



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 893**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02253341 .8**

96 Fecha de presentación : **14.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1260218**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.11.2002**

54 Título: **Composiciones de recubrimiento por inmersión que contienen almidón o dextrina.**

30 Prioridad: **15.05.2001 US 291127 P**  
**28.09.2001 US 325726 P**  
**12.04.2002 US 122999**  
**15.04.2002 US 122531**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.11.2011**

73 Titular/es: **McNeil-PPC, Inc.**  
**Grandview Road**  
**Skillman, New Jersey 08558-9418, US**

72 Inventor/es: **Gulian, Cynthia;**  
**Gowan, Walter G., Jr.;**  
**Szymczak, Christopher;**  
**Papalini, Michele;**  
**Chen, Jen-Chi y**  
**Bunick, Frank J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 893 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

Composiciones de recubrimiento por inmersión que contienen almidón o dextrina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevas formas de dosificación farmacéuticas que comprenden composiciones hidrosolubles libres de gelatina para recubrir por inmersión sustratos tales como comprimidos y cápsulas, y a procedimientos para producir tales formas de dosificación. La presente invención se refiere además a un procedimiento para incrementar positivamente el aumento de peso de una cubierta filmógena libre de gelatina hidrosoluble sobre un comprimido o comprimido oblongo recubierto por inmersión.

**Antecedentes de la invención**

10 Durante la mayor parte del siglo XX, las cápsulas de gelatina dura eran formas de dosificación populares para la prescripción de fármacos sin receta médica. La capacidad para combinar mitades de cápsulas de diferentes colores proporcionó a los fabricantes el único medio para distinguir los diversos productos farmacéuticos. Muchos pacientes preferían las cápsulas a los comprimidos, pues les resultaban más fáciles de tragar. Esta preferencia de los consumidores condujo a los fabricantes farmacéuticos a comercializar ciertos productos en forma de cápsula incluso cuando también estaban disponibles en forma de comprimido.

15 En general, las cápsulas vacías de gelatina dura se fabrican con un equipo automático. Este equipo emplea hileras de pasadores de acero inoxidable montados sobre barras o placas que son sumergidos en una solución de gelatina mantenida a una temperatura y una fluidez uniformes. Luego se retiran los pasadores de la solución de gelatina, se hacen girar y después se insertan en hornos de secado a través de los cuales se aplica una fuerte corriente de aire filtrado con una humedad controlada. Así, durante el secado, se forma una mitad de cápsula cruda sobre cada pasador. Luego se retira cada mitad de cápsula, se recorta hasta una longitud uniforme, se llena y se une a una mitad apropiada.

20 Una alternativa a los productos en forma de cápsula son los comprimidos oblongos, que son comprimidos sólidos alargados que habitualmente se recubren de diversos polímeros, tales como éteres de celulosa para mejorar la estética, la estabilidad y facilitar su tragado. Comúnmente, tales polímeros se aplican a los comprimidos bien desde una disolución en disolventes orgánicos o una dispersión acuosa mediante pulverización. Sin embargo, tales comprimidos recubiertos por pulverización carecen de la superficie brillante y el aspecto atractivo de las cápsulas de gelatina dura. Además, resulta comercialmente inviable recubrir por pulverización un comprimido con una cubierta de diferente color a cada lado.

30 Otra alternativa a los productos en forma de cápsula son las cápsulas de gelatina, que son formas de dosificación preferidas por los consumidores de un aspecto atractivo y brillante, que se preparan mediante la inmersión de cada mitad de un comprimido alargado en dos soluciones de gelatina de color diferente. Véanse las patentes estadounidenses n.º 4.820.524; 5.538.125; 5.685.589; 5.770.225; 5.198.227 y 5.296.233, todas ellas incorporadas por referencia en la presente memoria. Una forma de dosificación similar, comercialmente disponible como comprimidos Geltab, se prepara mediante la inmersión de cada mitad de un comprimido redondo convexo en soluciones de gelatina de diferente color, según lo descrito en las patentes estadounidenses n.º 5.228.916; US 5.436.026 y US 5.679.406, todas ellas incorporadas por referencia en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, tales cápsulas de gelatina y comprimidos Geltab se deben incluir en el término más general de "comprimidos".

40 Sin embargo, el uso de la gelatina como material de recubrimiento farmacéutico presenta ciertas desventajas y restricciones, incluyendo la posibilidad de disminuir la velocidad de disolución tras un almacenamiento prolongado debido al entrecruzamiento de la gelatina, la posibilidad de la contaminación microbiana de la solución de gelatina durante el procesamiento y los tiempos de procesamiento largos debidos a las necesidades de un secado prolongado. Además, los costes energéticos vinculados a las cubiertas de gelatina tienden a ser altos, pues el material de gelatina se aplica comúnmente a los sustratos a una temperatura elevada de al menos aproximadamente 40°C para mantener la fluidez de la gelatina, mientras que los sustratos se mantienen a aproximadamente 50°C para minimizar el crecimiento microbiano.

50 Se han hecho diversos intentos por producir cápsulas de cubierta dura libres de gelatina. Por ejemplo, el documento WO 00/18835 revela la combinación de éteres de almidón o almidón oxidado e hidrocoloides para su uso en la preparación de cubiertas de cápsulas duras mediante el procesamiento de moldeo por inmersión convencional. Véase también la patente estadounidense n.º 4.001211 (cápsulas preparadas mediante el recubrimiento por inmersión en pasadores con composiciones de éter de metilcelulosa termogelificada). En cualquiera caso, debido a problemas relativos a la manipulación, las cápsulas de gelatina dura ya no son un sistema de administración preferido para las composiciones farmacéuticas, los complementos dietéticos y otros de tales productos que no

5 requieren receta médica. Además, las propiedades de una composición ideal en la que se van a sumergir pasadores de acero y luego secar para formar cubiertas de cápsula duras sobre los mismos no son necesariamente similares a las que se necesitan para sumergir comprimidos con el fin de formar una cubierta sobre los mismos. Por ejemplo, las propiedades físicas relevantes, tales como la viscosidad, el aumento de peso, el espesor de la película, la resistencia a la tracción, la elasticidad y el contenido de humedad diferirán entre las composiciones destinadas a la formación de una cápsula dura y las destinadas a recubrir comprimidos. Véase, p.ej., la patente estadounidense n.º 1,787.777 (las temperaturas óptimas del sustrato y de la solución de recubrimiento, los tiempos de residencia en la solución y las condiciones de secado difieren).

10 El documento WO 9830341 revela una composición de recubrimiento mediante una película seca para formar una suspensión de recubrimiento para recubrir con películas complementos nutritivos, comprimidos farmacéuticos y similares, que comprenden una dextrina y un agente antiadherente.

15 El documento US 3751277 revela una composición para recubrir comprimidos y otras formas de dosificación individuales que comprenden un azúcar, cereales hidrolizados sólidos, almidón, polietilenglicol sólido y un compuesto orgánico de polihidroxilo líquido. La composición se puede emplear para recubrir comprimidos aplicando soluciones acuosas de la misma a los comprimidos y secando el disolvente.

20 Una desventaja vinculada a la inmersión de comprimidos o cápsulas en un sistema de recubrimiento sin gelatina es que las cubiertas resultantes habitualmente carecen de la resistencia a la tracción, la plasticidad y el espesor adecuados. Además, la inclusión de plastificantes en tales sistemas de recubrimiento sin gelatina frecuentemente da como resultado comprimidos que tienen cubiertas blandas y pegajosas, sin la dureza suficiente para mantener su forma y uniformidad al ser manipuladas. Además, muchas composiciones que no son de gelatina no se adhieren al sustrato de comprimido en una cantidad suficiente para cubrir uniformemente el comprimido tras una sola inmersión. Es más, muchas composiciones que no son de gelatina carecen de las propiedades reológicas suficientes para mantener una dispersión uniforme del color durante el procedimiento de inmersión y secado. Se han hecho intentos por mejorar las propiedades reológicas de estas composiciones, por ejemplo, mediante el aumento de su contenido de sólidos para aumentar la viscosidad. Sin embargo, tales composiciones, con frecuencia, producían desventajosamente cubiertas de características estéticas no deseadas, tales como rugosidad, menor brillo y un espesor de la cubierta no uniforme.

30 Se desea encontrar un material de recubrimiento por inmersión que no sólo produzca una forma de dosificación preferida por el consumidor de un aspecto atractivo, lustroso y muy brillante similar al de las formas recubiertas de gelatina, sino que carezca de las limitaciones que presenta la gelatina, particularmente, de las indicadas con anterioridad.

### **Resumen de la invención**

35 La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y una capa de recubrimiento recubierta por inmersión; capa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, caracterizada porque dicha capa de recubrimiento está compuesta, en base al peso seco total de la capa de recubrimiento:

- a) del 40 por ciento al 60 por ciento de un material filmógeno seleccionado del grupo que consiste en un almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, un derivado de almidón de maíz céreo, un derivado de dextrina de tapioca y sus mezclas;
- 40 b) del 5 por ciento al 25 por ciento de un espesante seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, fructosa y sus mezclas; y
- c) del 15 por ciento al 30 por ciento de plastificante,

en la que la capa de recubrimiento posee un brillo superficial de al menos 150.

45 La presente invención proporciona además una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y una capa de recubrimiento recubierta por inmersión; capa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, caracterizada porque dicha capa de recubrimiento está compuesta, en base al peso seco total de la capa de recubrimiento:

- a) del 25 por ciento al 80 por ciento de material filmógeno de almidón de hidroxipropilo;
- 50 b) del 0,10 por ciento al 33 por ciento de un espesante seleccionado del grupo que consiste en carragenina kappa, carragenina iota, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante, y derivados y mezclas de los mismos; y

c) del 11 por ciento al 60 por ciento de plastificante,

en la que la capa de recubrimiento posee un brillo superficial de al menos 150 y tiene un espesor de 40 micrómetros a 400 micrómetros.

La presente invención proporciona además un medicamento de tipo cápsula simulada que comprende:

- 5 a. un núcleo que tiene un primer y un segundo lado,
- b. una primera capa de recubrimiento que tiene un primer color proporcionado sobre dicho primer lado de dicho núcleo;
- c. una segunda capa de recubrimiento que tiene un segundo color sobre dicho segundo lado de dicho núcleo, siendo dicho primer color diferente de dicho segundo color;
- 10 caracterizado porque al menos una de dicha primera capa de recubrimiento y segunda capa de recubrimiento es la capa de recubrimiento según lo descrito en la presente memoria.
- La presente invención proporciona además un procedimiento para fabricar comprimidos recubiertos de una dispersión acuosa que comprenden la capa de recubrimiento según lo descrito en la presente memoria que comprende recubrir por inmersión comprimidos en la dispersión acuosa.
- 15 Los inventores han descubierto que cuando se recubre una forma de dosificación según lo descrito en la presente memoria, el resultado es una forma de dosificación preferida por los consumidores de aspecto atractivo, lustroso y de mucho brillo similar al de una forma recubierta de gelatina, pero que carece de las restricciones vinculadas a la gelatina, particularmente, de aquellas indicadas anteriormente. Los inventores también han descubierto que cuando se usa tal composición en un recubrimiento por inmersión, ésta no inhibe la disolución del agente activo recubierto con la misma. Además, los inventores han descubierto que la uniformidad cromática de las formas de dosificación recubiertas con tales composiciones se mejora tras la adición de un potenciador del aumento de peso de las mismas.
- 20

#### **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en la presente memoria, "cápsulas" se refiere a compartimentos de cubierta dura que encierran un ingrediente dosificable. El término "comprimidos", como se usa en la presente memoria, se refiere a formas de dosificación sólidas comprimidas o moldeadas de cualquier forma y tamaño. La expresión "comprimidos oblongos", como se usa en la presente memoria, se refiere a comprimidos sólidos de forma alargada. La expresión "cápsulas de gelatina" se refiere a comprimidos oblongos sólidos que tienen una cubierta gelatinosa brillante y la expresión "comprimidos Geltab" se refiere a comprimidos sólidos que tienen los lados planos, las caras opuestas convexas y una cubierta gelatinosa brillante. El término "dureza", como se usa en la presente memoria en conexión con películas o cubiertas indica la resistencia de la película/cubierta a la deformación tras un impacto. El término "hidrosoluble", como se usa en la presente memoria en conexión con materiales no poliméricos, significará de moderadamente soluble a muy soluble, i.e., no se necesitan más de 100 partes de agua para disolver 1 parte de soluto hidrosoluble no polimérico. Véase Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," páginas 208 – 209 (2000). El término "hidrosoluble", como se usa en la presente memoria en conexión con materiales poliméricos, significará que el polímero se hincha en agua y se puede dispersar a nivel molecular para formar una "solución" coloidal o dispersión homogénea. La expresión "brillo superficial", como se usa en la presente memoria, se referirá a la cantidad de reflectancia de la luz medida a un ángulo de incidencia de 60 grados usando el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7 en la presente memoria.

25

30

35

La dimeticona es un material farmacéutico ampliamente conocido que consiste en polímeros de siloxano lineales que contienen unidades de repetición de fórmula  $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{SiO}_n\text{-}$  estabilizadas con unidades de bloqueo terminales de trimetilsiloxilo de fórmula  $\text{[(CH}_3\text{)}_3\text{SiO-]}$ . La simeticona es la mezcla de dimeticona y dióxido de silicio. A efectos de la presente invención, se pueden usar los dos materiales indistintamente.

40

La composición para su uso en la presente invención puede comprender, consistir en y/o consistir esencialmente en un material filmógeno, tal como almidón de hidroxipropilo; un espesante seleccionado entre carragenina kappa o iota, maltodextrina, goma gellan, agar, almidones gelificantes, y derivados y mezclas de los mismos; y un plastificante. Como se usa en la presente memoria, "sustancialmente libre de gelatina" significará menos del 1 por ciento, p.ej., menos del 0,5 por ciento de gelatina en la composición y "sustancialmente libre de espesantes" significará menos del 1 por ciento, p.ej., menos del 0,01 por ciento de espesantes en la composición.

45

Los filmógenos adecuados para su uso en la composición filmógena de la presente invención son almidón hidroxipropílico, almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, un derivado de almidón de maíz céreo, un derivado de dextrina de tapioca y sus mezclas. Como se usa en la presente memoria, HPMC es compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa que puede ser "HPMC 2910", que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución

50

de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0,23, y que contiene, en base al peso total del compuesto, del 29% al 30% de grupos metoxilo y del 7% al 12% de grupos hidroxipropilo. La HPMC 2910 se encuentra comercialmente disponible en Dow Chemical Company con el nombre comercial "Methocel E". "Methocel E5", que es una calidad de HPMC-2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de 4 a 6 mPa.s a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada con un viscosímetro Ubbelohde. De igual manera, "Methocel E6", que es otra calidad de HPMC-2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de 5 a 7 mPa.s a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada con un viscosímetro Ubbelohde. "Methocel E15", que es otra calidad de HPMC 2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15 mPa.s a 20°C en una solución acuosa determinada con un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa en la presente memoria, "grado de sustitución" significará número medio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa y "sustitución molar de hidroxipropilo" significará el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidroglucosa.

Como se usa en la presente memoria, "almidones modificados" incluye almidones que han sido modificados mediante el entrecruzamiento y/u otra modificación química para mejorar su estabilidad u optimizar su rendimiento, o modificados físicamente para mejorar las propiedades de solubilidad u optimizar el rendimiento. Los ejemplos de almidones químicamente modificados son conocidos en la técnica e incluyen, comúnmente, aquellos almidones que han sido tratados químicamente para producir una sustitución de algunos de sus grupos hidroxilo bien por grupos éster o éter. "Entrecruzamiento", como se usa en la presente memoria, se puede dar en almidones modificados cuando hay dos grupos hidroxilo de moléculas de almidón vecinas ligados químicamente. Como se usa en la presente memoria, "almidones pre-gelatinizados" se refiere a almidones físicamente modificados que han sido prehumedecidos y luego secados para aumentar su solubilidad en agua fría. Hay almidones modificados adecuados comercialmente disponibles en varios proveedores, tales como, por ejemplo, A.E. Staley Manufacturing Company y National Starch & Chemical Company.

Un almidón modificado con un material filmógeno adecuado incluye los almidones derivados de maíz céreo pre-gelatinizados que se encuentran comercialmente disponibles en National Starch & Chemical Company con los nombres comerciales "Purity Gum" y "FilmSet", y derivados, copolímeros y mezclas de los mismos. Tales almidones de maíz céreo contienen comúnmente, en base al peso total del almidón, del 0 por ciento al 18 por ciento de amilasa y del 100 por ciento al 88 por ciento de amilopeptina.

Otro almidón modificado por un material filmógeno adecuado incluye los almidones hidroxipropilados, en los que algunos de los grupos hidroxilo del almidón han sido eterificados con grupos hidroxipropilo, habitualmente, mediante el tratamiento con óxido de propileno. Un ejemplo de un almidón de hidroxipropilo adecuado que posee propiedades filmógenas se encuentra disponible en Grain Processing Company con el nombre comercial "Pure-Cote B790".

Las dextrinas de tapioca filmógenas adecuadas incluyen aquellas disponibles en National Starch & Chemical Company con el nombre comercial "Crystal Gum" o "K-4484" y sus derivados, tales como almidón alimentario modificado derivado de tapioca, que está disponible en National Starch and Chemical con el nombre comercial "Purity Gum 40", y los copolímeros y mezclas de los mismos.

Los espesantes adecuados son agar, carragenina kappa, carragenina iota, goma gellan, maltodextrina y almidones gelificantes, tales como almidones de ácidos hidrolizados, y derivados y mezclas de los mismos. Otros espesantes adecuados incluyen sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina y sus combinaciones.

"Almidón de ácido hidrolizado", como se usa en la presente memoria, es un tipo de almidón modificado que procede de tratar una suspensión de almidón con ácido diluido a una temperatura por debajo del punto de gelatinización del almidón. Durante la hidrólisis del ácido, se mantiene la forma granular del almidón en la suspensión de almidón y se finaliza la reacción de hidrólisis mediante la neutralización, la filtración y el secado una vez alcanzado el grado deseado de hidrólisis. Como resultado de ello, se reduce el tamaño molecular medio de los polímeros de almidón. Los almidones de ácido hidrolizado (también conocidos como "almidones de ebullición finos") tienden a tener una viscosidad cuando se calientan mucho menor que el mismo almidón nativo, así como una gran tendencia a gelificarse cuando se enfrían.

Los "almidones gelificantes", como se usan en la presente memoria, incluyen aquellos almidones que, cuando se combinan con agua y se calientan hasta una temperatura suficiente para formar una solución, forman un gel tras el enfriamiento a una temperatura por debajo del punto de gelificación del almidón. Los ejemplos de almidones gelificantes incluyen, pero no se limitan a, almidones de ácido hidrolizado, tales como los disponibles en Grain Processing Corporation con el nombre comercial "Pure-Set B950"; fosfato de hidroxipropildialmidón, tales como los disponibles en Grain Processing Corporation con el nombre comercial "Pure-Gel B990 y mezclas de los mismos.

Cualquier plastificante conocido en la técnica farmacéutica es adecuado para su uso en la presente invención, y puede incluir, pero no limitarse a, polietilenglicol; glicerina; alcoholes de azúcar; citrato de trietilo; citrato de tributilo; sebecato de dibutilo; aceites vegetales, tales como aceite de ricino; tensioactivos, tales como polisorbatos,

- 5 laurilsulfatos de sodio y dioctilsulfosuccinatos de sodio; propilenglicol; monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales y sus mezclas. Los alcoholes de azúcar adecuados incluyen sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, eritritol, lactitol y sus mezclas. En soluciones que contienen un material filmógeno de éter de celulosa, puede estar presente un plastificante opcional en una cantidad, en base al peso total de la solución, del aproximadamente 0 por ciento al aproximadamente 40 por ciento.
- En una realización, la composición filmógena para recubrir por inmersión los sustratos puede estar sustancialmente libre de gelatina, i.e., contener, p.ej., menos del aproximadamente 1% o menos del aproximadamente 0,01% de gelatina.
- 10 En otra realización, la composición filmógena para recubrir por inmersión los sustratos puede estar sustancialmente libre de materiales de procedencia bovina, i.e., contener, p.ej., menos del aproximadamente 1% o menos del aproximadamente 0,01% de materiales de procedencia bovina.
- En realizaciones en las que se usa un material filmógeno de éter de celulosa en la composición, la composición filmógena para recubrir por inmersión los sustratos puede estar sustancialmente libre de hidrocoloides, i.e., contener, p.ej., menos del aproximadamente 1% o menos del aproximadamente 0,01% de hidrocoloides.
- 15 En una realización, la composición filmógena para recubrir por inmersión sustratos contiene, en base al peso total de los sólidos secos de la composición, del 40 por ciento al 60 por ciento, p.ej., del 50 por ciento al 55 por ciento, de un almidón modificado, p.ej., un almidón de maíz céreo, una dextrina de tapioca y/o mezclas y derivados de los mismos; del 15 por ciento al 30 por ciento, p. ej. del 20 por ciento al 25 por ciento de un plastificante, p. ej. glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de ricino y sus mezclas; y del 5 por ciento al 25 por ciento, p. ej. del 10 por
- 20 ciento al 20 por ciento de un espesante, p. ej. sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa y sus mezclas.
- En otra realización, la composición filmógena para recubrir por inmersión sustratos contiene, en base al peso total de los sólidos secos de la composición, del 25 por ciento al 80 por ciento, p.ej., del 50 al 75 por ciento, de un material filmógeno, tal como almidón modificado, p.ej., un almidón de hidroxipropilo; del 0,10 por ciento al 33 por ciento, p.ej., del 0,15 por ciento al 1 por ciento, o del 10 por ciento al 25 por ciento de un agente espesante; y del 11 por ciento al
- 25 60 por ciento, p.ej., del 20 por ciento al 40 por ciento de un plastificante.
- En una realización en la que el material filmógeno es un almidón modificado químicamente, el espesante se puede seleccionar del grupo que consiste en carragenina kappa o iota, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante, y derivados y mezclas de los mismos.
- 30 En una realización en la que el material filmógeno es un almidón modificado químicamente, el plastificante se puede seleccionar del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes de azúcar, y derivados y mezclas de los mismos.
- Las composiciones filmógenas para su uso en la presente invención están, comúnmente, en forma de dispersión para facilitar el recubrimiento por inmersión de los sustratos en la misma. Tales dispersiones contienen un disolvente
- 35 en una cantidad, en base al peso total de la dispersión, del 30 por ciento al 97 por ciento, por ejemplo, del 80 por ciento al 92 por ciento o del 40 por ciento al 75 por ciento. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes orgánicos, tales como cloruro de metileno, acetona y similares; y sus mezclas. En una realización, el disolvente es agua. La dispersión filmógena resultante posee comúnmente un nivel de sólidos, en base al peso total de la dispersión filmógena, del 3 por ciento al
- 40 70 por ciento, por ejemplo, del 8 por ciento al 20 por ciento o del 25 por ciento al 60 por ciento.
- En otra realización, la composición filmógena para recubrir por inmersión sustratos contiene, en base al peso húmedo total de la composición en forma de dispersión de inmersión, del 20 por ciento al 35 por ciento, p.ej., del 25 al 30 por ciento, de un material filmógeno, tal como almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca y/o derivados y mezclas de los mismos; del 5 por ciento al 20 por ciento, p.ej., del 10 por ciento al 15 por ciento de un plastificante,
- 45 tal como glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de ricino y sus mezclas; y del por 5 ciento al 15 por ciento de un espesante seleccionado entre sacarosa, fructosa, dextrosa, maltodextrina, polidextrosa y sus mezclas.
- En otra realización más, la composición filmógena para recubrir por inmersión sustratos contiene, en base al peso húmedo total de la composición en forma de dispersión de inmersión, del 15 por ciento al 30 por ciento, p.ej., del 20 al 25 por ciento, de un material filmógeno, tal como almidón modificado químicamente, p.ej., almidón de hidroxipropilo; del 0,05 por ciento al 10 por ciento, p.ej., del 0,15 por ciento al 7 por ciento de un agente espesante; y del 5 por ciento al 20 por ciento, p.ej., del 8 por ciento al 12 por ciento de un plastificante.
- 50 Opcionalmente, la composición para la inmersión puede comprender además otros ingredientes tales como, en base al peso total de la solución de inmersión, del 0 por ciento al 2 por ciento de conservantes, tales como metilparabeno y propilparabeno, del 0 por ciento al 14 por ciento de agentes opacificantes, tales como dióxido de titanio y/o del 0

por ciento al 14 por ciento de colorantes. Véase "Remington's Practice of Pharmacy", Martin y Cook, XVII ed., pp. 1625 – 30.

5 En la presente invención, se puede usar cualquier agente colorante adecuado para su uso en las aplicaciones farmacéuticas, y puede incluir, pero sin limitarse a, colorantes azoicos, colorantes de quinofalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales y sus mezclas. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, azul patentado V, verde ácido brillante BS, rojo 2G, azorrubina, punzo 4R, amaranto, rojo 33 D&C, rojo 22 D+C, rojo 26 D+C, rojo 28 D+C, amarillo 10 D+C, amarillo 5 FD+C, amarillo 6 FD+C, rojo 3 FD+C, rojo 40 FD+C, azul 1 FD+C, azul 2 FD+C, verde 3 FD+C, negro brillante BN, negro de carbón, negro de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antihocianinas, turmérico, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina y sus mezclas.

En una realización, se puede recubrir por inmersión cada lado del comprimido o de la cápsula de un color diferente para proporcionar un aspecto característico de la especialidad del producto. Véase la patente estadounidense n.º 4.820.524.

15 En una realización, la forma de dosificación farmacéutica está compuesta de a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; b) una primera capa de recubrimiento opcional compuesta de una subcubierta que cubre sustancialmente el núcleo; y c) una segunda capa de recubrimiento sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento, segunda capa de recubrimiento que está compuesta de la composición de recubrimiento por inmersión de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, "que cubre sustancialmente" significará que al menos el 95 por ciento de la superficie del núcleo está cubierto por la subcubierta.

20 En una realización alternativa, un primer ingrediente activo puede estar contenido en la primera capa de recubrimiento, y el núcleo puede contener un segundo ingrediente activo y/o una cantidad adicional del primer ingrediente activo. En otra realización más, el ingrediente activo puede estar contenido en la primera capa de recubrimiento, y el núcleo puede estar sustancialmente libre, i.e., tener menos del 1 por ciento, p.ej., menos del 0,1 por ciento de ingrediente activo.

25 El uso de subcubiertas es ampliamente conocido en la técnica y se revela, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 3.185.626. Como la subcubierta según la presente invención, se puede usar cualquier composición adecuada para recubrir con una película un comprimido. Los ejemplos de subcubiertas adecuadas se revelan en las patentes estadounidenses n.º 4.683.256; 4.543.370; 4.643.894; 4.828.841; 4.725.441; 4.802.924; 30 5.630.871 y 6.274.162. Otras subcubiertas adecuadas incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos, tales como goma xantana, almidón y maltodextrina; plastificantes que incluyen, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, dibutilsebecato, trietilcitrate; aceites vegetales, tales como aceite de ricino; tensioactivos, tales como polisorbato-80, laurilsulfato de sodio y dioctilsulfosuccinato de sodio; polícarbohidratos, pigmentos y opacificantes.

35 En una realización, la subcubierta puede estar compuesta, en base al peso total de la subcubierta, del 2 por ciento al 8 por ciento, p.ej., del 4 por ciento al 6 por ciento de un éter de celulosa hidrosoluble y del 0,1 por ciento al 1 por ciento de aceite de ricino, según lo revelado detalladamente en la patente estadounidense n.º 5.658.589. En otra realización, la subcubierta puede estar compuesta, en base al peso total de la subcubierta, del 20 por ciento al 50 por ciento, p.ej., del 25 por ciento al 40 por ciento de HPMC; del 45 por ciento al 75 por ciento, p.ej., del 50 por ciento al 40 70 por ciento de maltodextrina; y del 1 por ciento al 10 por ciento, p.ej., del 5 por ciento al 10 por ciento de PEG 400.

La subcubierta seca está presente, comúnmente, en una cantidad, en base al peso seco del núcleo, del 0 por ciento al 5 por ciento. La capa de recubrimiento por inmersión seca está presente, comúnmente, en una cantidad, en base al peso seco del núcleo y la subcubierta opcional, del 1,5 por ciento al 10 por ciento.

45 El espesor medio de la capa de recubrimiento por inmersión seca es, por lo común, de 40 a 400 micrómetros. Sin embargo, el experto en la técnica sabrá fácilmente sin la necesidad de una experimentación que es posible variar el espesor del recubrimiento por inmersión para proporcionar una forma de dosificación más suave y fácil de tragar o para alcanzar un perfil de disolución deseado. Además, el espesor de las cubiertas de película sumergidas puede variar en sus diferentes ubicaciones sobre el sustrato en función de su forma. Por ejemplo, el espesor de la cubierta en un borde o esquina de un sustrato puede ser de tanto como del 50 por ciento al 70 por ciento menor que el 50 50 espesor de la cubierta situada en el centro de una cara principal del sustrato. Es posible minimizar esta diferencia, por ejemplo, mediante el uso de una subcubierta más gruesa o el uso de composiciones de inmersión que produzcan mayores aumentos de peso sobre el sustrato.

55 En realizaciones en las que se desee una cubierta por inmersión de mayor espesor, los inventores han descubierto que es posible añadir una cantidad eficaz de un potenciador del aumento de peso seleccionado del grupo que consiste en simeticona, polisorbato 80 y sus mezclas, a la composición filmógena compuesta de, que consiste en y/o

que consiste esencialmente en un material filmógeno y un espesante opcional, tal como un hidrocoloide. El potenciador del aumento de peso se usa en una cantidad suficiente para incrementar positivamente el aumento de peso de la solución de recubrimiento, p.ej., en al menos el 10 por ciento, en al menos el 20% o en al menos el 30% sobre un sustrato cuando se seca. El porcentaje del aumento de peso se determina en base a la diferencia entre el peso total del sustrato recubierto con la composición de recubrimiento, incluyendo el potenciador de aumento de peso, y el peso total de un sustrato equivalente que ha sido recubierto en condiciones de procesamiento similares con una composición de recubrimiento que no incluye una cantidad eficaz de potenciador del aumento de peso.

Una composición filmógena adecuada capaz de conseguir un mayor aumento de peso de la cubierta por inmersión de un sustrato puede contener, en base al peso seco total de la composición filmógena, del aproximadamente 40 por ciento al aproximadamente 99,9 por ciento, p.ej., del aproximadamente 95 por ciento al aproximadamente 99,5 por ciento, o del aproximadamente 40 por ciento al aproximadamente 60 por ciento de un material filmógeno; del aproximadamente 0 por ciento al aproximadamente 60 por ciento, p.ej., del aproximadamente 0 por ciento al aproximadamente 10 por ciento, o del aproximadamente 0,5 por ciento al aproximadamente 5 por ciento, o del aproximadamente 10 por ciento al aproximadamente 25 por ciento de un espesante; y del aproximadamente 0,01 por ciento al aproximadamente 0,25 por ciento, p.ej., del aproximadamente 0,03 por ciento al aproximadamente 0,15 por ciento de un potenciador del aumento de peso. Cuando las características estéticas del comprimido final son de particular interés, se recomienda no usar más del aproximadamente 0,25 por ciento de un potenciador del aumento de peso. Como se muestra anteriormente, la cantidad de espesante adecuado para su uso en la composición variará en función de, por ejemplo, el espesante seleccionado en particular y de las propiedades deseadas de la cubierta.

Las composiciones filmógenas de la presente invención se pueden preparar combinando el material filmógeno, el espesante y cualquier ingrediente opcional, tal como plastificantes, conservantes, colorantes, opacificantes, el potenciador de aumento de peso u otros ingredientes, con el disolvente, usando una mezcladora de alta cizalladura hasta hacerlas homogéneas en condiciones ambientales. En realizaciones en las que se usa un derivado de almidón de maíz céreo como material filmógeno, se puede calentar la mezcla hasta una temperatura de 60°C a 90°C para conseguir una dispersión más rápida de los ingredientes. Alternativamente, se pueden mezclar previamente el material filmógeno y el espesante en forma de polvo seco, tras lo que se puede añadir la mezcla en polvo resultante al agua y al potenciador de aumento de peso opcional con un mezclado de alta velocidad. Para retirar sustancialmente todas las burbujas de la mezcla resultante, luego se puede disminuir la presión hasta aproximadamente 16,93 kPa, mientras que se reduce la velocidad de mezclado para evitar la formación de un vórtice en la misma. Entonces se puede añadir cualquier otro ingrediente opcional adicional a la misma mezclando de manera constante.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, los sustratos se pueden sumergir en tales soluciones de la presente invención usando el mismo equipo y un intervalo similar de condiciones de procesamiento que los usados para la producción de los comprimidos moldeados por inmersión recubiertos de gelatina. Por ejemplo, tanto los comprimidos como las cápsulas duras se pueden recubrir usando las dispersiones acuosas de la presente invención con los parámetros y el equipo conocidos del procedimiento de inmersión en gelatina. Los datos de tales condiciones de procesamiento y equipo se conocen en la técnica y se revelan, por ejemplo en la patente estadounidense n.º 4.820.524. Ventajosamente, debido a que las soluciones de recubrimiento de la presente invención son líquidas a la temperatura ambiente y son menos susceptibles al crecimiento microbiano que las composiciones de gelatina, el procedimiento de recubrimiento por inmersión puede tener lugar en condiciones de temperatura y presión ambientales.

Los comprimidos recubiertos por inmersión con la composición de la presente invención pueden contener uno o más agentes activos. La expresión "agente activo" se usa en la presente memoria en sentido general y puede englobar cualquier material que pueda ser transportado o arrastrado en el sistema. Por ejemplo, el agente activo puede ser un compuesto farmacéutico, nutracéutico, vitamina, complemento dietético, nutriente, hierba, producto alimenticio, colorante, compuesto nutritivo, compuesto mineral, complemento o agente aromatizante o similar, y sus combinaciones.

Los agentes activos útiles en la presente memoria se pueden seleccionar de las clases de aquéllos de las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores ACE; alcaloides; antiácidos; analgésicos; agentes anabólicos; fármacos fungicidas; agentes antialérgicos; agentes antiarrítmicos; antiasmáticos; antibióticos; antiolesterolémicos; antiespasmódicos; anticoagulantes; antidepresivos; preparaciones antiarréicas; antieméticos; antihistamínicos; antihipertensivos; antiinfecciosos; antiinflamatorios; agentes antilipídicos; antimaníacos; agentes antimigrañosos; antinauseosos; antipsicóticos; agentes antiapoplejía; preparaciones antitiroideas; fármacos anabólicos; agentes antiobesidad; antiparasitarios; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes antitumorales; antitusivos; agentes antiúlceras; agentes antiuricémicos; agentes ansiolíticos; estimulantes del apetito; inhibidores del apetito; agentes betabloqueadores; broncodilatadores; agentes cardiovasculares; dilatadores cerebrales; agentes quelantes; antagonistas de la colecistecina; agentes quimioterapéuticos; activadores de la cognición; anticonceptivos; dilatadores coronarios; inhibidores de la tos; descongestivos; desodorantes; agentes



dermatológicos; agentes antidiabetes; diuréticos; emolientes; enzimas; fármacos eritropoyéticos; expectorantes; agentes fertilizantes; fungicidas; agentes gastrointestinales; reguladores del crecimiento; agentes de sustitución hormonal; agentes hiperglucémicos; agentes hipoglucémicos; resinas de intercambio iónico; laxantes; tratamientos contra las migrañas; complementos minerales; mucolíticos, narcóticos; neurolépticos; fármacos neuromusculares; antiinflamatorios no esteroideos (AINES); aditivos nutricionales; vasodilatadores periféricos; polipéptidos; prostaglandinas; psicotrópicos; inhibidores de la renina; estimulantes respiratorios; sedantes; esteroideos; estimulantes; simpatolíticos; preparaciones tiroideas; tranquilizantes; relajantes uterinos; preparaciones vaginales; vasoconstrictores; vasodilatadores; agentes contra el vértigo; vitaminas; agentes cicatrizantes de heridas; y otros.

Los agentes activos que se pueden usar en la invención incluyen, pero no se limitan a: acetaminofén; ácido acético; ácido acetilsalicílico, incluyendo sus formas tamponadas; acrivastina; albuterol y su sulfato; alcohol; fosfatasa alcalina; alantoína; aloe; acetato, carbonato, clorhidrato e hidróxido de aluminio; alprozolam; aminoácidos; ácido aminobenzoico; amoxicilina; ampicilina; amsacrina; amsalog; anetol; ácido ascórbico; aspartamo; astemizol; atenolol; azatidina y su maleato; bacitracina; bálsamo de Perú; BCNU (carmustina); dipropionato de beclometasona; benzocaína; ácido benzoico; benzofenonas; peróxido de benzoilo; benzquinamida y su clorhidrato; betanecol; biotina; bisacodilo; subsalicilato de bismuto; acetato de bornilo; bromofeniramina y su maleato; buspirona; cafeína; calamina; carbonato, casinato e hidróxido de calcio; canfor; captopril; cáscara sagrada; aceite de ricino; cefaclor; cefadroxil; cefalexina; centrizina y su clorhidrato; cetirizina; alcohol cetílico; cloruro de cetilpiridinio; minerales quelados; cloranfenicol; clorhidrato de clorciclizina; gluconato de clorhexidina; cloroxilenol; cloropentostatina; clorfeniramina y sus maleatos; clorpromazina; resina de colestiramina; bitartrato de colina; proteína estimulante condrogénica; cimetidina; clorhidrato de cinnamedrina; citalopram; ácido cítrico; claritromicina; clemastina y su fumarato; clonidina; clorfibrato; mantequilla de cacao; aceite de hígado de bacalao; codeína y su fumarato y fosfato; acetato de cortisona; HCl de ciprofloxacina; cianocobalamina; clorhidrato de ciclizina; ciproheptadina; dantrón; maleato de dexbromofeniramina; dextrometorfano y sus hidroháluros; diazepam; dibucaína; dicloralfenazona; diclofen y sus sales de metales alcalinos; diclofenaco de sodio; digoxina; dihidroergotamina y sus hidrogenatos y mesilatos; diltiazem; dimeticona; dioxibenzona; difenhidramina y su citrato; difenhidramina y su clorhidrato; divalproex y sus sales de metales alcalinos; docusato de calcio, potasio y sodio; hidrato de doxiciclina; succinato de doxilamina; dronabinol; efaroxano; enalapril; enoxacina; ergotamina y su tartrato; eritromicina; estropipato; etinil-estradiol; efedrina; bitartrato de epinefrina; eritropoyetina; eucaliptol; famotidina; fenopropeno y sus sales metálicas; fumarato, gluconato y sulfato ferrosos; fexofenadina; fluoxetina; ácido fólico; fosfenitoína; 5-fluorouracilo (5-FU); fluoxetina; flurbiprofeno; furosemida; gabapentano; gentamicina; gemfibrozilo; glipizida; glicerina; glicerilestearato; granisetón; griseofulvina; hormona del crecimiento; guafenesina; hexilresorcinol; hidrocortisona y sus tartratos; hidrocortisona y su acetato; sulfato de 8-hidroxiquinolina; hidroxizina y su pamoato y sales clorhidrato; ibuprofeno; indometacina; inositol; insulina; yodina; ipecacuana; hierro; isosorbida y sus mono- y dinitratos; isoxicam; ketamina; caolín; cetoprofeno; ácido láctico; lanolina; lecitina; acetato de leuprolida; lidocaína y su sal clorhidrato; lifinopril; liotrix; loperamida, loratadina; lovastatina; hormona luteinizante; LHRH (hormona de reemplazo de la hormona luteinizante); carbonato de magnesio, hidróxido, salicilato y trisilicato; meclizina; ácido mefenámico; ácido meclofenámico; meclofenamato de sodio; acetato de medroxiprogesterona; mandelato de metenamina; mentol; clorhidrato de meperidina; sulfato de metaproterenol; metescopolamina y sus nitratos; metsergida y su maleato; metilnicotinato; metilsalicilato; metilcelulosa; metsuximida; metoclopramida y sus haluros/hidratos; metronidazol; tartrato de metoprotol; nitrato de miconazol; aceite mineral; minoxidil; morfina; naproxeno y sus sales de sodio y otros metales alcalinos; nifedipina; sulfato de neomicina; niacina; niacinamida; nicotina; nicotinamida; nimesulida; nitroglicerina; nonoxinol-9; noretindrona y su acetato; nistatina; octoxinol; octoxinol-9; octildimetil PABA; octilmetoxicinnamato; ácidos grasos poliinsaturados omega-3; omeprazol; ondansetrón y su clorhidrato; ácido oxolínico; oxibenzona; oxtrifilina; ácido para-aminobenzoico (PABA); padimato-O; parametadiona; pentastatina; esencia de menta; tetranitrato de pentaeritritol; pentobarbital de sodio; perfenazina; sulfato de fenelzina; fenindamina y su tartrato; maleato de feniramina; fenobarbital; fenol; fenoltaleína; fenilefrina y sus tannatos y clorhidratos; fenilpropanolamina; fenitoína; pirmenol; piroxicam y sus sales; sulfato de polimicina B; cloruro y nitrato de potasio; prazepam; clorhidrato de procainamida; procateterol; prometazina y su clorhidrato; propoxifeno y su clorhidrato y napsilato; pramiracetina; pramoxina y su sal clorhidrato; proclorperazina y su maleato; propanolol y su clorhidrato; prometazina y su clorhidrato; propanolol; pseudoefedrina, y sus sulfatos y clorhidratos; piridoxina; pirolamina, y su clorhidratos y tannatos; quinapril; gluconato y sulfato de quinidina; quinestrol; ralitolina; ranitadina; resorcinol; riboflavina; ácido salicílico; escopolamina; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; simeticona; bicarbonato, citrato y fluoruro de sodio; monofluorofosfato de sodio; sucralfato; sulfanetoxazol; sulfasalazina; azufre; sumatriptán y su succinato; tacrina y su clorhidrato; teofilina; terfenadina; tietilperazina y su maleato; timolol y su maleato; tioperidona; tramadol; trimetrexato; triazolam; tretinoína; clorhidrato de tetraciclina; tolmetina; tolnaftato; triclosán; trimetobenzamida y su clorhidrato; tripelenamina y su clorhidrato; clorhidrato de tripolidina; ácido undecilénico; vancomicina; HCl de verapamil; fosfato de vidaribina; vitaminas A, B, C, D, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, E y K; hamamelis; clorhidrato de xilometazolina; cinc; sulfato de cinc; undecilenato de cinc. Los agentes activos pueden incluir además, pero sin limitarse a, ácidos alimentarios; hidróxidos, carbonatos, óxidos, policarbófilos metálicos y minerales insolubles, y sus sales; adsorbatos de fármacos activos sobre una base de trisilicato de magnesio y sobre una base

de silicato de magnesio y aluminio, y sus mezclas. Se pueden usar mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de estos y otros agentes activos.

En una realización, las formas de dosificación recubiertas por inmersión de la presente invención proporcionaron una liberación inmediata del ingrediente activo, i.e., la disolución de la forma de dosificación conforme a las especificaciones del USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo concreto empleado. Por ejemplo, para los comprimidos de acetaminofén, el USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 5,8, usando aparato 2 del USP (paletas) a 50 rpm, se libera al menos el 80% del acetaminofén contenido en la forma de dosificación a los 30 minutos de la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, el USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 7,2, usando un aparato 2 del USP (paletas) a 50 rpm, se libera al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación a los 60 minutos de la dosificación. Véase USP 24, 2000 Versión, 19 – 20 y 856 (1999).

Los inventores han descubierto que, inesperadamente, las cubiertas formadas mediante la inmersión de sustratos en las composiciones de la presente invención poseían excelentes propiedades comparables a las poseídas por las cubiertas de gelatina, p.ej., la resistencia al agrietamiento, la dureza, el espesor, la uniformidad del color, la suavidad y el brillo. Las cubiertas de la presente invención poseían un brillo superficial de más de 150, p.ej., de más de 190 o de más de 210 medido según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7 de la presente memoria.

Además, los comprimidos recubiertos por inmersión con las composiciones de la presente invención resultaron ser superiores a los recubiertos por inmersión con las cubiertas basadas en gelatina convencionales en varios aspectos diferentes. En primer lugar, los comprimidos recubiertos por inmersión con las composiciones de la presente invención conservaban ventajosamente características de disolución aceptables durante la vida media y el periodo de almacenamiento deseados a condiciones de temperatura y humedad elevadas. En concreto, las composiciones basadas en éter de celulosa según la presente invención también eran ventajosamente más resistentes al crecimiento microbiano, lo que permitió por tanto una vida media y una vida de uso de la solución de inmersión más larga, así como una reducción del coste de fabricación. En segundo lugar, las dispersiones de inmersión espesadas con azúcar según la presente invención emplearon beneficiosamente un contenido de agua inferior en comparación con el de las dispersiones que contenían gelatina, lo que permitió por tanto un ciclo de secado de menor duración. Aunque el contenido de agua de otras dispersiones de inmersión de la presente invención puede haber sido más alto que el que se encuentra comúnmente en las soluciones de inmersión basadas en gelatina, las composiciones basadas en éter de celulosa de la presente invención requieren, sorprendentemente, un ciclo de secado de menor duración en comparación con el de las composiciones que contienen gelatina. En tercer lugar, las cubiertas secas compuestas de las composiciones de la presente invención también resultaron contener, sorprendente y ventajosamente, menos burbujas de aire en comparación con la cantidad presente en las composiciones de inmersión basadas en gelatina secas. En cuarto lugar, a diferencia del procesamiento de inmersión con las composiciones que contienen gelatina, los sustratos pueden ser sumergidos opcionalmente en las soluciones de la presente invención a temperatura ambiente, lo que es económicamente más beneficioso. En quinto lugar, las composiciones recubiertas por inmersión de la presente invención poseían un grado mayor de brillo que las cubiertas similares aplicadas mediante procedimientos de recubrimiento por pulverización conocidos en la técnica. Las composiciones recubiertas por inmersión de la presente invención también poseían un grado similar de brillo al poseído por las cubiertas encapsulantes o de inmersión que contienen gelatina, que son actualmente consideradas la referencia industrial de las cubiertas muy brillantes. Véase, p.ej., la patente estadounidense n.º 6.274.162 (las lecturas de brillo más comunes para los comprimidos encapsulados con gelatina o sumergidos en gel comercialmente disponibles estándar varían de aproximadamente 200 a 240 unidades de brillo, las lecturas de brillo de los medicamentos recubiertos de azúcar comercialmente disponibles estándar varían de 177 a 209 unidades de brillo y las lecturas de brillo de un nuevo sistema de recubrimiento de gran brillo varían de aproximadamente 148 a aproximadamente 243 unidades de brillo).

Inesperadamente, los inventores han descubierto además que la adición de una cantidad eficaz de potenciador del aumento de peso a una composición filmógena compuesta de material filmógeno e hidrocoloide no sólo aumentó significativamente el peso seco resultante de la cubierta por inmersión de un sustrato, sino que además mejoró la uniformidad del color de la cubierta.

La invención adecuadamente revelada de forma ilustrativa en la presente memoria se puede poner en práctica en ausencia de cualquier componente, ingrediente o etapa que no se revele específicamente en la presente memoria. A continuación, se exponen varios ejemplos para ilustrar más detalladamente la naturaleza de la invención y la manera de llevarla a cabo. Sin embargo, no se debería considerar que la invención se limite a los datos presentados en los mismos.

#### **Ejemplo comparativo 1) Preparación de dispersiones de subrecubrimiento**

Se preparó una dispersión acuosa que contenía los ingredientes expuestos en la Tabla A mediante la combinación de todos los ingredientes en un vaso de precipitados en condiciones ambientales.

Tabla A: Composición de subrecubrimiento en forma de dispersión acuosa

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Parte*</u></b>
HPMC (2910, 5 mPa.s) de Dow Chemical Company con el nombre comercial "Methocel E-5"	20
Aceite de ricino	1
Agua	241,5
Solución de recubrimiento total	262,5
% de sólidos de la solución de recubrimiento	8%
*expresada en términos de partes en peso a no ser que se indique lo contrario	

Se prepararon de manera similar otras dispersiones acuosas que contenían los ingredientes de la Tabla B:

Tabla B: Composiciones de subrecubrimiento en forma de dispersión acuosa

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Ej. 1A**</u></b>	<b><u>Ej. 1B</u></b>	<b><u>Ej. 1C</u></b>	<b><u>Ej. 1D</u></b>	<b><u>Ej. 1E</u></b>
HPMC 2910, 5 mPa.s	20	40	40	28	28
Aceite de ricino	1	0	0	0	0
Agua	212,3	566,67	566,67	566,67	566,67
maltodextrina	0	53	53	67	67
PEG 400	0	7	7	5	5
Hidroxietilcelulosa*	0	0	0	0	0
Solución de recubrimiento total	233,3	666,67	666,67	666,67	666,67
% en peso de sólidos de la solución de recubrimiento	9%	15%	15	15	15
* Disponible en Aqualon, con el nombre comercial "Natrosol 250L"					
** Todos los valores expresados en términos de partes en peso a no ser que se indique lo contrario					

5

Se prepararon de manera similar otras dispersiones acuosas que contenían los ingredientes de la Tabla C:

Tabla C: Composiciones de subrecubrimiento en forma de dispersión acuosa

<b><u>Ingrediente</u></b>	<b><u>Ej. 1F**</u></b>	<b><u>Ej. 1G</u></b>	<b><u>Ej. 1H</u></b>
Agua	566,67	566,67	690,4
Maltodextrina	71	71	0
Aceite de ricino	0	0	0,13

(continuación)

<b>Ingrediente</b>	<b>Ej. 1F**</b>	<b>Ej. 1G</b>	<b>Ej. 1H</b>
HPMC (1910, 5 mPa.s)	0	0	32,4
PEG 400	5	5	0
Hidroxietilcelulosa*	24	24	0
Solución de recubrimiento total	666,67	666,67	722,9
% en peso de sólidos de la solución de recubrimiento	15%	15%	4,5%
* Disponible en Aqualon, con el nombre comercial "Natrosol 250L"			
** Todos los valores expresados en términos de partes en peso a no ser que se indique lo contrario			

**Ejemplo comparativo 2) Preparación de comprimidos subrecubiertos**

Se prepararon comprimidos según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense n.º 5.658.589 ("Patente 589").

5 Luego se aplicó la dispersión del Ejemplo 1 sobre los comprimidos pulverizando según el procedimiento expuesto en los ejemplos de la Patente 859. Como se muestra en la siguiente Tabla D, los comprimidos con subcubierta seca poseían un aumento de peso medio del 2% al 4% en comparación con el peso de los comprimidos sin subcubierta.

10 Se repitió este procedimiento con más comprimidos, pero sustituyendo cada respectiva dispersión de subrecubrimiento producida en el Ejemplo 1A a 1H por la del Ejemplo 1. El porcentaje de aumento de peso de los comprimidos con subcubierta seca se expone a continuación en la Tabla D:

Tabla D: % de aumento de peso de los comprimidos con subcubierta seca

<b>Número de ejemplo</b>	<b>% de aumento de peso</b>
1A	2
1B	2
1C	4
1D	2
1E	4
1F	2
1G	4
1H	4

**Ejemplo comparativo 3) Preparación de comprimidos recubiertos de HPMC**

Se prepararon soluciones de inmersión de HPMC acuosas que contenían los ingredientes expuestos en la Tabla E:

Tabla E: Composición de las soluciones de inmersión de HPMC

<b>Ingrediente</b>	<b>Ej. 3A*</b> <b>(g)</b>	<b>Ej. 3B</b> <b>(g)</b>	<b>Ej. 3C</b> <b>(g)</b>	<b>Ej. 3D</b> <b>(%)</b>	<b>Ej. 3E</b> <b>(%)</b>	<b>Ej. 3F</b> <b>(%)</b>
HPMC E5	32,5	0	32,5	10	11	14
Agua	200	200	200	89,89	88,879	85,85
HPMC (2910, 15 mPa.s)	0	20	0		0	0
Goma xantana	0	0	0	0,11	0,121	0,15
PEG 400	0	0	8	0	0	0
% (en peso) de sólidos de la solución de inmersión	14	9	17	10,11	11,121	14,15
** Todos los valores expresados en términos peso (g) a no ser que se indique lo contrario						

5 **Ejemplo 3A: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3A:** se dispersó HPMC en 200 ml de agua desionizada a una temperatura de 70°C. Tras añadir aproximadamente un 1% en peso de colorante azul FD&C, se mezcló la solución hasta volverla homogénea. Luego se enfrió la solución hasta una temperatura de aproximadamente 22°C.

**Ejemplo 3B: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3B:** se repitió el procedimiento del Ejemplo 3A, pero con la sustitución de la HPMC (2910, 15 mPa.s) por HPMC E5.

10 **Ejemplo 3C: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3C:** se dispersó HPMC en 200 ml de agua desionizada a una temperatura de 70°C. Tras añadir el PEG 400 a la misma, se mezcló la solución hasta volverla homogénea. Luego se enfrió la solución hasta una temperatura de aproximadamente 22°C.

15 **Ejemplo 3D: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3D:** se añadió HPMC y goma xantana a agua purificada a una temperatura de 80°C hasta que se dispersó el polvo. Tras interrumpir el calor, se dividió la solución en dos partes. Se añadió un 4,35% en peso de una dispersión de color amarillo disponible en Colorcon, Inc. con el nombre comercial "Opatint Yellow DD-2115" a la primera parte, y se mezcló a una baja velocidad hasta que se dispersó. Se añadió un 5,8% de una dispersión de color verde disponible en Colorcon, Inc. con el nombre comercial "Opatint Green DD-11000" a la segunda parte, y se mezcló a una baja velocidad hasta que se dispersó. Luego se almacenaron las dos soluciones dispersadas en condiciones ambientales durante aproximadamente 12 horas.

20 **Ejemplo 3E: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3E:** se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero usando componentes del Ejemplo 3E.

**Ejemplo 3F: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3F:** se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero usando componentes del Ejemplo 3F.

25 **Ejemplo 3G: Preparación de comprimidos recubiertos por inmersión a mano:** se sumergieron a mano los comprimidos subrecubiertos preparados según el Ejemplo 2 usando la subcubierta producida en el Ejemplo 1H en las soluciones de inmersión del Ejemplo 3A durante un tiempo de permanencia de 1 segundo, se retiraron de la solución de inmersión y luego se secaron en condiciones ambientales.

Se repitió este procedimiento, pero con la sustitución de las soluciones de inmersión de los Ejemplos 3B y 3C, respectivamente, por la solución de inmersión del Ejemplo 3A.

Una observación de las cubiertas resultantes mostró lo siguiente:

30 Comprimidos recubiertos con la cubierta del Ej. 3A: las cubiertas resultaron ser suaves, duras y brillantes, y carecían de burbujas y agrietamiento. Sin embargo, las cubiertas resultaron ser no uniformes y finas, con superficies de contacto mal recubiertas. Tras una exposición en condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observaron grietas en las cubiertas.

Comprimidos recubiertos con la cubierta del Ej. 3B: la cubierta resultó ser brillante con pocas burbujas y sin agrietamiento. Las cubiertas resultaron ser más uniformes y ásperas que las del Ejemplo 3A. Las cubiertas resultaron también algo pegajosas y finas, con superficies de contacto mal recubiertas. Tras una exposición en condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observaron grietas en las cubiertas.

5 Comprimidos recubiertos con la cubierta del Ej. 3C: las cubiertas resultaron ser brillantes con pocas burbujas y sin agrietamiento. Las cubiertas resultaron ser más uniformes y ásperas que las del Ejemplo 3A. Las cubiertas resultaron también algo pegajosas y finas, con superficies de contacto mal recubiertas. Tras una exposición en condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observaron grietas en las cubiertas.

10 **Ejemplo 3H: Preparación de comprimidos por inmersión a escala productiva:** se recubrieron otros comprimidos subrecubiertos preparados según el Ejemplo 2 con la subcubierta producida en el Ejemplo 1H con la solución de inmersión resultante de los ejemplos 3D usando una máquina de inmersión en gel de calidad comercial según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.820.524.

15 Se repitió este procedimiento, pero sustituyendo las soluciones de inmersión de los Ejemplos 3E y 3F, respectivamente, por la solución de inmersión del Ejemplo 3D.

En la tabla F, se expone el porcentaje de aumento de peso medio de las cubiertas creadas por inmersión secas:

Tabla F: Aumento de peso de la cubierta por inmersión seca

<u>Ejemplo</u>	<u>% de aumento de peso*</u>
Ej. 3D	0,75–2,26
Ej. 3E	1,9–3,52
Ej. 3F	3,2–5,8
*en relación con el peso de la subcubierta seca y el núcleo	

20 Este ejemplo demostró que la adición de goma xantana a la solución de inmersión de HPMC proporcionó un aumento de la viscosidad a la cubierta creada por inmersión y aumentó, por tanto, el aumento de peso de la cubierta por inmersión de los comprimidos.

**Ejemplo 3I: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3I**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero usando los componentes del Ejemplo 3I, como se expone en la Tabla M:

25 Tabla M: Composición de soluciones de inmersión de HPMC

<u>Ingrediente</u>	<u>Ej. 3I* (g)</u>	<u>Ej. 3J (g)</u>
HPMC E5	14	12
Agua	85,89	87,88
HPMC (2910, 15 mPa.s)	0	0
Goma xantana	0,11	0,12
PEG 400	0	0
% (en peso) de sólidos de la solución de inmersión	14,11	12,12
*Todos los valores expresados en términos de peso (g) a no ser que se indique lo contrario		

**Ejemplo 3J: Preparación de la solución de inmersión del Ejemplo 3J**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero usando los componentes del Ejemplo 3J, como se expone en la Tabla M anterior.

5 **Ejemplo 4) Preparación de soluciones de recubrimiento por inmersión que contienen almidón pregelatinizado**

Se prepararon soluciones de inmersión compuestas de los componentes expuestos en la Tabla G mediante la dispersión de 75 g del almidón de maíz céreo modificado en 200 ml de agua en condiciones ambientales con mezclado:

Tabla G: Soluciones de inmersión que contienen almidón pregelatinizado

<b>Componente/Otro</b>	<b>Ej. 4A*</b>	<b>Ejemplo 4B</b>
Almidón de maíz céreo modificado (Purity@Gum 59)	75	125
Agua	200	200
<b>Peso total de la solución</b>	<b>275</b>	<b>325</b>
% en peso de sólidos de la solución de inmersión	27	39
*Todos los valores expresados en términos de peso (g) a no ser que se indique lo contrario		

10

Se prepararon soluciones de inmersión compuestas de los componentes expuestos en la siguiente Tabla H mediante la dispersión de todos los componentes en 200 ml de agua en condiciones ambientales con mezclado hasta que la solución resultante se volvió transparente.

Tabla H: Soluciones de inmersión que contienen almidón pregelatinizado con simeticona del Ejemplo 4C

<b>Componente</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Cantidad usada*</b>
Almidón de maíz céreo modificado	Purity® Gum 59	National Starch & Chemical qCo.	125
Simeticona	Antifoam®		2
Dióxido de silicón coloidal	Aerosil® A200		6
Glicerina	---	---	63,5
Sacarosa	---	---	38
colorante	Opatint®		6,9
Agua	---	---	200
Sólidos totales			241,4
Solución total (p/55% de sólidos)	---	---	441,1
* Todos los valores expresados en términos peso (mg) a no ser que se indique lo contrario.			

15 Se sumergió a mano cada lado de los comprimidos subrecubiertos preparados según el Ejemplo 2 usando la subcubierta producida en el Ejemplo 1H en las soluciones de inmersión del Ejemplo 4A durante un tiempo de permanencia de 1 segundo, se retiraron y luego se secaron en condiciones ambientales.

Se repitió este procedimiento, pero sustituyendo las soluciones de inmersión del Ejemplo 4B por la solución de inmersión del Ejemplo 4A y con un período de aproximadamente 3 días entre la finalización de la producción de la solución de inmersión y el comienzo del procedimiento de recubrimiento por inmersión. Se repitió de nuevo este procedimiento, pero sustituyendo las soluciones de inmersión del Ejemplo 4C por la solución de inmersión del Ejemplo 4A y con un período de aproximadamente 12 horas entre la finalización de la producción de la solución de inmersión y el comienzo del procedimiento de recubrimiento por inmersión.

La observación de las cubiertas resultantes mostró lo siguiente:

Comprimidos recubiertos con la solución de inmersión del Ej. 4A: las cubiertas resultaron ser brillantes, duras, suaves, uniformes y no pegajosas ni agrietadas. Sin embargo, las cubiertas resultaron ser demasiado finas, con las superficies de contacto sin recubrir. No se produjo agrietamiento tras la exposición en condiciones ambientales durante un período de 6 meses.

Comprimidos recubiertos con la solución de inmersión del Ej. 4B: las cubiertas resultaron ser suaves y brillantes. Inicialmente, se cubrieron las superficies de contacto; sin embargo, tras la exposición en condiciones ambientales durante un período de 6 meses, las cubiertas se agrietaron.

Comprimidos recubiertos con la solución de inmersión del Ej. 4C: las cubiertas resultaron poseer un brillo y una cobertura excelentes, y resultaron ser suaves y sin grietas. No se produjo agrietamiento tras la exposición en condiciones ambientales durante un período de 2 meses.

**Ejemplo 5) Preparación de soluciones de recubrimiento por inmersión que contienen almidón pregelatinizado**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4C, pero sin incluir simeticona. Antes de recubrir el sustrato, se expone la solución a una presión al vacío de 16,93 kPa para eliminar sustancialmente todas las burbujas visibles de la solución. Las cubiertas resultaron poseer un brillo y una cobertura excelentes, y resultaron ser suaves y sin grietas.

**Ejemplo comparativo 6) Efecto de la simeticona en el aumento de peso de la cubierta**

Se prepararon las siguientes soluciones de recubrimiento por inmersión expuestas en la Tabla I para ilustrar el efecto de la simeticona como potenciador del aumento de peso. Las cantidades son porcentajes basados en el peso total de la solución de recubrimiento.

Tabla I: Soluciones de recubrimiento por inmersión

Ingrediente	6A	6B	6C	6D	6E
HPMC 2910, 5 mPa.s	12	12	12	12	12
Goma xantana	1	1	1	1	1
Simeticona	0	0,035	0,07	0,14	0,25
Dispersión de color amarillo***	6	6	6	6	6
Agua	81	80,965	80,93	80,86	80,75
*** La dispersión de color amarillo fue "Opatint"® N.º DD2125 obtenido en Colorcon, Inc.					

Se prepararon las soluciones de inmersión A a E anteriores del siguiente modo: se calentó agua purificada hasta aproximadamente 35°C. Se añadieron HPMC y goma xantana mientras se mezclaba usando una mezcladora eléctrica a escala de laboratorio (Janke y Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Alemania) con la pala de la hélice a aproximadamente 1.000 rpm hasta que los polvos parecieran estar uniformemente dispersados. Se interrumpió el calentamiento y se dejó reposar la dispersión resultante durante una noche a temperatura ambiente. Entonces se añadieron simeticona y la dispersión de color amarillo con mezclado a aproximadamente 500 rpm.

Se pesaron los núcleos subrecubiertos según el procedimiento del Ejemplo 1A, luego se sumergieron en las soluciones A, B, C, D y E anteriores durante un tiempo de permanencia de aproximadamente 2 segundos, se extrajeron y luego se secaron en condiciones ambientales (aproximadamente 22°C). Se sumergieron simultáneamente los núcleos en grupos de 7. Se sumergieron tres grupos separados de siete núcleos en cada



solución A a E. Se determinó el aumento de peso medio de los grupos de núcleos sumergidos de cada solución de recubrimiento por triplicado.

Los aumentos de peso resultantes fueron los que se presentan en la Tabla J:

Tabla J: Aumento de peso medio

Solución de inmersión	6A	6B	6C	6D	6E
Aumento de peso medio del recubrimiento por inmersión (mg/comprimido)	13,3	20,8	22,3	23,7	19,1

5

### Ejemplo 7) Medición del brillo superficial de los comprimidos recubiertos

Se analizó el brillo superficial de los comprimidos elaborados según los ejemplos anteriores usando un instrumento disponible en TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) con el nombre comercial "Tri-Cor Model 805A/806H Surface Analysis System" y, en general, según el procedimiento descrito en el manual "TriCor Systems WGLOSS 3.4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference Manual" (1996), que se incorpora por referencia en la presente memoria, a excepción de las modificaciones que se indican a continuación.

El instrumento utilizó un detector de cámara CCD, empleó una fuente de luz difusa plana, comparó las muestras de comprimidos con el patrón de referencia y determinó los valores de brillo medio en un ángulo de incidencia de 60 grados. Durante esta operación, el instrumento generó una imagen en la escala de los grises, en la que la aparición de los píxeles más brillantes indicaba la presencia de más brillo en un punto dado.

El instrumento también tenía incorporado un programa informático que utilizaba un procedimiento de agrupamiento para cuantificar el brillo, i.e., los píxeles de un brillo similar se agrupaban para calcular los valores medios.

El ajuste del "porcentaje de la escala total" o del "porcentaje ideal" (también denominado ajuste del "porcentaje del grupo de muestra") fueron especificados por el usuario para designar la parte de los píxeles más brillantes por encima del umbral que sería considerada como un grupo y la media dentro de ese grupo. "Umbral", como se usa en la presente memoria, se define como el valor máximo de brillo que no se incluirá en el cálculo del valor medio del brillo. Así pues, se excluyó el fondo, o las superficies no brillantes de una muestra, de los cálculos del valor de brillo medio. Se usó el procedimiento revelado en K. Fegley y C. Vesey, "The Effect of Tablet Shape on the Perception of High Gloss Film Coating Systems", que se encuentra disponible en [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com) desde el 18 de marzo de 2002 y se incorpora por referencia en la presente memoria, para minimizar los efectos resultantes de las diferentes formas de los comprimidos y así presentar una métrica comparable en toda la industria. (Se seleccionó el ajuste del 50% del grupo de muestra como el ajuste que mejor se aproximaba a los datos análogos obtenidos con las mediciones de la rugosidad superficial de los comprimidos).

Tras calibrar inicialmente el instrumento con una placa de calibración de referencia (190–228; patrón de 294 grados; sin máscara, rotación 0, profundidad 0), se creó una medida del brillo superficial estándar usando comprimidos oblongos recubiertos de gel disponibles en McNEIL–PPC, Inc. con la marca comercial "Extra Strength Tylenol Gelcaps". Entonces se determinó el valor de brillo medio de una muestra de 112 de tales comprimidos oblongos recubiertos de gel empleando una máscara de vista completa de 25 mm (190–280) y configurando el instrumento con los siguientes ajustes:

35 Rotación: 0

Profundidad: 0,635 cm

Umbral de brillo: 95

% de escala total: 50%

Índice de refracción: 1,57

40 Se determinó el valor de brillo superficial medio para el patrón de referencia en 269, usando un ajuste ideal del 50% (50% de la escala total).

Entonces se analizaron según el mismo procedimiento las muestras de los comprimidos recubiertos preparados según los ejemplos anteriores. En la siguiente tabla K, se resumen los valores de brillo superficial que se obtuvieron al ajuste ideal del 50%.

Tabla K: Valores de brillo de los comprimidos recubiertos

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>3D</b>	<b>3I</b>	<b>3J</b>	<b>4C</b>	<b>6B</b>
Tipo de recubrimiento	Por inmersión	Por inmersión	Por inmersión	Por vertido de película	Por inmersión
n.º de comprimidos analizados	48	48	51	placa	3
Valor de brillo (ideal al 50%)	234	247	229	259	221

También se analizaron según el mismo procedimiento otras muestras de otros comprimidos recubiertos con gel comercialmente disponibles y se compararon con el mismo patrón. Los resultados se resumen en la siguiente tabla L.

5

Tabla L: Valores de brillo de comprimidos recubiertos comercialmente disponibles

Producto	Comprimido oblongo Motrin IB* (blanco)	Comprimidos oblongos libres de ácido acetilsalicílico Excedrin** (rojos)	Comprimido oblongo contra las migrañas Excedrin** (lado verde)	Comprimido oblongo contra las migrañas Excedrin** (lado blanco)	Comprimidos oblongos Tylelol extra-fuertes (lado amarillo)	Comprimidos oblongos Tylelol extra-fuertes (lado rojo)
Tipo de recubrimiento	Película pulverizada	Película pulverizada	Encapsulado por gelatina	Envuelto en gelatina	sumergido	sumergido
N.º de comprimidos analizados	41	40	10	10	112	112
Valor del brillo (ideal al 50%)	125	119	270	264	268	268

\* Disponible en McNEIL-PPC, Inc.  
\*\* Disponible en Bristol-Myers, Squibb, Inc.

Este ejemplo demostró que los comprimidos recubiertos con las composiciones de la presente invención poseían un valor de brillo superficial elevado que bien era comparable al o superaba el poseído por los comprimidos recubiertos de gelatina comercialmente disponibles. Por el contrario, las películas pulverizadas comunes poseían un brillo superficial sustancialmente inferior, p.ej., de 119 a 125 en este ejemplo.

## 5 **Ejemplo comparativo 8) Preparación de comprimidos recubiertos**

### **Ejemplo 8A: Preparación de comprimidos recubiertos por pulverización con una subcubierta de Opadry® II**

10 Se añadieron con mezclado 122,8 Kg (18% p/p) de una mezcla preparada que contenía HPMC 2910–6 mPa.s, maltodextrina, HPMC2910–3 mPa.s, HPMC2910–50 mPa.s y PEG–400 (comercialmente disponible en Colorcon Inc., West Point, PA como "Opadry® II") a 559,7 Kg (82% p/p) de agua purificada a 35°C en una olla a presión convencional, y se mezcló con una mezcladora neumática de hélices Lightnin a una velocidad de 500 rpm. Una vez añadido todo el polvo, se mezcló la dispersión a 500 rpm durante 2 horas, luego se dejó reposar sin mezclado en condiciones ambientales durante 12 horas.

15 Luego se aplicó la dispersión filmógena resultante a comprimidos de acetaminofén que se prepararon según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense n.º 5.658.589 ("Patente 589") mediante pulverización según el procedimiento expuesto en los ejemplos de la patente 589. Los comprimidos recubiertos por pulverización resultantes resultaron poseer un aumento de peso del 4% en comparación con el peso de los núcleos de los comprimidos sin recubrir.

### **Ejemplo 8B: Preparación de comprimidos recubiertos por pulverización con una subcubierta de HPMC/aceite de ricino**

20 Se mezclaron 88,4 Kg (9% p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 5 mPa.s y 0,347 Kg (0,04% p/p) de aceite de ricino en 593,8 Kg (91% p/p) de agua purificada a 35°C en un tanque con mezcladora (Lee Industries) a una velocidad de 1.750 rpm. Una vez añadido todo el polvo, se aumentó la velocidad de la mezcladora hasta 3.500 rpm durante 15 minutos. Luego se redujo la velocidad de la mezcladora hasta 1.750 rpm mientras que se redujo la presión hasta 3,74 kPa durante 2 horas para desgasificar la dispersión.

25 Luego se aplicó la dispersión filmógena resultante a los comprimidos de acetaminofén del Ejemplo 8A mediante pulverización según el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8A. Los comprimidos recubiertos por pulverización resultantes resultaron poseer un aumento de peso del 4% en comparación con el peso de los núcleos de los comprimidos sin recubrir.

### **Ejemplo 8C: Preparación de comprimidos recubiertos por inmersión con soluciones de inmersión de HPMC/aceite de ricino**

30 Se produjo una solución de inmersión compuesta de los componentes expuestos en la siguiente Tabla M:

Tabla M: Soluciones de inmersión transparentes de HPMC/aceite de ricino

Ejemplo	A y B	C y D	E y F
HPMC 2910 5 mPa.s	9%	13%	13%
Aceite de ricino	0,04%	0,05%	0,05%
Agua purificada	90,96%	86,95%	86,95%

35 Se calentó agua purificada hasta 80°C, luego se añadió a un tanque de mezclado forrado de Lee mientras se mezclaba a una velocidad de 1.750 rpm. Una vez añadidas la HPMC 2910 (5 mPa.s) y el aceite de ricino a la misma con mezclado, se aumentó la velocidad de la mezcladora hasta 3.500 rpm durante 15 minutos. Luego se redujo la velocidad de la mezcladora hasta 1.750 rpm mientras que se redujo la temperatura de la dispersión hasta 35°C y la presión hasta 3,74 kPa para su desgasificación. Tras mezclar la dispersión durante 2 horas, se dejó la dispersión resultante en condiciones de presión constante durante 3 horas más sin mezclado.

40 Entonces se añadió el colorante del Ejemplo 8C–a a 96 Kg de las soluciones de inmersión transparentes resultantes con mezclado a una velocidad de 1.750 rpm en las cantidades expuestas en la siguiente Tabla N:

Tabla N: Soluciones de inmersión coloreadas de HPMC/aceite de ricino

<b>Ejemplo</b>	<b>8C-a</b>	<b>8C-b</b>	<b>8C-c</b>	<b>8C-d</b>	<b>8C-e</b>	<b>8C-f</b>
Colorante	Opatint (DD-1761)	Opatint (DD-2125)	Opatint (DD-1761)	Opatint (DD-2125)	Opatint (DD-10516)	Opatint (DD-18000)
Cantidad de colorante (Kg)	2,700	2,570	2,700	2,570	4,072	2,125
Color	rojo	amarillo	rojo	amarillo	azul	blanco
Visc/Temp	0,49 Pa.s a 40°C	0,518 Pa.s a 40°C	0,612 Pa.s a 30°C	0,457 Pa.s a 30°C	0,351 Pa.s a 40°C	0,319 Pa.s a 40°C
Temperatura de inmersión	40°C	40°C	30°C	30°C	40°C	40°C
Aumento de peso en la inmersión (mg/comprimido)	16	16	26	26	20	20
Brillo	229	229	249	228	238	233

Se repitió este procedimiento de manera independiente para cada uno de los colorantes expuestos anteriormente en la Tabla N.

- 5 Se recubrieron por inmersión los comprimidos subrecubiertos, que se habían preparado según el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8A, con la solución de recubrimiento por inmersión preparada según el Ejemplo 8C-a y 8C-b usando una máquina de inmersión en gel de calidad comercial y según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.820.524, usando las temperaturas de la solución de inmersión mostradas en la tabla anterior. Se repitió de manera independiente este procedimiento en los comprimidos subrecubiertos, que se prepararon según el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8B, para cada una de las soluciones de inmersión coloreadas 8C-c a 8C-f de la Tabla N anterior.

15 Una comparación visual de los comprimidos recubiertos por inmersión preparados según los ejemplos 8C-a y 8C-b con los preparados según los Ejemplos 8C-c a 8C-f reveló que los primeros no poseían un recubrimiento de cobertura completa por los bordes del comprimido. Por el contrario, los comprimidos recubiertos por inmersión preparados según los Ejemplos 8C-c a 8C-f poseían una cobertura del recubrimiento superior por los bordes del comprimido. Esto indicaba que el aumento de peso de los 16 mg por cápsula de gelatina (tal como la producida por la fórmula de HPMC al 9% de los ejemplos 8C-a y 8C-b) resultó ser insuficiente para la fórmula de inmersión de HPMC/aceite de ricino, mientras que un aumento de peso de 20 a 26 mg por cápsula de gelatina/comprimido Galtab (tal como el producido por la fórmula de HPMC al 13% de los Ejemplos 8C-c a 8C-f) proporcionó una buena cobertura.

Además, una comparación visual de los comprimidos recubiertos por inmersión con HPMC/aceite de ricino de los Ejemplos 8C-c a 8C-f y los comprimidos recubiertos por inmersión con HPMC/goma xantana de los Ejemplos 3I y 3J indicó que los primeros poseían un brillo y una suavidad superficiales superiores. El brillo y la suavidad superiores se atribuían probablemente a la inclusión del aceite de ricino en el recubrimiento por inmersión.

#### 25 **Ejemplo comparativo 9: Preparación de comprimidos recubiertos por inmersión con soluciones de inmersión de HPMC/maltodextrina/PEG**

30 Se añadieron 143,3 Kg (21% p/p) de la mezcla Opadry® II del Ejemplo 8A a 539,2 Kg (79% p/p) de agua purificada a 35°C mientras se mezclaba a una velocidad de 3.500 rpm durante 15 minutos. Entonces se disminuyó la velocidad de la mezcladora hasta 1.750 rpm y se vació el tanque hasta 4,347 kPa para desgasificar la solución durante 5 horas. Después se añadieron 2,70 Kg de colorante (Opatint® rojo DD-1761, de Colorcon Inc.) a 96 Kg de la solución de inmersión transparente mientras se mezclaba a una velocidad de 1.750 rpm. Después se añadieron 2,570 Kg de colorante (Opatint® amarillo DD-2125, de Colorcon Inc.) a una segunda parte de 96 Kg de la solución de inmersión transparente mientras se mezclaba a una velocidad de 1.750 rpm hasta su dispersión.

35 Se recubrieron por inmersión los comprimidos subrecubiertos, que se habían preparado según el procedimiento y los materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B, con la solución de recubrimiento por inmersión preparada según este ejemplo usando una máquina de inmersión en gel de calidad comercial y según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.820.524, que se incorpora por referencia en la presente memoria, usando una temperatura de la solución de inmersión de 30°C. La viscosidad de las soluciones de inmersión fue de 0,607 Pa.s a

30°C para la solución amarilla y de 0,677 Pa.s a 30°C para la solución roja. Se obtuvo un aumento de peso medio de aproximadamente 27 mg/cápsula de gelatina.

5 Según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7, se analizó el brillo superficial de setenta y dos (72) cápsulas de gelatina sumergidas producidas según este ejemplo. El brillo superficial medio de estas cápsulas de gelatina sumergidas fue de 258 unidades de brillo.

#### **Ejemplo comparativo 10: Preparación de comprimidos recubiertos por inmersión con soluciones de inmersión de HPMC/carragenina**

10 Se añadieron 88,4 Kg (13% p/p) de HPMC 2910–5 mPa.s, 0,347 Kg de aceite de ricino (0,05% p/p) y 0,68 Kg (0,1% p/p) de carragenina kappa 911 a un tanque que contenía 590 Kg (87% p/p) de agua purificada a 80°C mientras se mezclaba a una velocidad de 1750 rpm. Una vez completada la adición, se aumentó la velocidad de la mezcladora hasta 3.500 rpm durante 15 minutos. Entonces se disminuyó la velocidad de la mezcladora hasta 1.750 rpm y se vació el tanque hasta 3,74 kPa para desgasificar la solución durante 2 horas. Se detuvo el mezclado y se dejó reposar la dispersión a una presión constante durante 3 horas más. Después se añadieron 2,175 Kg de colorante (Opatint® blanco DD–18000, de Colorcon Inc.) a 96 Kg de la solución de inmersión transparente mientras se mezclaba a una velocidad de 1.750 rpm. Después se añadieron 4,072 Kg de colorante (Opatint® azul DD–10516, de Colorcon Inc.) a una segunda parte de 96 Kg de la solución de inmersión transparente mientras se mezclaba a una velocidad de 1.750 rpm hasta su dispersión.

20 Se recubrieron por inmersión los comprimidos subrecubiertos, que se habían preparado según el procedimiento y los materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B, con la solución de recubrimiento por inmersión preparada según este ejemplo usando una máquina de inmersión en gel de calidad comercial y según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 4.820.524, que se incorpora por referencia en la presente memoria, usando una temperatura de la solución de inmersión de 40°C. Se obtuvo un aumento de peso medio de aproximadamente 20 mg/cápsula de gelatina.

25 Según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7, se analizó el brillo superficial de ochenta y ocho (88) cápsulas sumergidas en gel producidas según este ejemplo. El brillo superficial medio de estos comprimidos Geltab sumergidos fue de 232 unidades de brillo.

#### **Ejemplo 11: Preparación de comprimidos recubiertos por inmersión con solución de inmersión que contenía almidón de hidroxipropilo**

30 Se añadieron 92,5 g de almidón de maíz dentado modificado hidroxipropilado ("Pure–Cote B790", Grain Processing Corporation) a un tanque que contenía 300 g de agua purificada a 80°C mientras se mezclaba con un motor RW 20 DZM de Kika–Werk dotado de una pala de hélice de 4 cm a una velocidad de 650 rpm durante 30 minutos. Luego se añadieron 7,5 g de goma gellan ("Kelco gel", Kelco) al mismo con un mezclado constante durante 15 min. Después se añadieron 2,6 g de colorante ("Opatint rojo DD–1761" Colorcon) a la solución a 80°C con mezclado constante durante 15 min. La solución resultante contenía los ingredientes expuestos a continuación en la Tabla O:

35 Tabla O: Soluciones de inmersión basadas en almidón de hidroxipropilo

<b>Componente</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Cantidad usada</b>
Almidón de hidroxipropilo	Pure–Coat B790	Grain Processing Corporation	92,5
Goma gellan	Kelcogel	Kelco	7,5
Colorante	Opatint Red	Colorcon	2,6
Agua	N.D.	N.D.	300
*Todos los valores expresados en términos de peso (gramos) a no ser que se indique lo contrario			

40 Se sumergieron a mano los comprimidos subrecubiertos, que habían sido preparados según el procedimiento y los materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B, en la solución resultante a 22°C, luego se secaron en condiciones ambientales durante 18 horas. Se obtuvo un aumento de peso medio de aproximadamente 47 mg/cápsula de gelatina.

Luego se analizó el brillo superficial de las cápsulas de gelatina sumergidas producidas según este ejemplo según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7. El brillo superficial medio de estas cápsulas fue de 229 unidades de brillo.

## REIVINDICACIONES

1.- Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y una capa de cubierta recubierta por inmersión; capa de cubierta que cubre sustancialmente dicho núcleo, **caracterizada porque** dicha capa de cubierta está compuesta, en base al peso seco total de la capa de cubierta:

5 a) del 40 por ciento al 60 por ciento de un material filmógeno seleccionado del grupo que consiste en un almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, un derivado de almidón de maíz céreo, un derivado de dextrina de tapioca y sus mezclas;

b) del 5 por ciento al 25 por ciento de un espesante seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, fructosa y sus mezclas; y

c) del 15 por ciento al 30 por ciento de plastificante,

10 en la que la capa de cubierta posee un brillo superficial de al menos 150.

2.- Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y una capa de cubierta recubierta por inmersión; capa de cubierta que cubre sustancialmente dicho núcleo, **caracterizada porque** dicha capa de cubierta está compuesta, en base al peso seco total de la capa de cubierta:

a) del 25 por ciento al 80 por ciento de material filmógeno de almidón de hidroxipropilo;

15 b) del 0,10 por ciento al 33 por ciento de un espesante seleccionado del grupo que consiste en carragenina kappa, carragenina iota, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante, y derivados y mezclas de los mismos; y

c) del 11 por ciento al 60 por ciento de plastificante,

20 en la que la capa de cubierta posee un brillo superficial de al menos 150 y tiene un espesor de 40 micrómetros a 400 micrómetros.

3.- La forma de dosificación de la reivindicación 2, en la que la capa de cubierta está compuesta, en base al peso seco total de la capa de cubierta:

a) del 25 por ciento al 80 por ciento de almidón de hidroxipropilo;

25 b) del 0,1 por ciento al 33 por ciento de un espesante seleccionado del grupo que consiste en carragenina kappa, carragenina iota, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante y mezclas de los mismos; y

c) del 11 por ciento al 60 por ciento de un plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes de azúcar y mezclas de los mismos.

4.- La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el plastificante es glicerina y el espesante es sacarosa.

30 5.- La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la capa de cubierta está compuesta, en base al peso seco total de la capa de cubierta:

a) del 40 por ciento al 60 por ciento de un material filmógeno seleccionado del grupo que consiste en un almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, un derivado de almidón de maíz céreo, un derivado de dextrina de tapioca y sus mezclas;

b) del 10 por ciento al 20 por ciento de sacarosa; y

35 c) del 20 por ciento al 25 por ciento de glicerina.

6.- Una forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además una subcubierta que cubre sustancialmente dicho núcleo y una capa de cubierta que cubre sustancialmente dicha subcubierta.

40 7.- La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una cantidad eficaz de un ingrediente activo farmacéutico, en la que dicha forma de dosificación cumple los requisitos de disolución del USP para las formas de liberación inmediata de dicho ingrediente activo farmacéutico.

8.- Un medicamento de tipo cápsula simulada que comprende:

a. un núcleo que tiene un primer y un segundo lado,

b. una primera capa de cubierta que tiene un primer color proporcionado sobre dicho primer lado de dicho núcleo;

c. una segunda capa de cubierta que tiene un segundo color sobre dicho segundo lado de dicho núcleo, siendo dicho primer color diferente de dicho segundo color;

5 **caracterizado porque** al menos una de dicha primera capa de cubierta y segunda capa de cubierta es la capa de cubierta según lo descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9.- Un procedimiento para fabricar comprimidos recubiertos a partir de una dispersión acuosa que comprenden la capa de cubierta según lo descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende recubrir por inmersión comprimidos en la dispersión acuosa.