



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 949**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03784379 .4**  
96 Fecha de presentación : **30.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1539114**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Recubrimiento pelicular para comprimidos y comprimidos oblongos.**

30 Prioridad: **09.08.2002 EP 02292020**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2011**

73 Titular/es: **WARNER-LAMBERT COMPANY L.L.C.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

72 Inventor/es: **Cade, Dominique Nicolas;**  
**Cole, Ewart Thomas;**  
**Hoehn, Frédéric Jean Joseph y**  
**Scott, Robert Anthony**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 949 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

Recubrimiento pelicular para comprimidos y comprimidos oblongos.

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones de recubrimiento para su aplicación a formas de dosificación sólidas tales como comprimidos o comprimidos oblongos, a formas de dosificación sólidas recubiertas con la composición y a procedimientos de preparación de dichas composiciones de recubrimiento.

10 El documento EP-A-0 891 180 describe un procedimiento para la encapsulación de comprimidos oblongos en una cápsula en la que los comprimidos oblongos se encapsulan en envueltas de cápsulas. Para obtener formas de dosificación sólidas resistentes a la manipulación, los comprimidos oblongos que se van a incluir en envueltas de cápsulas, se recubren con un recubrimiento aceptable para el procesamiento de comprimidos oblongos. Como se describe en el documento EP-A-0 891 180, dicho recubrimiento se selecciona de un material seleccionado del grupo que consta de celacefato, acetato ftalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, ftalato de hipromelosa, ftalatos de hidroxialquil metil celulosa o sus mezclas.

15 Una vez recubierto con dicho recubrimiento el comprimido oblongo se introduce normalmente en un alimentador vibratorio, se introduce en partes de una envuelta de cápsula y la forma de dosificación encapsulada se seca para obtener cápsulas.

Sin embargo, en varios estudios llevados a cabo por la presente invención sobre cápsulas terminadas preparadas como se mencionó anteriormente, se ha descubierto que después de obtener dichas cápsulas se pueden retirar las partes de la envuelta dejando partes de la envuelta y comprimidos oblongos libres e intactos.

20 Esto se debe impedir para evitar cualquier intercambio alguno de los comprimidos oblongos contenidos en dichas cápsulas por parte de personas no autorizadas después de poner dichas cápsulas en el mercado.

25 El documento D1 (US 5.630.871) se refiere a una composición de recubrimiento pelicular seca que comprende un polímero de celulosa (p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa), lactosa y, opcionalmente, un plastificante (p. ej. polietilenglicol) y/o un pigmento. El polímero de celulosa está en el intervalo de entre un 11% y un 56% en peso de la composición y la lactosa está en el intervalo de entre un 11% y un 56% en peso de la composición. El plastificante está en el intervalo de por encima de 0 a 30%, preferiblemente de un 5% a un 20% en peso de la composición. Se afirma que puede usarse para recubrir productos farmacéuticos, comida, productos de repostería y productos de agricultura.

30 El documento D1 no se pronuncia en referencia a las cápsulas resistentes a manipulación que contienen una dosis sólida recubierta con un recubrimiento especial. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación es una novedad con respecto a D1.

El mismo argumento se aplica para D3 (US 5.630.871), que pertenece a la misma familia de patentes que D1 y contiene información idéntica a la de D1.

35 El documento D2 (DE 10033023 A1) se refiere a una composición de recubrimiento pelicular que comprende al menos un derivado de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa), al menos un alcohol de azúcar y, opcionalmente, un plastificante (p. ej. polietilenglicol). El derivado de celulosa está en el intervalo de entre un 14% y un 54% en peso de la composición y el alcohol de azúcar está también en el intervalo de entre un 14% y un 54% en peso de la composición. El plastificante está en el intervalo de hasta un 40%. Se afirma que puede usarse para recubrir productos farmacéuticos, comida y productos de agricultura.

40 El documento D2 no se pronuncia en referencia a las cápsulas resistentes a manipulación que contienen una dosis sólida recubierta con un recubrimiento especial. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación es una novedad con respecto a D2.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones de recubrimiento que den lugar a cápsulas resistentes a la manipulación que no se puedan liberar fácilmente de las partes de la envuelta sin deteriorar las partes de la envuelta y/o los comprimidos oblongos.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de recubrimiento que mejore la introducción de formas de dosificación sólidas tales como comprimidos oblongos o comprimidos, recubiertas con dicha composición de recubrimiento, en un alimentador vibratorio usado, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación de cápsulas.

50 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para recubrir formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos oblongos o comprimidos, con dicha composición de recubrimiento.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para encapsular comprimidos oblongos en una cápsula resistente a la manipulación.

55 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una cápsula resistente a la manipulación que comprende al menos una parte de una envuelta de cápsula y que alberga un núcleo de una forma de dosificación sólida, estando dicho núcleo recubierto con una composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre 0 y el 85 % en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 10 % y el 90 % en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 50 % en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.

60 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una cápsula resistente a la manipulación que comprende recubrir un núcleo de una forma de dosificación sólida con una

- composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre 0 y aproximadamente el 85 % en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento y que además comprende las etapas de introducción de la forma de dosificación sólida recubierta con la composición de recubrimiento en la parte de la envuelta de la cápsula y el tratamiento de la parte de la envuelta de la cápsula combinada para obtener cápsulas.
- De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre 0 y el 85% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 10% y el 90 % en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 50% en peso, tomando como base el peso de la composición de recubrimiento, para aplicarla a un núcleo de una forma de dosificación sólida para mejorar la adherencia de dicho núcleo de dosificación sólida a al menos una parte de envuelta de la cápsula en la que se ha introducido dicho núcleo de una forma de dosificación sólida.
- En una realización preferida de la composición de recubrimiento de la invención comprende un agente formador de película en una cantidad de entre aproximadamente 0 y aproximadamente el 40% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre aproximadamente el 35% y aproximadamente el 80% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 25% en peso, tomando como base el peso de la composición de recubrimiento.
- En una realización preferida especialmente aspecto de la invención dicha composición de recubrimiento comprende un agente formador de película en una cantidad del 20% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de aproximadamente el 60% en peso, y un deslizante en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
- En otra realización preferida especialmente aspecto de la invención dicha composición de recubrimiento comprende un agente formador de película en una cantidad de aproximadamente el 30% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de aproximadamente el 50% en peso, y un deslizante en una cantidad de aproximadamente del 20% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
- En otra realización preferida especialmente aspecto de la invención dicha composición de recubrimiento comprende un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de aproximadamente el 80% en peso, y un deslizante en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
- Entre los ejemplos de dicho agente formador de película adecuados para su incorporación en la composición de recubrimiento del primer aspecto de la presente invención están incluidos celulosa ftalato acetato, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa.
- Los agentes formadores de película preferidos para su uso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa, más preferible hidroxipropilmetilcelulosa.
- Entre los ejemplos de dicho agente potenciador de la adherencia adecuados para su incorporación a la composición de recubrimiento del primer aspecto de la presente invención se incluyen dextrosa, sorbitol, manitol, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, almidón, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y maltodextrinas.
- Los agentes que mejoran la adherencia adecuados y preferidos para su incorporación a la composición de recubrimiento del primer aspecto de la presente invención son sacarosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y maltodextrinas, más preferiblemente hidroxipropilcelulosa.
- Entre los ejemplos de dicho deslizante adecuado para su incorporación a la composición de recubrimiento del primer aspecto de la presente invención se incluyen polietilenglicol, polipropilenglicol, trietilcitrate, mono-, di- o triacetatos de glicerol y 1,2-propilenglicol.
- Un deslizante adecuado preferido para su incorporación a la composición de recubrimiento del primer aspecto de la presente invención es el polietilenglicol.
- Normalmente, la composición de recubrimiento de acuerdo con el primer aspecto tiene un punto de gelificación de aproximadamente 40° C o más, es decir, próximo a la temperatura de transición.
- La forma de dosificación sólida recubierta con una composición de recubrimiento de la presente invención normalmente es un comprimido oblongo o comprimido que se ha de recubrir con la composición de recubrimiento de la presente invención.
- De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de formas de dosificación sólidas como se define anteriormente.
- Normalmente, dicha forma de dosificación sólida es un comprimido oblongo o un comprimido, preferiblemente un comprimido oblongo.
- En una realización de la presente invención después de recubrir uno o más comprimidos oblongos con dicha composición de recubrimiento, se pueden introducir en al menos una parte de la cápsula para obtener cápsulas.
- La envuelta de cápsula en la que el comprimido oblongo va a ser incluido comprende preferiblemente dos mitades de envuelta, una parte de cuerpo y una parte de tapa. También son posibles otras envueltas de cápsula que

comprenden más de dos partes. En una realización preferida las envueltas de cápsula que se usan pueden ser las descritas en el documento EP-A-0 891 180.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los comprimidos oblongos recubiertos con la composición de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, muestran una adherencia superior a las partes de la envuelta de cápsula en la que se han introducido.

Especialmente, los resultados experimentales muestran que las cápsulas rellenas con comprimidos oblongos recubiertos con la composición de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, son resistentes a la manipulación de manera tal que los comprimidos oblongos muestran una adherencia superior a las partes de la envuelta de cápsula y una resistencia adhesiva mejor que la de las cápsulas de la técnica anterior, tal como se describe en el documento EP-A-0 891 180. Esto se demuestra también a continuación en la parte experimental de la presente memoria descriptiva.

Se intentó separar las partes de las envueltas de cápsulas de las cápsulas preparadas usando comprimidos oblongos recubiertos de acuerdo con la presente invención y se descubrió que un porcentaje muy alto de partes de envueltas se rompen y que no es posible separar las envueltas de cápsulas sin deteriorar las envueltas de cápsulas.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de una composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre 0 y aproximadamente el 85% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso, tomando como base el peso de la composición de recubrimiento, para su aplicación a una forma de dosificación sólida para mejorar la adherencia de dichas formas de dosificación sólidas a las envueltas de cápsulas.

Además, se ha descubierto que la introducción de comprimidos oblongos en un alimentador vibratorio para usarlo en un procedimiento de fabricación de cápsulas (típicamente la velocidad de avance de los comprimidos oblongos en una placa vibratoria está en un intervalo de entre 1 y 7 cm/s) se mejora mucho usando comprimidos oblongos recubiertos con la composición de recubrimiento reivindicada de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida del procedimiento de preparación de cápsulas usando comprimidos oblongos, en otra etapa, los comprimidos oblongos recubiertos con la composición de recubrimiento reivindicada de acuerdo con la presente invención se introducen en las partes de la envuelta de cápsulas y, seguidamente, las partes de las envueltas de cápsulas combinadas se tratan por contracción en frío para obtener cápsulas.

Como procedimiento preferido se puede usar el procedimiento de fabricación de cápsulas descrito en el documento EP-A-0 891 190.

Para ilustrar adicionalmente la presente invención, se presentan los siguientes ejemplos ilustrativos:

**Ejemplo 1**

En un primer ejemplo, se recubrieron núcleos de comprimido oblongo placebo Capsugel 707 con diferentes composiciones de recubrimiento que tenían una composición como la mostrada en la Tabla 1 siguiente para obtener comprimidos oblongos recubiertos. Estos comprimidos oblongos recubiertos fueron sometidos a una introducción en un alimentador vibratorio (velocidad de avance de los comprimidos oblongos en una placa vibratoria: 1 a 7 cm/s). Se comprobó visualmente el comportamiento de estos comprimidos oblongos recubiertos, y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

**Tabla 1**

Mezcla (proporción, partes en peso)	Alimentador vibratorio
HPMC/PVP 50/50	Bueno
HPMC/HPC 40/60	Bueno
HPC/PEG 80/20	Medio
HPMC/HPC/PEG 20/60/20	Medio
HPMC/HPC/PEG 30/50/20	Medio

(Continuación)	
HPMC/ HPC/PEG 40/40/20	Muy bueno
Abreviaturas usadas: HPMC = hidroxipropil metilcelulosa PVP = polivinil pirrolidona HPC = hidroxipropilcelulosa PEG = polietilenglicol 6000	

**Ejemplo 2**

Resultados de adherencia después de almacenamiento en estabilidad

5 En este ejemplo, siguiendo un procedimiento convencional, se fabricaron muestras de cápsulas de gel de ajuste por presión hechas con un recubrimiento de HPMC convencional (muestra 1) y realizadas con una composición de recubrimiento de acuerdo con la presente invención (muestra 2).

Muestra 1				
Núcleos	Placebo de Capsugel 707*			
Cuerpos de Envueltas	Blanco opaco			
Tapas de Envueltas	Verde opaco			
3 meses	Defectos	Separación	Aspecto	Cantidad
40° C / 75% HR	0	0	OK	150

\* recubierto con HPMC

Muestra 2				
Núcleos	Placebo de Capsugel 708**			
Cuerpos de Envueltas	Blanco opaco			
Tapas de Envueltas	Verde opaco			
3 meses	Defectos	Separación	Aspecto	Cantidad
40° C / 75% HR	0	0	OK	150

\*\* recubierto con una mezcla de HPMC / HPC / PEG (40/40/20)

10 Posteriormente estas muestras se almacenaron durante 3 meses en condiciones ambientales y a 40°C 75% de HR, y se midieron la adherencia y la disgregación.

**Conclusiones:**

- En ambas muestras la adherencia es estable en condiciones ambientales
  - A 40°C /75% de HR la adherencia disminuye en las muestras realizadas en HPMC mientras que permanece estable en las muestras realizadas con la nueva mezcla de recubrimiento.
- 15 ◦ La disgregación es equivalente en todas las muestras y se ajusta a las especificaciones.

1. Resultados de adherencia

Muestra 1		Separación (N)	Estándar	Nº. de rotos
T = 24 h	Condiciones Amb.	22,5	2,5	0%
T = 6 días	Condiciones Amb.	22,7	4,1	0%

(CONT)				
T = 6 semanas	Condiciones Amb.	21,1	2,9	0%
T = 2 meses	Condiciones Amb.	21,4	3,3	0%
T = 3 meses	Condiciones Amb.	22,6	4,2	0%
T = 3 meses	40° C / 75% de HR	8,4	3,0	0%

Muestra 2		Separación (N)	Estándar	Nº. de rotos
T = 24 h	Condiciones Amb.	29,13	5,0	80%
T = 6 días	Condiciones Amb.	30,1	4,2	100%
T = 6 semanas	Condiciones Amb.	33,2	4,8	90%
T = 2 meses	Condiciones Amb.	32,0	5,2	74%
T = 3 meses	Condiciones Amb.	28,5	3,1	100%
T = 3 meses	40° C / 75% de HR	27,2	3,7	100%

2. Resultados de disgregación

Muestra 1		T. de disgregación	Estándar
T = 0	Condiciones Amb.	4 min 38 s	37 s
T = 3 meses	40° C / 75% de HR	5 min 06 s	19 s

Muestra 2		T. de Disgregación	Estándar
T = 0	Condiciones Amb.	3 min 41 s	29 s
T = 3 meses	40° C / 75% de HR	3 min 49 s	40 s

**REIVINDICACIONES**

1. Una cápsula resistente a la manipulación que comprende, al menos una parte de la envuelta de la cápsula y que encierra un núcleo de forma de dosificación sólida, estando dicho núcleo recubierto con una composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre 0 y el 85% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 50% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición de recubrimiento comprende un agente formador de película en una cantidad de entre el 0% y el 40% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 35% y el 80% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 25% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
3. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición de recubrimiento comprende un agente formador de película en una cantidad de entre el 20 y el 40% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 35 y el 60% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 20 y el 25% en peso en base el peso de la composición de recubrimiento.
4. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho agente formador de película se selecciona entre metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa.
5. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho agente formador de película es hidroxipropil metilcelulosa.
6. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho agente potenciador de la adherencia se selecciona entre dextrosa, sorbitol, manitol, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, almidón, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y maltodextrinas
7. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho agente potenciador de la adherencia es hidroxipropilcelulosa.
8. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho deslizante se selecciona entre polietilenglicol, propilenglicol, trietilcitrate, mono-, di- o triacetatos de glicerol y 1,2-polienglicol.
9. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho deslizante es polietilenglicol.
10. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente formador de película es hidroxipropilmetilcelulosa, dicho agente potenciador de la adherencia es hidroxipropilcelulosa y dicho deslizante es polietilenglicol.
11. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el agente formador de película es hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad del 40% en peso, el agente potenciador de la adherencia es hidroxipropilcelulosa en una cantidad del 40% en peso, y el deslizante es polietilenglicol en una cantidad del 20% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento.
12. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 11, en la que dicho núcleo de una forma de dosificación sólida es un comprimido oblongo.
13. Un procedimiento de preparación de una cápsula resistente a la manipulación que comprende recubrir un núcleo de una forma de dosificación sólida con una composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre el 0% y el 85% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 50% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento, que comprende además las etapas de introducir la forma de dosificación sólida recubierta con la composición de recubrimiento en partes de una envuelta de cápsula y tratar las partes combinadas de la envuelta de cápsula para obtener cápsulas.
14. El uso de la composición de recubrimiento que comprende un agente formador de película en una cantidad de entre un 0% y un 85% en peso, un agente potenciador de la adherencia en una cantidad de entre el 10% y el 90% en peso, y un deslizante en una cantidad de entre el 5% y el 50% en peso, en base el peso de la composición de recubrimiento, para su aplicación un núcleo de una forma de dosificación sólida con el fin de mejorar la adherencia de dicho núcleo de una forma de dosificación sólida a al menos una parte de envuelta de la cápsula en la que se ha rellenado dicho núcleo de una forma de dosificación sólida.