ayudante del flujo, un tensioactivo, un agente contra la aglomeración, un formador de película secundario, un agente reductor de la pegajosidad secundario, o una combinación de los mismos con la resina acrílica, el agente alcalinizante, y el agente reductor de la pegajosidad para formar la composición en polvo seco de revestimiento de película entérica, comestible, no tóxica.
- 25
28. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 22, en la que el agente reductor de la pegajosidad se selecciona del grupo que comprende talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos.
- 30
29. Composición en polvo seco de revestimiento de película, entérica, comestible, no tóxica, según la reivindicación 1, en la que el agente reductor de la pegajosidad se selecciona del grupo que comprende talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos.
- 35
30. Método, según la reivindicación 24, en el que el agente reductor de la pegajosidad se selecciona del grupo que comprende talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos.
- 40
31. Método, según la reivindicación 26, en el que el agente reductor de la pegajosidad se selecciona del grupo que comprende talco, hidrato de aluminio, monoestearato de glicerilo, caolín, o mezclas de los mismos.
32. Composición, según la reivindicación 1 o la reivindicación 22, en la que el agente reductor de la pegajosidad comprende del 5% al 40% de la composición.
33. Método, según la reivindicación 24 o la reivindicación 26, en el que el agente reductor de la pegajosidad comprende del 5% al 40% de la composición.