

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 305**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

**A61K 9/28**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09712900 .1**

96 Fecha de presentación: **17.02.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2252271**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **Composiciones de revestimiento por inmersión que contienen un almidón con elevado contenido de amilosa**

30 Prioridad:  
**19.02.2008 US 29691 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.07.2012**

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

72 Inventor/es:  
**CHEN, Jen-Chi**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

**ES 2 384 305 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 revestimiento por inmersión que contienen un almidón con elevado contenido de amilosa

### Antecedentes de la invención

5 Tradicionalmente, las cápsulas duras de gelatina han sido una forma de dosificación popular para la prescripción y los fármacos de mostrador (OTC) y muchos pacientes prefieren cápsula a comprimidos, ya que las perciben como más fáciles de ingerir. Una alternativa a los productos de cápsulas son los comprimidos oblongos, que son sólidos, y normalmente están revestidos con varios polímeros tales como éteres de celulosa con el fin de mejorar su estética, estabilidad y aptitud para la ingestión. Típicamente, dichos polímeros se aplican a los comprimidos bien a partir de una solución de disolventes orgánicos, o bien a partir de una solución acuosa o dispersión por medio de pulverización. No obstante, dichos comprimidos revestidos por pulverización carecen de la superficie brillante y elegancia de las cápsulas duras de gelatina. De manera adicional, no resulta viable desde el punto de vista comercial revestir por medio de pulverización un comprimido oblongo con un revestimiento de color diferente en cada extremo.

10 Otra alternativa a los productos de cápsulas son las cápsulas de gel, que son formas de dosificación elegantes, brillantes y preferidas por el consumidor, que se preparan por medio de inmersión de cada mitad de un comprimido alargado en una solución de gelatina de dos colores diferentes. Véase las patentes de EE.UU. Nos.: 4.820.524; 5.538.125; 5.685.589; 5.770.225; 5.198.227 y 5.296.233. Se prepara una forma similar de dosificación, comercialmente disponible como "comprimido de gel" sumergiendo cada mitad de un comprimido convexo y redondo en una solución de gelatina de dos colores diferentes, como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.228.916, 20 5.436.026 y US 5.679.406.

No obstante, el uso de gelatina como material de revestimiento farmacéutico presenta determinadas desventajas y limitaciones, incluyendo el potencial para una disminución de la tasa de disolución tras un almacenamiento prolongado, debido a la reticulación de la gelatina, y al potencial para la contaminación microbiana de la solución de gelatina durante el procesado.

25 El documento WO 02/00205A describe un almidón pre-gelificado y acetilado que presenta un contenido elevado de amilosa que se dice que resulta apropiado para la producción de cápsulas o revestimientos para formulaciones sólidas en los campos de fármacos, productos cosméticos, alimentación y dietética.

30 El documento WO 02/092708A describe un procedimiento para preparar una dispersión de revestimiento acuoso del almidón que se dice que presenta una buena estabilidad durante el almacenamiento y buenas propiedades formadoras de película.

Resulta deseable encontrar un material de revestimiento por inmersión, que no solo produzca una forma de dosificación elegante, brillante, de alto brillo y preferida por el consumidor similar a la de las formas revestidas con gelatina, sino que también se encuentre ausente de las limitaciones de la gelatina, en particular de las comentadas anteriormente.

35 El documento EP 1260218 describe un procedimiento para preparar un comprimido revestido, comprendiendo dicho procedimiento sumergir un núcleo (que comprende un agente activo) en un líquido de revestimiento y secar dicho núcleo revestido para formar un revestimiento externo sobre dicho núcleo en el que dicho líquido de revestimiento comprende al menos un almidón pero no comenta nada sobre su contenido de amilosa.

### Sumario de la invención

40 En un aspecto, la presente invención se caracteriza por un procedimiento para la preparación de un comprimido revestido por medio de inmersión de un núcleo que comprende un agente activo en un líquido de revestimiento y secar dicho núcleo revestido para formar un revestimiento externo sobre el núcleo, en el que el líquido de revestimiento contiene al menos un almidón que presenta un contenido de amilosa de al menos aproximadamente 50 por ciento en peso de dicho almidón.

45 Otros aspectos, ventajas y desventajas de la presente invención resultan evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

### Descripción detallada de la invención

50 Se piensa que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción del presente documento, utilizar la presente invención en su alcance más completo. Las siguientes realizaciones específicas pueden ser interpretadas como meramente ilustrativas, y no limitantes del resto de la divulgación en modo alguno.

A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento presentan el mismo significado que el que se comprende de forma común por parte del experto ordinario en la técnica a la cual pertenece la invención. Según se usa en el presente documento, todos los porcentajes están en peso a menos que se especifique lo contrario.

Definiciones

Según se usa en el presente documento, "comprimidos" se refiere a formas de dosificación sólidas, moldeadas o comprimidas de cualquier forma o tamaño. "Comprimidos oblongos", según se usa en el presente documento, se refiere a comprimidos sólidos con forma oblonga.

- 5 "Soluble en agua" según se usa en el presente documento en referencia a los materiales no poliméricos, significa desde moderadamente soluble hasta muy soluble, es decir, se requiere no más que 100 partes de agua para disolver 1 parte de soluto no polimérico soluble en agua. Véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed Alfonso R. Gennaro, pp. 1625-30 (20ª edición, 2000). "Soluble en agua", según se usa en el presente documento en referencia a los materiales poliméricos, significa que el polímero se hincha en agua y que se puede dispersar a nivel molecular para formar una dispersión homogénea o "solución" coloidal.

Líquido de revestimiento

- 15 Como se ha comentado anteriormente, en una realización, la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido revestido por medio de inmersión de un núcleo que comprende un agente activo en el interior de un líquido de revestimiento. El revestimiento líquido incluye al menos un almidón que tiene un contenido de amilosa de al menos aproximadamente 50 por ciento en peso de dicho almidón. En una realización, el líquido de revestimiento puede además incluir al menos una goma y/o al menos un plastificante. Posteriormente, el núcleo sumergido se seca (por ejemplo, para permitir que el medio líquido sea retirado), después de lo cual el líquido de revestimiento formó un revestimiento externo sobre el núcleo, dando lugar a un comprimido revestido.

- 20 En una realización, el líquido de revestimiento incluye al menos una goma, y la proporción en peso de al menos un almidón (es decir, el peso total combinado de dichos almidones si se incluye más que un tipo) con respecto a al menos una goma (es decir, el peso total combinado de dichas gomas si se incluye más que una goma) es de aproximadamente 250:1 a aproximadamente 100:1 (tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 150:1). En una realización, el líquido de revestimiento incluye al menos un plastificante y la proporción en peso de al menos un almidón (es decir, el peso total combinado de dichos almidones si se incluye más que un tipo) con respecto al peso de un plastificante (es decir, el peso total combinado de dichos plastificantes si se incluye más que un tipo) es de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 2:1 (tal como de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 3:1).

- 30 En una realización, el líquido de revestimiento se encuentra en forma de dispersión. En una realización, el líquido de revestimiento incluye un medio líquido en una cantidad, basada en el peso total del líquido de revestimiento, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 85 por ciento (tal como de aproximadamente 55 por ciento hasta aproximadamente 80 por ciento, tal como de aproximadamente 60 por ciento a aproximadamente 75 por ciento). Ejemplos de medios líquidos apropiados incluyen, por sin limitarse 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 medio líquido incluye agua. La película resultante que forma la dispersión típicamente posee un nivel de sólidos, basándose en el peso total de película que forma la dispersión, de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 45 por ciento o de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 35 por ciento.

- 40 En una realización, el revestimiento líquido comprende, basándose en el peso total del líquido de revestimiento, (i) de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 40 por ciento (tal como de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 por ciento en peso) de al menos un almidón; (ii) de manera opcional de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 15 por ciento (tal como de aproximadamente 1,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento) de al menos un plastificante; y (iii) de manera opcional de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento (tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,25 por ciento) de al menos una goma.

- 45 En una realización, la viscosidad del líquido de revestimiento es de aproximadamente 400 a aproximadamente 3000 cps, tal como de aproximadamente 1000 cps a aproximadamente 1800 cps, tal como de aproximadamente 1300 cps a aproximadamente 1500 cps usando un viscosímetro de Brookfield, equipado con un eje N° 31, a 45 °C.

- 50 En una realización, el revestimiento resultante comprende, basándose en el peso total seco del revestimiento externo, (i) de aproximadamente 70 por ciento a aproximadamente 99 por ciento (tal como de aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 95 por ciento) de al menos un almidón; (ii) de manera opcional, de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 25 por ciento (tal como de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento) de un plastificante; y (iii) de manera opcional, de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 1 por ciento (tal como de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 0,75 por ciento) de al menos una goma.

- 55 En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento posteriormente secado se encuentran sustancialmente libres de gelatina. Por sustancialmente libre, se define en el presente documento menos que 1 por ciento (tal como que contiene menos que aproximadamente de 0,1 %, tal como menos que 0,01 %, tal como que contiene 0%). En otra realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante se encuentran sustancialmente libres de materiales de procedente bovina. En otra realización, el líquido de revestimiento y el

revestimiento externo resultante se encuentran sustancialmente libres de hidrocoloides. En otra realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante se encuentran sustancialmente libres de plastificantes. En otra realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante se encuentran sustancialmente libres de goma guar.

- 5 De manera sorprendente, se ha encontrado que los sustratos se pueden aplicar en dichos líquidos de revestimiento de la presente invención usando el mismo equipamiento e intervalo similar de condiciones de procedimiento que los que se emplean para la producción de comprimidos revestidos con gelatina y moldeados por inmersión. Por ejemplo, se pueden revestir los comprimidos usando dispersiones acuosas de la presente invención por medio de parámetros de procedimiento de inmersión de gelatina conocidos y equipamiento. Los detalles de dicho equipamiento y
- 10 condiciones de procesado son conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N°. 4.820.524, que se incorpora por referencia en el presente documento. Los líquidos de revestimiento divulgados en el presente documento también se pueden preparar de manera ventajosa a niveles de porcentaje de sólidos que son sustancialmente mayores que los que se usan para el revestimiento de líquidos que contienen otros tipos de polímeros tales como hidrocoloides.
- 15 De manera inesperada, los inventores han encontrado que los revestimientos formados por medio de inmersión de los núcleos en los líquidos de revestimiento de la presente invención poseían propiedades excelentes en comparación con los procesados por medio de revestimientos de gelatina, por ejemplo, resistencia a la fisuración, dureza, espesor, uniformidad de color, suavidad y brillo. Típicamente, los revestimientos externos resultantes de la presente invención poseían un brillo superficial mayor que aproximadamente 150, por ejemplo mayor que
- 20 aproximadamente 190, tal como mayor que aproximadamente 210 o mayor que 250.

Además, los comprimidos revestidos por inmersión con los líquidos de revestimiento de la presente invención fueron superiores a los comprimidos revestidos por inmersión con los revestidos convencionales basados en gelatina de varias maneras importantes. Los revestimientos secos formados por las composiciones de la presente invención, de manera sorprendente y ventajosa, también contenían menos burbujas de aire en con respecto a la cantidad presente

25 en las composiciones secas de inmersión basadas en gelatina. De igual forma, las composiciones revestidas por inmersión de la presente invención poseían un grado mayor de brillo con respecto a revestimientos similares aplicados por medio de procedimientos de revestimiento por pulverización conocidos en la técnica. Las composiciones revestidas por inmersión de la presente invención también poseían un grado similar de brillo con respecto a los revestimientos de encapsulado o los revestimientos de inmersión que contienen gelatina, que

30 actualmente son considerados como referencia en la industria para los revestimientos de alto brillo. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.274.162 (las lecturas de brillo típicas para comprimidos estándar encapsulados de gelatina o comprimidos sumergidos en gel disponibles comercialmente varían de aproximadamente 200 a 400 unidades de brillo, las lecturas de brillo para medicamentos estándar revestidos con azúcar disponibles comercialmente varían de 177 a 209 unidades de brillo y las lecturas de brillo para un sistema nuevo de

35 revestimiento de alto brillo varían de aproximadamente 148 a aproximadamente 243 unidades de brillo).

#### Almidón con elevado contenido de amilosa

Típicamente, los almidones son sistemas de biopolímero que comprenden de forma predominante dos polisacáridos - amilosa y amilopectina. Como se ha comentado anteriormente, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante para el comprimido incluyen un almidón que presenta un contenido de amilosa de al menos

40 aproximadamente 50 por ciento (tal como al menos aproximadamente 60 por ciento) en peso de almidón. Lo que significa un "contenido de amilosa" es el porcentaje en peso de amilosa presente en el almidón. El contenido de amilosa de los almidones se puede medir usando análisis conocidos en la técnica (por ejemplo, como se explica por parte de Williams, PC et al., "A rapid colorimetric procedure for estimating amylose contents on starch and flours. Cereal Chemistry, 47: 411-20 (1970)). El término "almidón" incluye tanto almidones no modificados como almidones

45 en los que los grupos funcionales de dicho almidón han sido modificados, tal como la adición de grupos hidroxil alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, grupos hidroxil propilo o hidroxil etilo).

Ejemplos de almidones que presentan un contenido de amilosa de al menos aproximadamente 50 por ciento en peso del almidón incluyen almidones procedentes de guisante (en los sucesivos denominados "almidones de guisante"). La expresión "almidón de guisante" incluye tanto almidones de guisante no modificados como almidones

50 de guisante en los que los grupos funcionales (por ejemplo, grupos hidroxilo) de dicho almidón han sido modificados (por ejemplo, la sustitución de grupos hidroxil alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, tal como grupo hidroxipropilo o hidroxietilo). Ejemplos de dichos almidones de guisante modificados incluyen Lycoat RS780®, en el que 6,2 por ciento de los grupos hidroxilo del almidón de guisante han sido sustituidos con hidroxipropilo (disponible en Roquette Freres, 62136 Lestrem France).

#### Plastificante

El líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante para la forma de dosificación incluye uno o más plastificantes. Ejemplos de plastificantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, trietilcitrato y citrato de tributilo. Plastificantes apropiados contribuyen a evitar la fisuración del revestimiento resultante durante el procedimiento de secado.

Goma

5 Como se ha comentado anteriormente, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante para el comprimido incluyen una o más gomas. Ejemplos de tales gomas incluyen, pero sin limitarse a, goma xantán, goma de algarroBILLA, goma tara y sus mezclas. En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante para el comprimido incluyen una primera goma y una segunda goma. En una realización la primera goma es goma xantán y la segunda es goma de algarroBILLA.

Gomas xantán apropiadas incluyen las disponibles en C.P. Kelco Company (Atlanta, GA) con el nombre comercial, "Keltrol 1000", "Xantrol 180" o "K9B310". Gomas de algarroBILLA apropiadas incluyen las disponibles en LBG Sicilia (Ragusa, Italia).

10 Espesante no gomoso

15 En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante para el comprimido incluye además uno o más espesantes, en los que dicho(s) espesante(s) no son una goma. Ejemplos de dichos espesantes incluyen, pero sin limitarse a, carragenina (tal como carragenina lambda o carragenina kappa), poli(óxido de etileno), hipomelosa e hidroxipropilcelulosa y sus mezclas. En una realización, el revestimiento resultante comprende, basándose en el peso total seco de revestimiento externo, desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta aproximadamente 2 por ciento de uno o más espesantes (por ejemplo, carragenina).

Otros ingredientes

20 De manera opcional, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante puede incluir otros ingredientes tales como, basándose en el peso total de líquido de revestimiento, de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 2 por ciento de conservantes tales como metilparabeno y propilparabeno, de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 14 por ciento de agentes opacificantes tales como dióxido de titanio, y/o de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 14 por ciento de colorantes. Véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed. Alfonso R. Gennaro, pp. 858-893 (20<sup>a</sup> edición, 2000), que se incorpora por referencia en el presente documento.

25 Ejemplos de colorantes incluyen, pero sin limitarse a, colorantes azo, colorantes de quinoftalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales y sus mezclas. De manera más específica, los colorantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, azul de patente V, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorubina, ponsó 4R, amaranto, rojo 33 D+C, rojo 22 D+C, rojo 26 D+C, rojo 28 D+D, amarillo10 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 carbono, negro de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antiocianinas, extracto tumérico, extracto de cochinilla, clorfilina, cantaxantina, caramelo y betanina y sus mezclas.

35 En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante puede incluir un edulcorante. Edulcorantes apropiados incluyen, pero sin limitarse, aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa y sacarina y sus mezclas. Se puede añadir un edulcorante al revestimiento en peso del revestimiento en seco en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 por ciento.

40 En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante incluyen un acidulante. Acidulantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico y ácido ascórbico y sus mezclas. Se puede añadir un acidulante al revestimiento en peso de revestimiento seco en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 por ciento.

45 En una realización, el líquido de revestimiento o el revestimiento externo resultante incluyen un agente de calentamiento, un agente aromatizante o un agente de refrigeración. Ejemplos de agentes de calentamiento incluyen, pero sin limitarse a, capsaicina. Ejemplos de agentes de refrigeración incluyen, pero sin limitarse a, refrigerantes volátiles tales como mentol o succinato de mono-mentilo, o refrigerantes no volátiles tales como los disponibles en International Flavors and Fragrances (IFF) como "Refrigerante N<sup>o</sup>. 2". Se puede añadir un agente de calentamiento, un agente aromatizante y/o un agente de refrigeración al revestimiento en peso del revestimiento seco en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 por ciento, tal como de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 por ciento.

55 En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante incluyen pigmentos de efecto especial que se dispersan y no se disuelven en líquido. Ejemplos de pigmentos de efecto especial incluyen, pero sin limitarse a, mica, candurina, escamas de sílice, escamas de aluminio, escamas de oro y escamas de dióxido de titanio y sus mezclas. Se puede añadir un pigmento de efecto especial al revestimiento en peso del revestimiento seco en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 0,05 a

aproximadamente 10 por ciento.

En una realización, el líquido de revestimiento y el revestimiento externo resultante contienen sales que actúan con capacidad tamponadora para mantener los niveles de pH. Sales apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, sales de fosfato, sales de citrato (tales como citrato de sodio y calcio) y sales de bicarbonato (tales como bicarbonato de sodio y potasio).

#### Núcleo del comprimido revestido

Como se ha comentado anteriormente, el comprimido revestido incluye un núcleo que incluye un agente activo farmacéuticamente. De manera opcional, el núcleo puede comprender un sub-núcleo (que también puede ser denominado como "inserto") que puede prepararse por medio de cualquier procedimiento, por ejemplo compresión o moldeo, y que de manera opcional puede contener uno o más agentes activos farmacéuticamente.

El núcleo de la presente invención se puede preparar por medio de cualquiera procedimiento apropiado, incluyendo por ejemplo compresión y moldeo, y dependiendo del procedimiento por el cual se prepare, típicamente comprende un(unos) agente(s) activo(s) farmacéuticamente y una variedad de excipientes (tales como ingredientes inactivos que pueden resultar útiles para conferir las propiedades físicas deseadas al núcleo de dosificación).

En realizaciones en las que el núcleo es una forma de dosificación comprimida, por ejemplo, un comprimido sometido a compresión, se puede obtener el núcleo a partir de polvo sometido a compresión. El polvo puede contener un agente activo farmacéuticamente, y de manera opcional puede comprender varios excipientes, tales como aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, sustancias de relleno y similares, como resulta convencional, o el polvo puede comprender otro material particulado de naturaleza medicinal o no medicinal, tal como mezclas de placebo inactivo para formación de comprimidos, mezclas de dulces y similares. Una formulación particular comprende un agente activo farmacéuticamente, como excipiente, un material compresible que se deforma plásticamente, y de manera opcional otros excipientes, tales como desintegrantes y lubricantes y se describe con más detalle en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N<sup>o</sup>. 20030068373. Durante la compresión, el material compresible que se deforma de manera plástica adopta la forma de microrelieve a partir de la superficie de presión superior y/o inferior.

Los materiales apropiados compresibles que se deforman plásticamente para estas realizaciones incluyen, pero sin limitarse a: celulosa microcristalina, ceras, grasas, mono- y diglicéridos, sus derivados y sus mezclas y similares. En determinadas realizaciones, en las que posteriormente se provoca la fusión del material compresible que se deforma de manera plástica y la absorción en el comprimido, se puede escoger el material compresible que se deforma de manera plástica entre materiales compresibles que se deforman de manera plástica de bajo punto de fusión, tal como ceras en forma de polvo compresibles que se deforman de manera plástica, tal como cera shellac y cera microcristalina, polietilenglicol y sus mezclas.

Sustancias de relleno apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, carbohidratos compresibles solubles en agua tales como azúcares, que incluyen dextrosa, sacarosa, isomaltosa, fructosa, maltosa y lactosa, polidextrosa, alcoholes de azúcar, que incluyen manitol, sorbitol, isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, hidrolisatos de almidón, que incluyen dextrinas y maltodextrinas, y similares, materiales que se deforman plásticamente insolubles en agua tales como celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos, materiales de fractura por fragilidad insolubles en agua tales como fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio y similares y sus mezclas.

Aglutinantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes secos tales como polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares; aglutinantes húmedos tales como polímeros solubles en agua, incluyendo hidrocoloides tales como alginatos, agar, goma guar, algarrobilla, carragenina, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantán, gelán, maltodextrina, galactomanano, pustulano, pululano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, gualano, ramsano, zooglano, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosán, polivinil pirrolidona, materiales celulósicos, almidones y similares; y sus mezclas.

Desintegrantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, glucolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina y similares.

Lubricantes apropiados incluyen, pero sin limitarse a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco y ceras.

Las sustancias de deslizamiento apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, dióxido de silicio coloidal y similares.

En realizaciones en las que el núcleo se prepara por medio de compresión, éste también puede incorporar adyuvantes aceptables farmacéuticamente, que incluyen, pero sin limitarse a, conservantes, edulcorantes de alta intensidad tales como aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamato, sacarina, sucralosa y similares; y otros edulcorantes tales como dihidroalconas, glicirizina, Monellin<sup>TM</sup>, esteviosido, Talin<sup>TM</sup> y similares; aromatizantes, antioxidantes, tensioactivos y agentes colorantes.

En una realización de la invención, las formas de dosificación de la presente invención comprenden un núcleo

formado por una mezcla de polvos que presentan un tamaño de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros. En una realización, el agente activo farmacéuticamente presenta un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros. En otra realización, al menos un excipiente presenta un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micrómetros. En dicha realización, el excipiente principal (por ejemplo, un excipiente que comprende al menos 50 % en peso del núcleo), presenta un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros (tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micrómetros). Partículas dentro de este intervalo de tamaño resulta particularmente preferidas para los procedimientos de compresión directa.

En una realización de la invención, el núcleo puede ser un comprimido sometido a compresión directa preparado a partir de un polvo que se encuentra sustancialmente libre de alginantes poliméricos solubles en agua y de polímeros hidratados. La presente composición resulta ventajosa para mantener un perfil de disolución de liberación inmediata, minimizando los costes de procesado y los costes materiales, y proporcionando una estabilidad física y química óptima de la forma de dosificación. En una realización, la densidad de la forma de dosificación es mayor que aproximadamente 0,9 g/cc. En una realización, la dureza de la forma de dosificación es mayor que aproximadamente 7 kilopondios, por ejemplo mayor que aproximadamente 9 kilopondios, cuando se somete a ensayo usando un Dispositivo de Ensayo De Dureza de Comprimido de Schleuniger. El Dispositivo de Ensayo de Dureza de Comprimido de Schleuniger funciona sometiendo a compresión 2 elementos de sujeción metálicos opuestos, que a su vez aplican una fuerza sobre un único comprimido hasta que se aprecia rotura, momento en el cual se mide la fuerza en kilopondios o en kilopascales. Se registra la media de 5 comprimidos.

En realizaciones en las que el núcleo se prepara por medio de compresión directa, los materiales que comprenden el núcleo, por ejemplo, el(los) agente(s) activo farmacéuticamente y el(los) excipiente(s), se pueden mezclar juntos, por ejemplo en forma de polvos secos, y se pueden alimentar en el interior de una cavidad de un aparato que aplica presión para formar el núcleo. Se puede usar cualquier aparato de compactación apropiado, incluyendo por ejemplo un compactador de rodillos tal como un quilsonador o un rodillo de caída; o una prensa convencional para comprimidos. En una realización, el núcleo se puede formar por medio de compactación usando una prensa rotatoria para comprimidos como se conoce en la técnica. En general, se introduce un volumen medido de polvo en el interior de la cavidad de troquel de la prensa rotatoria de comprimidos, y se hace rotar la cavidad como parte de una "mesa de troquel" desde la posición de llenado hasta la posición de compactación. En la posición de compactación, se compacta el polvo entre un cuño superior y un cuño inferior, lo que da como resultado que el comprimido es presionado desde la cavidad de troquel por medio del cuño inferior. De manera ventajosa, el procedimiento de compresión directa permite la minimización o eliminación de los aglutinantes, poliméricos, solubles en agua que no son sacáridos tales como polivinil pirrolidona, alginatos, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares, que podrían tener un efecto negativo sobre la disolución.

En otra realización, se puede preparar el núcleo por medio de procedimientos de compresión y el aparato descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de publicación 20040156902. De manera más específica, el núcleo se puede preparar usando un módulo de compresión rotatorio que comprende una zona de llenado, una zona de inserción, una zona de compresión, una zona de eyección y una zona de purga en un único aparato que presenta una construcción de troquel de doble fila. Los troqueles del módulo de compresión pueden llenarse posteriormente usando la ayuda de vacío, con filtros colocados en cada troquel o cerca de él. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema opcional de recuperación de polvo para recuperar el exceso de polvo de los filtros y devolver el polvo a los troqueles.

En otra realización, el núcleo se puede preparar por medio de un procedimiento de granulado en estado húmedo, en el que el agente activo farmacéuticamente, excipientes apropiados y una solución o dispersión de aglutinante húmedo (por ejemplo, una pasta acuosa de almidón cocido o solución de polivinil pirrolidona) se pueden mezclar o granular. Un aparato apropiado para el granulado en estado húmedo incluye mezcladores de baja cizalladura (por ejemplo mezcladores planetarios), mezcladores de alta cizalladura y lechos fluidos (incluyendo lechos fluidos rotatorios). El material granulado resultante se puede secar posteriormente, y de manera opcional se puede mezclar en seco con otros ingredientes (por ejemplo, adyuvantes y/o excipientes tales como, por ejemplo, lubricantes, colorantes y similares). A continuación, la mezcla final seca resulta apropiada para compresión por medio de los procedimientos descritos en el párrafo anterior. Los procedimientos para compresión directa y los procedimientos de granulado en estado húmedo se conocen en la técnica.

#### Subvestimiento del núcleo

En una realización, el núcleo comprende una o más capas de subvestimiento. En una realización, la capa de subvestimiento cubre sustancialmente la superficie del núcleo. El uso de subvestimientos se conoce bien en la técnica y se divulga, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N°. 3,185,626 que se incorpora por referencia en el presente documento. Ejemplos de subvestimientos apropiados se divulgan en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.683.256, 4.543.370, 4.643.894, 4.828.841, 4.725.441, 4.802.924, 5.630.871 y 6.274.162, que se incorporan por referencia en el presente documento. Subvestimientos apropiados pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; policarbonatos tales como goma xantán, almidón y maltodextrina; plastificantes que incluyen por ejemplo, glicerina,

polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, tensioactivos tales como polisorbato-80, lauril sulfato de sodio y sulfosuccinato de dioctil-sodio; polícarbohidratos, pigmentos y opacificantes.

5 En una realización, el subrevestimiento incluye, basándose en el peso total del subrevestimiento, de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 8 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 4 por ciento a aproximadamente 6 por ciento de éter de celulosa soluble en agua y de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de aceite de ricino, como se divulga con detalle en la patente de Estados Unidos N<sup>o</sup>. 5.658.589 que se incorpora por referencia en el presente documento. En otra realización, el subrevestimiento incluye, basándose en el peso total de subrevestimiento, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50  
10 por ciento (tal como de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento) de HPMC; de aproximadamente 45 por ciento a aproximadamente 75 por ciento (tal como de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento) de maltodextrina; y de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento (tal como de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento) de PEG 400.

15 Típicamente, el subrevestimiento se encuentra presente en una cantidad, basándose en el peso seco del núcleo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 por ciento. Típicamente, la capa de revestimiento de inmersión seca se encuentra presente en una cantidad, basándose en el peso seco del núcleo y del subrevestimiento opcional, de aproximadamente 1,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento.

En una realización el comprimido revestido se encuentra sustancialmente libre de subrevestimiento.

20 En una realización en la que el comprimido revestido incluye una o más aberturas a través del revestimiento del comprimido revestido que se extiende hasta el núcleo del comprimido revestido, el comprimido revestido se encuentra sustancialmente libre de subrevestimiento.

25 En una realización en la que el comprimido revestido incluye tanto un subrevestimiento como un revestimiento externo, el revestimiento externo no reviste la banda del abdomen del comprimido oblongo (por ejemplo, por medio de exposición de una parte del subrevestimiento). En una realización, la banda del abdomen expone una parte del subrevestimiento que presenta una anchura de al menos 2 mm. En una realización, el nivel de brillo del revestimiento externo es de al menos 10 por ciento (tal como al menos 20 por ciento) mayor que el nivel de brillo del subrevestimiento expuesto.

#### Revestimiento externo del comprimido revestido

30 Lo que se quiere significar por revestimiento externo es el revestimiento de la superficie externa del comprimido revestido. En una realización, el revestimiento externo cubre sustancialmente (es decir, cubre al menos 90 por ciento) de la superficie de dicho revestimiento.

35 El espesor medio de la capa de revestimiento por inmersión seco típicamente es de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 micrómetros. No obstante, un experto en la técnica apreciará fácilmente sin experimentación adicional que el espesor del revestimiento se puede variar con el fin de proporcionar una forma de dosificación más fácil de ingerir y suave o para conseguir el perfil de disolución deseado. Además, el espesor de los revestimientos de película sumergidos puede variar en diferentes puntos del sustrato dependiendo de su forma. Por ejemplo, el espesor del revestimiento en un borde o esquina del sustrato puede ser tanto como de 50 por ciento a 70 por ciento menos que el espesor del revestimiento en el centro de la cara principal del sustrato. Se puede minimizar la presente diferencia, por ejemplo, mediante el uso de subrevestimiento más grueso, o mediante el uso de composiciones de inmersión que den lugar a ganancias de peso mayores del sustrato.  
40

45 En realizaciones en las que se desee un revestimiento de inmersión más grueso, los inventores han encontrado que se puede añadir una cantidad eficaz de un mejorador de la ganancia de peso escogido entre el grupo que consiste en simeticona, polisorbato 80 y sus mezclas, sobre la composición formadora de película formada por, y/o que consiste esencialmente en, un conformador de película y un espesante adicional tal como un hidrocoloide. El mejorador de ganancia de peso se usa en una cantidad suficiente para aumentar la ganancia de peso del líquido de revestimiento, por ejemplo, en al menos aproximadamente 10 por ciento, al menos aproximadamente 20 %, o en al menos aproximadamente 30 % sobre el sustrato cuando se encuentra seco. El aumento de ganancia de peso en porcentaje se determina en base a la diferencia entre el peso total del sustrato revestido con la composición de revestimiento incluyendo el mejorador de ganancia de peso, y el peso total del sustrato equivalente revestido, que se ha revestido en condiciones de procesamiento similares con una composición de revestimiento que no incluye una cantidad eficaz del mejorador de ganancia de peso.  
50

En una realización, el procedimiento además comprende crear una o más aberturas del subrevestimiento en la parte del comprimido que no se encuentra revestida con el subrevestimiento externo, para exponer dicho núcleo de la superficie de dicho comprimido revestido, tal y como se describe en la solicitud de patente N<sup>o</sup>. 2005/0152970.

55 En una realización, el procedimiento además comprende crear una o más aberturas en el revestimiento externo para exponer el núcleo, no a través del subrevestimiento, como se divulga en la solicitud de patente de Estados Unidos N<sup>o</sup>. 2005/0152970, pero a través de la porción del comprimido que contiene el revestimiento externo. Esto resulta



ventajoso ya que el revestimiento externo divulgada en el presente documento es compatible con perforación con láser, mientras que la gelatina no es compatible. Debido a que la gelatina no es compatible con la perforación por láser, resulta necesario en los comprimidos con dicho revestimiento de gelatina, exponer el subrevestimiento antes de la perforación con láser de las aberturas.

- 5 En una realización, el revestimiento externo cubre únicamente una parte del comprimido tal como únicamente la mitad del comprimido revestido. La otra mitad del comprimido revestido puede comprender un tipo separado del revestimiento externo tal como gelatina, o exponer únicamente el subrevestimiento o el núcleo.

10 En una realización, el revestimiento externo se encuentra sustancialmente libre de colorantes. Según se usa en la presente realización, sustancialmente libre se define como menos que 1 % en peso, tal como menos que 0,5 % en peso de colorante(s). En una realización, el núcleo es un núcleo de bicapa (en el que una capa incluye un primer color y la segunda capa incluye un segundo color) y el revestimiento es traslúcido. En una realización, la segunda capa comprende un ingrediente activo que es el mismo o diferente del ingrediente activo de la primera capa. Una capa puede presentar un agente activo farmacéuticamente de liberación inmediata, y la otra capa puede presentar un agente activo farmacéuticamente de liberación modificada.

- 15 En una realización, el revestimiento externo es traslúcido y comprende un colorante. En una realización, el revestimiento externo es traslúcido y es sustancialmente libre de colorante.

#### Brillo superficial del revestimiento externo del comprimido revestido

20 En una realización, el revestimiento externo comprende un brillo superficial de al menos 150. "Brillo superficial", según se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de reflectancia de luz medida con un ángulo incidente de 60 grados usando el procedimiento que se explica en el Ejemplo 8 del presente documento.

#### Comprimidos revestidos de tipo cápsula

25 En una realización, los comprimidos revestidos se parecen a una cápsula multi-coloreada (por ejemplo, un comprimido revestido que presenta un extremo con un revestimiento externo de un color y el otro extremo con un revestimiento externo de un color diferente). Véase la patente de Estados Unidos N°. 4.820.524 que se incorpora por referencia en el presente documento.

En una realización, el procedimiento incluye sumergir el primer extremo del núcleo en el interior de un primer líquido de revestimiento y posteriormente incluye además sumergir dicho segundo extremo del núcleo en el interior de un segundo líquido de revestimiento, en el que el segundo líquido de revestimiento es de un color diferente del dicho líquido de revestimiento.

- 30 En una realización, el comprimido revestido incluye un subrevestimiento y un revestimiento externo, en el que el revestimiento externo rodea de aproximadamente 40 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del área superficial del núcleo.

35 En una realización, la forma de dosificación es un medicamento de tipo cápsula simulada que comprende un subrevestimiento y un revestimiento externo sobre los dos extremos del comprimido, en el que las partes del revestimiento externo se unen juntas o se superponen. En una realización, la forma de dosificación es un medicamento de tipo cápsula simulada que comprende un subrevestimiento y un revestimiento externo sobre dos extremos del comprimido, en el que las partes del revestimiento externo no se superponen, exponiendo de este modo una parte del subrevestimiento. En una realización, se proporciona al menos una abertura a través de la parte subrevestida expuesta al núcleo y/o se proporciona al menos una abertura a través del revestimiento externo al núcleo.

#### Agente activo farmacéuticamente

45 La forma de dosificación de la presente invención incluye al menos un agente activo farmacéuticamente. Lo que se entiende por "agente activo farmacéuticamente" es un agente (por ejemplo, un compuesto) que está permitido o aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos, la European Medicines Agency, o cualquiera de sus entidades sucesoras, para el tratamiento oral de una enfermedad o trastorno. Agentes activos farmacéuticamente apropiados incluyen, pero no se encuentran limitados a, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, antihistaminas, antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antivíricos o antifúngicos), antidepresores, agentes antidiabéticos, antiespasmódicos, supresores de apetito, broncodilatadores, agentes de tratamiento cardiovascular (por ejemplo, estatinas), agentes de tratamiento del sistema nervioso central, anti-tusivos, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes de tratamiento gastrointestinal, anestésicos, mucolíticos, relajantes musculares, agentes de tratamiento de osteoporosis, estimulantes, nicotina y sedantes.

Ejemplos de agentes de tratamiento gastrointestinal apropiados incluyen, pero no se limitan a: antiácidos tales como ingredientes activos que contienen aluminio (por ejemplo, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de dihidroaluminio y sodio y fosfato de aluminio), ingredientes activos que contienen bicarbonato, ingredientes activos que contiene bismuto (por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrito de bismuto), ingredientes activos que contienen calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), glicina, ingredientes activos que contienen magnesio (por ejemplo, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio), ingredientes activos que contiene fosfato (por ejemplo, fosfato de aluminio y fosfato de calcio), ingredientes activos que contienen potasio (por ejemplo, bicarbonato de potasio), ingredientes activos que contiene sodio (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y silicatos: laxantes tales como agentes de reblandecimiento de deposición (por ejemplo, docusato) y laxantes estimulantes (por ejemplo, bisacodilo); antagonistas del receptor H2, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina y nizatidina; inhibidores de bomba de protones tales como omeprazol y lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida; antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como subsalicilato de bismuto, caolín, difenxilato y loperamida; glucopirrolato; analgésicos, tales como mesalamina; antieméticos tales como ondansetron, ciclizina, difenilhidroamina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxizina; bacterias probióticas que incluyen por no se limitan a lactobacilo; lactasa; racecadotril; y anti-flatulentos tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona y simeticona, incluyendo los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260); sus isómeros; y sus sales aceptables farmacéuticamente y profármacos (por ejemplo, ésteres).

Ejemplos de analgésicos apropiados, anti-inflamatorios y antipiréticos incluyen, pero sin limitarse a, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, flurprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y surprofeno) e inhibidores de COX tales como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetil salicílico; derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindaco y tolmetina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido flemenámico; derivados de ácido bifenilcarboxílico tales como diflunisal y flufenisal; y oxicámicos tales piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; sus isómeros; y sus sales aceptable farmacéuticamente y sus profármaco.

Ejemplos de antihistaminas y descongestionantes incluyen, pero sin limitarse a, bromofeniramina, clorciclizina, dexbromofeniramina, fenindamina, ferniramina, pirlamina, donzilamina, pripolidina, efedrina, fenilefedrina, seudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, nafazolina, oximetazolina, montelukast, propilhexadrina, triprolidina, clemastina, acrivastina, prometazina, oxomemazina, mequitazina, buclizina, bromhexina, cetotifeno, terfenadina, ebastina, oxatamida, xilomeazolina, loratadina, desloratadina y cetirizina; sus isómeros; y sus sales aceptables farmacéuticamente y sus ésteres.

Ejemplos de anti-tusivos y expectorantes incluyen, pero sin limitarse a, difenhidramina, dextrometorfano, noscapina, clofedianol, mentol, benzonatato, etilmorfolina, codeína, acetilcisteína, carboxcisteína, ambroxol, alcaloides de belladona, sobrenol, guaiacol y guaifenesina; sus isómeros; y sus sales aceptable farmacéuticamente y profármacos.

Ejemplos de relajantes musculares incluyen, pero sin limitarse a, ciclobenzaprina y clorzoxazona, metaxalona y orfenadrina, metacarbamol; sus isómeros, y sus sales aceptables farmacéuticamente y sus profármaco.

Ejemplos de estimulantes incluyen, pero sin limitarse a, cafeína.

Ejemplos de sedantes incluyen, pero sin limitarse a, coadyuvantes de sueño tales como antihistaminas (por ejemplo, difenhidramina), eszopiclona y zolpidem y sales aceptables farmacéuticamente y sus profármacos.

Ejemplos de supresores de apetito incluyen, pero sin limitarse a, fenilpropanolamina, fentermina y dietilcatinona y sales aceptables farmacéuticamente y sus profármacos.

Ejemplos de anestésicos (por ejemplo, para el tratamiento de la faringitis) incluyen, pero sin limitarse a , dicloneno, benzocaína y pectina y su sales aceptables farmacéuticamente y sus profármacos.

Ejemplos de estatinas apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, atorvastina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atrovastatina, pravastatina y sales aceptables farmacéuticamente y sus profármacos.

Como se ha comentado anteriormente, los agentes activos farmacéuticamente de la presente invención puede estar también presentes en forma de sales aceptable farmacéuticamente, tales como sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas. Sales ácidas/aniónicas aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexiresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, esetonato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato,

succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y tridiodida. Sales básicas/aniónicas aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc.

5 Como se ha comentado anteriormente, los agentes activos farmacéuticamente de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de los profármacos de los agentes activos farmacéuticamente. En general, dichos profármacos son derivados funcionales del agente activo farmacéuticamente, que se convierte fácilmente in vivo en el agente activo farmacéuticamente requerido. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco apropiados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención proporciona los ésteres, amidas, y otras formas  
10 protegidas y derivadas de los compuestos descritos.

15 Cuando los agentes activos farmacéuticamente de acuerdo con la presente invención presentan al menos un centro quiral, por consiguiente, pueden existir como enantiómeros. Cuando los agentes activos farmacéuticamente poseen dos o más centros quirales, de manera adicional, pueden existir como diastereómeros. Debe entenderse que dichos isómeros y sus mezclas se engloban dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los agentes activos farmacéuticamente pueden existir como polimorfos y como tal se pretende que queden incluidos en la presente invención. Además, algunos de los agentes activos farmacéuticamente puede formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende que dichos solvatos queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 En una realización, el agente o agentes activos farmacéuticamente se encuentran presentes en la forma de dosificación en cantidad eficaz terapéuticamente, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras administración oral y que se puede determinar fácilmente por parte del experto en la técnica. Para determinar dichas cantidades, es preciso considerar el agente activo farmacéuticamente objeto de administración, las características de biodisponibilidad del agente activo farmacéuticamente, el régimen de dosificación, la edad y el peso del paciente y otros factores, como se sabe en la técnica.

25 El agente activo farmacéuticamente puede estar presente de varias formas. Por ejemplo, el agente activo farmacéuticamente se puede dispersar a nivel molecular, por ejemplo, se puede fundir, dentro de la forma de dosificación, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar revestidas o no revestidas. Si el agente activo farmacéuticamente se encuentra en forma de partículas, las partículas (ya sean revestidas o no revestidas) típicamente presentan un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000  
30 micrómetros. En una realización, dichas partículas son cristales que presentan un tamaño medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas son gránulos o pellas que presentan un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 micrómetros, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrómetros, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 micrómetros.

35 Si el agente activo farmacéuticamente presenta un sabor cuestionable, éste puede revestirse con un revestimiento enmascarador del sabor, conocido en la técnica. Ejemplos de revestimientos enmascaradores de sabor apropiados se describen en la patente de EE.UU. N.º. 4.851.226, la patente de EE.UU. N.º. 5.075.114 y la patente de EE.UU. N.º. 5.489.436. También se pueden emplear agentes activo farmacéuticamente enmascaradores de sabor disponibles comercialmente. Por ejemplo, se puede usar en la presente invención partículas de acetaminofeno que se encuentran encapsuladas con etilcelulosa u otros polímeros por medio de un procedimiento de coacervación. El acetaminofeno encapsulado de coacervación se puede adquirir comercialmente en Eurand America Inc. (Vandalia, Ohio) o en Circa Inc. (Dayton, Ohio).

45 El agente activo farmacéuticamente puede estar presente en forma de cristal puro o en forma granulada antes de la adición del revestimiento enmascarador de sabor. Se pueden usar técnicas de granulado para mejorar las características de flujo o el tamaño de partícula del agente activo farmacéuticamente para prepararlo de manera más apropiada para compresión o posterior revestimiento. Aglutinantes apropiados para la preparación del granulado incluye pero sin limitarse a, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las partículas que incluyen un(unos) agente(s) activo(s) farmacéuticamente se pueden preparar por medio de co-granulado del agente(s) activo(s) farmacéuticamente con partículas de substrato apropiadas por medio de  
50 cualesquiera procedimientos de granulado conocidos en la técnica. Ejemplos de dicho procedimiento de granulado incluyen, pero sin limitarse a, granulado de húmedo de alta cizalladura y granulado de lecho fluido tal como granulado de lecho fluido rotatorio, cuyos detalles se divulgan en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edición", capítulo 11, Lachman, Leon et al., 1986.

55 En una realización, el agente activo farmacéuticamente se encuentra revestido en forma de partículas con fines de enmascaramiento de sabor con una combinación de polímero formador de película insoluble en agua (tal como pero sin limitarse a acetato de celulosa o etilcelulosa) y polímero soluble en agua (tal como pero sin limitarse a povidona, copolímeros polimetacrílicos tal como los comercializados bajo el nombre comercial de Eudragit E-100 de Rohm America, e hidroxipropilcelulosa). En la presente realización, la proporción de polímero formador de película insoluble en agua con respecto a polímero soluble en agua es de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por  
60 ciento de polímero insoluble en agua y de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento de polímero soluble

en agua, y el porcentaje en peso del revestimiento en peso de la partícula con sabor enmascarado revestida es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento.

5 En una realización se pueden unir uno o más agentes activos farmacéuticamente o una parte del agente activo farmacéuticamente a una resina de intercambio iónico en la parte de comprimido desintegrado o en la parte de pastilla para chupar con la finalidad de enmascaramiento de sabor del agente activo farmacéuticamente o de suministrar el activo de una forma con liberación modificada.

10 En una realización, el agente activo farmacéuticamente es capaz de disolución tras el contacto con un fluido tal como agua, los ácidos del estómago, el fluido intestinal o similares. En una realización, las características de disolución del agente activo farmacéuticamente dentro de la parte de comprimido desintegrado satisfacen las especificaciones USP para los comprimidos de liberación inmediata que incluyen el agente activo farmacéuticamente. Por ejemplo, para los comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 5,8, usando un aparato de USP (paletas) a 50 rpm, al menos 80 % del acetaminofeno presente en la forma de dosificación es liberado del mismo transcurridos 30 minutos tras la dosificación, y para los comprimidos de ibuprofeno, USP 24 especifica que en un tampón de fosfato a pH 7,2, usando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos 80 % del ibuprofeno presente en la forma de dosificación es liberado del mismo transcurridos 60 minutos tras la dosificación. Véase USP 24, versión 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra realización, se modifican las características de disolución del agente activo farmacéuticamente: por ejemplo, controlada, sostenida, ampliada, retardada, prolongada, retardada y similares.

20 En una realización, las formas de dosificación revestidas con los revestimientos de inmersión de la presente invención proporcionaron una liberación inmediata del agente activo farmacéuticamente, es decir, la disolución de la forma de dosificación conforme a las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contenían el agente particular activo farmacéuticamente empleado. Por ejemplo, para los comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que el tampón de fosfato de pH 5,8, usando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos 80 % del acetaminofeno de la forma de dosificación es liberado de la misma transcurridos 30 minutos tras la dosificación, y para los comprimidos de ibuprofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 7,2, usando un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm, al menos 80 % del ibuprofeno presente en la forma de dosificación es liberado de la misma transcurridos 60 minutos tras la dosificación. Véase USP 24, versión 2000, 19-20 y 856 (1999).

### Ejemplos

30 Se ilustran realizaciones específicas de la presente invención por medio de los siguientes ejemplos. La presente invención no se restringida a las limitaciones específicas explicadas en los presentes ejemplos.

#### Ejemplo 1 Preparación de Granulado de Núcleo de Comprimido Oblongo Comprimido

35 Se mezclaron 4,0 kg de materiales de granulado de la Tabla 1 en una unidad de revestimiento de lecho fluido de pulverización superior Glatt GCPG 5/9 (Glatt, Ramsey, NJ). Se pulverizó una solución de granulado de 7 % en peso de almidón de maíz NF en agua pura sobre la mezcla el interior de la unidad de revestimiento (a una temperatura de producto de 25-30 °C y una presión de aire de atomizado de 2 bares) a aproximadamente 20 g/minuto y se secó a una temperatura de 35 °C.

Tabla 1: Materiales de Granulado

Material de Granulado	Porcentaje en peso de Granulado
Acetaminofeno USP	86,4
NF Celulosa en forma de polvo (disponible comercialmente en Solka Flocc como BW 40)	5,6
Celulosa microcristalina (disponible comercialmente en FMC como Avicel PH101)	5,3
Almidón NF pre-gelatinizado	1,9
Glucolato de almidón de sodio NF	0,8

#### Ejemplo 2 Preparación de Mezcla para Compresión

40 Se colocaron 2475,5 g de granulado preparado en el Ejemplo 1 en un mezclador de cubierta doble. Se añadieron a la mezcla 16,1 g de dióxido de silicio coloidal NF, 54,3 g de ácido esteárico NF, 889 de celulosa NF microcristalina y 65,1 g de glucolato de almidón de sodio NF, se mezclaron hasta el final durante 10 minutos y se introdujeron en una bolsa de plástico.

**Ejemplo 3 Preparación de Núcleo Comprimido**

Se comprimió la mezcla del Ejemplo 2 en una prensa rotatoria de laboratorio para comprimidos (Manesty, Knowsley, Merseyside, UK) usando una herramienta para comprimidos oblongos de 19,05 mm x 6,350 mm x 1,905 mm a una dureza de 11,1 a 15,6 kilopondios, un peso de 575 a 609 mg, y un espesor de 6,01 mm a 6,21 mm.

5 **Ejemplo 4 Preparación de Solución de Revestimiento de Película Gris**

Se añadieron 340 g de agua estéril para irrigación en un recipiente de acero inoxidable de 2 litros. Se ajusta un mezclador de laboratorio a 50 rpm, y se añaden 85 g de hipromelosa basado en un polímero de revestimiento de película que contenía un colorante gris y se mezcló durante 45 minutos.

**Ejemplo 5 Revestimiento de Película Gris para Núcleos**

10 Se añadieron 3 kg de los comprimidos oblongos de cada Ejemplo 3 sobre una cazoleta de revestimiento Acela Cota® de 58,42 cm (Manesty). Se revistió por pulverización el lote con una tasa de pulverización de aproximadamente 12 gramos por minuto, aproximadamente 14 rpm, a una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 85 °C, y a una presión de aire de atomizado de aproximadamente 378,95 kPa. Se pulverizaron 405 gramos de la solución de revestimiento sobre los comprimidos oblongos, que son equivalentes a 81 g de revestimiento seco o a aproximadamente 2,7 % de ganancia de peso.

15

**Ejemplo 6 Preparación de Revestimiento de Formulación de Sustitución de Gelatina**

(a) Preparación de Solución de Inmersión Basada Almidón de Guisante Rojo

20 Se añadieron 645 kg de agua estéril para irrigación a un recipiente de 189,5 litros de acero inoxidable. Con agitación a 80 rpm, se añadieron por orden 0,576 kg de goma de algarrobilla y 0,806 kg de goma xantán. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 85 °C. A 85 °C, se añadieron 248,417 kg de almidón de guisante (Lycoat RS780®) y se mezcló durante 1 hora. Después de esto, se añadieron 24,971 kg de glicerina, 1,658 kg de laurilsulfato de sodio y 13,82 kg de colorante rojo. Se mezcla la solución a baja velocidad durante 4 horas (a presión ambiente) para desairear al tiempo que se mantiene el tanque a una temperatura de solución de aproximadamente 45 °C.

(b) Preparación de Solución de Inmersión Basada en Almidón de Guisante Azul

25 Se añadieron 645 kg de agua estéril para irrigación a un recipiente de 189,5 litros de acero inoxidable. Con agitación a 80 rpm, se añadieron por orden 0,576 kg de goma de algarrobilla y 0,806 kg de goma xantán. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 85 °C. A 85 °C, se añadieron 248,417 kg de almidón de guisante y se mezcló durante 1 hora. Después de esto, se añadieron 24,971 kg de glicerina, 1,658 kg de laurilsulfato de sodio y 13,82 kg de colorante rojo. Se mezcla la solución a baja velocidad durante 4 horas (a presión ambiente) para desairear al tiempo que se mantiene el tanque a una temperatura de solución de aproximadamente 45 °C.

30

**Ejemplo 7 Preparación de Comprimidos Oblongos Revestidos con Revestimiento Basado en Almidón de Guisante**

(a) Procedimiento basado en laboratorio

35 Se revisten los comprimidos oblongos subrevestidos del Ejemplo 5 con las soluciones destacadas en el Ejemplo 6 con el siguiente procedimiento manual. Se corta de forma manual una pipeta de polietileno para ajustar el diámetro del comprimido oblongo. Se sumerge manualmente el comprimido oblongo subrevestido en una de las soluciones hasta que aproximadamente la mitad del comprimido oblongo se encuentra revestido con la solución. Se deja secar el comprimido oblongo a 21-28 °C durante aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, se retira el comprimido oblongo del receptáculo y se coloca en el interior otro receptáculo en el que se expone la parte no revestida. A continuación, se sumerge esta parte en el interior de otra solución de revestimiento y se retira y se seca a 21-28 °C durante aproximadamente 30 minutos.

40

(b) Combinaciones de color adicionales - Procedimiento basado en laboratorio

45 Se preparan soluciones usando varias combinaciones de color de la solución basada en almidón de guisante preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6; incluyendo comprimidos oblongos coloreados de rojo/amarillo y comprimidos oblongos revestidos transparentes. Se sumergen de forma manual los núcleos adicionales preparados de acuerdo con el Ejemplo 5 usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (a).

(c) Procedimiento de fabricación por inmersión de núcleos subrevestidos para preparar la forma de dosificación de la invención

50 Parte 1: se transfieren 96 kg de solución de inmersión basada en almidón de guisante azul preparada de acuerdo con el Ejemplo 6 (a) (mediante adición de cantidades proporcionales de materiales del Ejemplo 6) a un tanque de mezcla con camisa. Se mezcla la solución a baja velocidad durante 4 horas (a presión ambiental) para desairear, al tiempo que se calienta el tanque para mantener una temperatura de solución de

aproximadamente 45 °C. Se transfieren 96 kg de solución de inmersión basada en almidón de guisante rojo preparada de acuerdo con el Ejemplo 6(b) (añadiendo cantidades proporcionales de materiales del Ejemplo 6) a un primer tanque de alimentación. Posteriormente, se transfiere la solución de inmersión de gel rojo a un segundo tanque de alimentación. Se deja fluir el material de cada tanque en una cazoleta de inmersión por separado.

Parte 2: se transfieren los núcleos subrevestidos preparados de acuerdo con Ejemplo 5 (nivel de subrevestimiento de 2,7 %) a la tolva del aparato de inmersión de gel descrito en la patente de EE.UU. N°. 5.234.099.

Parte 3: se sumerge un primer extremo de cada núcleo subrevestido en el interior de una solución de inmersión de gel amarilla, y se sumerge un segundo extremo de cada núcleo subrevestido en el interior de la segunda solución de inmersión de gel roja, de acuerdo con el procedimiento y usando el aparato que se describe en la patente de EE.UU. N°. 5.234.099. Se lleva a cabo la operación de inmersión usando los siguientes límites de operación:

Temperatura de aire de suministro: 25-32 °C  
 Punto de rocío del aire de suministro: 9-11 °C  
 Volumen de aire de suministro: 9500-10500 CFM  
 Temperatura del área de inmersión: 19-22 °C  
 Volumen del aire de la zona de inmersión: 250-350 CFM  
 Temperaturas de la cazoleta de inmersión (1ª y 2ª): 42,0 - 45,0 °C  
 Viscosidad de la solución de inmersión de gel amarilla (1): 1280 cps  
 Viscosidad de la solución de inmersión de gel roja (2): 1280 cps  
 Profundidad de la inmersión hasta línea de corte (primer extremo azul): 0,813 cm - 0,845 cm  
 Profundidad de la inmersión hasta línea de corte (segundo extremo azul): 0,813 cm - 0,850 cm  
 Contenido de humedad (% de pérdida tras secado a 150 °C) de las cápsula de gel acabadas: 2,0 %  
 Nivel de revestimiento sumergido en gel (% en peso de núcleos subrevestidos): 4 %

Parte 4: a continuación se transfieren los comprimidos oblongos sumergidos que contienen una línea de unión que se superpone a una tolva.

Parte 5: se reviste una segunda parte con una parte expuesta del subrevestimiento, también conocida como cápsula de gel "poco sumergidas". Posteriormente, se transfieren las cápsulas de gel "poco sumergidas" a la tolva de un Hartnett Delta Printer equipado con un láser de CO2 atmosférico excitado transverso (TEA) (RW Hartnett Company, Philadelphia, PA). La longitud de onda usada es de aproximadamente 10,6 nanómetros, y la duración del pulso es de aproximadamente 10 microsegundos. Se puede producir cualquier orificio de forma colocando una máscara en la trayectoria del haz del láser. Con la finalidad de simplificar los cálculos, se usa un círculo simple para crear un orificio únicamente en la parte subrevestida. El tamaño de diámetro del orificio sobre el comprimido puede variar de 1,5 mm a 2,0 mm. Cuando mayor sea el área sometida a ablación por el láser, más energía se requiere.

Parte 6: también se transfiere una parte de los comprimidos oblongos revestidos que contenían una línea de unión que se superpone del Ejemplo 7 (c) (Parte 4) a una tolva del Hartnett Delta Printer equipado con un láser de CO2 atmosférico excitado transverso (TEA). La longitud de onda usada es de aproximadamente 10,6 nanómetros, y la duración del pulso es de aproximadamente 10 microsegundos. Posteriormente, se crea un círculo simple que se extiende a través del revestido sumergido superior hasta el núcleo.

### **Ejemplo 8 - Medición del Brillo Superficial de los Comprimidos Revestidos**

Se sometió a ensayo el brillo superficial de los comprimidos revestidos y no revestidos siguientes usando un instrumento disponible en TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) con el nombre comercial "Tri-cor Model 805A/806H Surface Analysis System" generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en "TriCor Systems WGLOSS 3,4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference Manual" (1996), que se incorpora por referencia en el presente documento, exceptuando que se modifica como se muestra a continuación.

El instrumento utilizó un detector de cámara CCD, empleó una fuente de luz difusa plana, comparó muestras de comprimidos con un estándar de referencia y determinó los valores de brillo medio con un ángulo incidente de sesenta grados (60). Durante la operación, el instrumento generó una imagen en escala de grises, en la que la presencia de píxeles más brillantes indicó la presencia de más brillo en un punto dado. El instrumento también incorporó un soporte lógico que utilizó un procedimiento de agrupamiento para cuantificar el brillo, es decir, píxeles con brillo similar fueron agrupados juntos con fines de cálculo del valor medio.

El ajuste de "escala completa en porcentaje" o "ideal en porcentaje" (también denominado como ajuste de "grupo de muestra en porcentaje") fue especificado por el usuario para designar la parte de los píxeles más brillantes que se encontraba por encima del valor umbral que puede ser considerado como un grupo y que forma el valor medio en ese grupo. "Valor umbral", según se usa en el presente documento, se define como el valor máximo de brillo que no está incluido en el cálculo del valor medio de brillo. De este modo, el valor de fondo, o las áreas sin brillo de la

5 muestra fueron excluidos de los cálculos del valor medio de brillo. Se usó el procedimiento descrito por K. Fegley y C. Vesey, "The Effect of Table Shape on the Perception of High Gloss Film Coating Systems", Colorcon (West Point, PA EE.UU) (2002) e incorporado por referencia en el presente documento, para minimizar los efectos resultantes de los diferentes formas de comprimido, y de este modo se presentar una métrica que resultara comparable en la industria. (Se escogió el ajuste de grupo de muestras de 50 % como el ajuste que mejor aproximada los datos de análogos de las mediciones de rugosidad superficial del comprimido).

10 Tras la calibración inicial del instrumento usando una placa de referencia de calibración (190-228; estándar de grado 294; sin máscara, rotación 0, profundidad 0), se creó posteriormente una medición de brillo superficial estándar usando comprimidos oblongos revestidos de gel disponibles en McNeill-PPC, Inc. con el nombre comercial, "Extra Strength Tylenol Gelcaps". Posteriormente, se determinó el valor medio de brillo para una muestra de 112 de dichos comprimidos oblongos revestidos de gel, al tiempo que se empleaba una máscara de visión completa de 25 mm (190-280), siendo los ajustes de configuración del aparato los siguientes:

15 Rotación: 0  
 Profundidad: 0,635 cm  
 Valor umbral de brillo: 95  
 % de escala completa: 50 %  
 Índice de refracción: 1,57

20 Se determinó que el valor medio de brillo superficial para el estándar de referencia fue de 269, usando el ajuste ideal de 50 % (50 % de escala completa). Se sometieron a ensayo comprimidos revestidos de gel disponibles comercialmente de acuerdo con el procedimiento anterior. Los resultados se recogen en la tabla siguiente.

Tabla 2: Valores de brillo de los comprimidos oblongos

Muestra	Procedimiento de revestimiento - tipo	Muestras sometidas a ensayo	Valor medio de brillo
Tylenol ES RRG <sup>2</sup>	Sumergido - Gelatina	5	316
Tylenol Sinus RRG <sup>3</sup>	Sumergido - Gelatina	5	323
Núcleo subrevestido <sup>1</sup>	Película pulverizada - Basado en HPMC	5	167
Ejemplo 7A	Sumergido - Basado en Almidón de guisante Rojo/Azul	5	325
Ejemplo 7B	Sumergido - Basado en Almidón de guisante Rojo/Amarillo	5	321

<sup>2</sup> Tylenol ES RRG - Geles de Liberación Rápida de Resistencia Extra de Tylenol disponibles comercialmente

<sup>3</sup> Tylenol Sinus RRG - Geles de Liberación Rápida Sinus de Tylenol disponibles comercialmente

<sup>1</sup> Núcleo subrevestido - preparado de acuerdo con el Ejemplo 5

HPMC - Hipromolosa

**Ejemplo 9: Análisis de Solución de Cápsulas de Gel Revestidas con Revestimiento de Inmersión Basado en Almidón de Guisante**

25 Se analizaron todas las soluciones de acetaminofeno usando los siguientes parámetros de solución: aparato USP de Tipo II (paletas, 50 rpm) en un tampón de fosfato de pH 5,8 a 37 °C. Se analizaron alícuotas de muestras de aproximadamente 10 ml a 15 y 30 minutos usando un ajuste de espectrofotómetro a una longitud de onda de 243 nm usando un célula de flujo de 0,02 cm. El resultado del ensayo se muestra en la Figura siguiente.

**Ejemplo 10: Preparación de un Solución de Inmersión Basada en Almidón de Maíz Rojo**

30 Se añadieron 829,26 kg de agua estéril para irrigación a un recipiente de 189,5 litros de acero inoxidable. Con agitación a 80 rpm, se añadieron por orden 0,576 kg de goma de algarrobilla y 0,806 kg de goma xantán. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 85 °C. A 85 °C, se añadieron 248,417 kg de almidón de maíz y se mezcló durante 1 hora. Después de esto, se añadieron 24,971 kg de glicerina, 1,658 kg de laurilsulfato de sodio y 13,82 kg de colorante rojo. Se mezcla la solución a baja velocidad durante 4 horas (a presión ambiente) para

desairear al tiempo que se mantiene el tanque a una temperatura de solución de aproximadamente 45 °C.

**Ejemplo 11: Preparación de un Solución de Inmersión Basada en Almidón de Maíz Azul**

5 Se añadieron 829,26 kg de agua estéril para irrigación a un recipiente de 189,5 litros de acero inoxidable. Con agitación a 80 rpm, se añadieron por orden 0,576 kg de goma de algarroilla y 0,806 kg de goma xantán. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 85 °C. A 85 °C, se añadieron 248,417 kg de almidón de maíz y se mezcló durante 1 hora. Después de esto, se añadieron 24,971 kg de glicerina, 1,658 kg de laurilsulfato de sodio y 13,82 kg de colorante rojo. Se mezcla la solución a baja velocidad durante 4 horas (a presión ambiente) para desairear al tiempo que se mantiene el tanque a una temperatura de solución de aproximadamente 45 °C. Se sometieron a ensayo estas formas revestidas usando el análisis de brillo descrito en el Ejemplo 8.

10 Tabla 3: Comparación de las Dos Formulaciones Revestidas por Inmersión Basadas en Almidón

Tipo de Revestimiento	% de Sólidos	Viscosidad @ 45 °C (cps)	Valor de Brillo	Observación
Almidón de maíz	25*	2950*	289	Película seca fisurada
Almidón de guisante	30	1327	310	Película seca intacta
* Debido a las limitaciones de viscosidad se debe utilizar un % de sólidos menor para llevar a cabo la comparación de revestimiento				

De este modo, el revestimiento que contenía almidón de guisante de alto contenido de amilosa presentó un valor de brillo más elevado y no experimento fisuración en comparación con el revestimiento que contenía el almidón de maíz. Los almidones de cereal, tales como almidón de maíz, contienen aproximadamente de 25 a 29 por ciento de amilosa. Véase Hilbert et al., J. Biol Chem 162(2):229 (1946).

15



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento de fabricación de un comprimido revestido, comprendiendo dicho procedimiento sumergir un núcleo que comprende un agente activo en el interior de un líquido de revestimiento y secar dicho núcleo sumergido para formar un revestimiento externo sobre dicho núcleo, en el que dicho líquido de revestimiento comprende al menos un almidón que presenta un contenido de amilosa de al menos 50 por ciento en peso de dicho almidón.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho al menos un almidón es almidón de guisante.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el revestimiento externo comprende de manera adicional al menos una goma.
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha al menos una goma se escoge entre el grupo que consiste en goma xantán, goma de algarrobilla, goma tara y sus mezclas.
5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicho líquido de revestimiento comprende tanto goma xantán como goma de algarrobilla.
6. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la proporción en peso de dicho al menos un almidón con respecto a dicha al menos una goma es de 250:1 a 100:1.
- 15 7. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el revestimiento externo comprende de manera adicional uno o más espesantes, en el que dicho(s) espesante(s) no es(son) una goma.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el espesante se escoge entre el grupo que consiste en carragenina, poli(óxido de etileno), hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y sus mezclas.
- 20 9. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el revestimiento externo comprende de manera adicional al menos un plastificante.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicho plastificante se escoge entre el grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo y citrato de tributilo.
- 25 11. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho líquido de revestimiento comprende, basándose en el peso total del líquido de revestimiento, de 10 por ciento a 40 por ciento de dicho al menos un almidón.
- 30 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho líquido de revestimiento comprende, basándose en el peso total del líquido de revestimiento,
  - a) de 1 por ciento a 35 por ciento de almidón de guisante;
  - b) de 0,01 por ciento a 0,5 por ciento de goma de algarrobilla;
  - c) de 0,01 por ciento a 0,5 por ciento de goma xantán; y
  - d) de 1 por ciento a 10 por ciento de glicerina.
- 35 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho núcleo presenta un primer extremo y un segundo extremo, y comprendiendo dicho procedimiento sumergir dicho primer extremo del núcleo en el interior de dicho líquido de revestimiento y secar dicho primer extremo sumergido para formar un revestimiento externo sobre dicho primer extremo y dicho procedimiento comprende además sumergir dicho segundo extremo en un segundo líquido de revestimiento y secar dicho segundo extremo sumergido para formar un segundo revestimiento externo sobre dicho segundo extremo, en el que dicho segundo líquido de revestimiento también comprende al menos uno de dicho almidón y en el que dicho segundo líquido de revestimiento es de un color diferente de dicho primer líquido de revestimiento.
- 40 14. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho procedimiento comprende crear una o más aberturas en dicho revestimiento para exponer dicho núcleo sobre la superficie de dicho comprimido revestido.
15. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que la viscosidad del líquido de revestimiento es de 400 a 3000 cps.
- 45 16. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho medio líquido comprende agua.
17. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el porcentaje de sólidos del líquido de revestimiento es de 20 por ciento a 45 por ciento.
18. Un comprimido revestido fabricado por medio del procedimiento de cualquier reivindicación anterior.
- 50 19. El comprimido revestido de la reivindicación 18, en el que el revestimiento externo resultante comprende, basándose en el peso total seco del revestimiento externo, de 75 por ciento a 99 por ciento de dicho al menos un almidón.

20. El comprimido revestido de la reivindicación 18, en el que dicho revestimiento comprende, basándose en el peso total seco del revestimiento,

- 5
- a) de 70 por ciento a 99 por ciento de almidón de guisante que presenta un contenido de amilosa de al menos 50 por ciento en peso de dicho almidón;
  - b) de 0,05 por ciento a 1 por ciento de goma de algarrobillas;
  - c) de 0,05 por ciento a 1 por ciento de goma xantán; y
  - d) de 0,5 por ciento a 15 por ciento de glicerina.