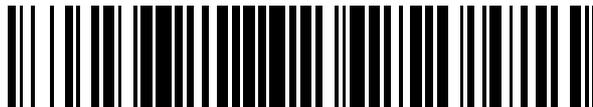


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 584**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

C09D 103/00 (2006.01)

C09D 103/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04786324 .6**

96 Fecha de presentación: **18.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1684731**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Composición amilácea filmógena**

30 Prioridad:
20.11.2003 FR 0313604

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
ROQUETTE FRERES (100.0%)
62136 Lestrem , FR

72 Inventor/es:
LEFEVRE, PHILIPPE;
FRANCOIS, ALAIN;
FACON, PHILIPPE;
QUETTIER, CLAUDE y
PARISSAUX, XAVIER

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 584 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

Composición amilácea filmógena.

5 La invención tiene por objeto una composición filmógena a base de almidón, así como un procedimiento de pelliculado de formas sólidas farmacéuticas, alimenticias, agrícolas, y de preparación de películas que utiliza dicha composición.

Se entiende por formas sólidas en el sentido de la presente invención cualquier presentación de sustancias alimenticias, farmacéuticas, cosméticas, químicas o agroquímicas, en forma por ejemplo de comprimidos, cápsulas duras, cápsulas, peletes, microesferas, granulados, semillas, granos, cristales o polvos, etc.

10 Los almidones nativos y modificados se utilizan tradicionalmente en la industria farmacéutica, en particular como diluyente, agente desintegrante, ligante, para la preparación de comprimidos, para el relleno de cápsulas duras. Los almidones nativos se utilizan raramente para el pelliculado, debido principalmente a su carácter insoluble en agua fría, lo cual necesita obligatoriamente una precocción previa del almidón con el fin de solubilizarlo.

15 El pelliculado de formas sólidas, en particular de comprimidos, es una operación frecuente que tiene como objetivo obtener una protección física y química del principio activo. El medicamento está así protegido de su entorno (humedad, oxígeno, luz). El pelliculado permite también enmascarar el sabor, el olor o el color de este principio activo, y permite también modificar su liberación en el organismo aumentando la resistencia del comprimido a los jugos gástricos. El pelliculado facilita la ingestión de los comprimidos, mejora su apariencia y su integridad mecánica. La mayoría de las formas sólidas pueden ser pelliculadas: comprimidos, cápsulas duras, cápsulas, gránulos.

20 El pelliculado consiste en la aplicación de una composición líquida filmógena, por ejemplo, sobre unos comprimidos, volviéndose esta composición después del secado una película protectora. El agente filmógeno ideal presenta preferiblemente un peso molecular elevado, una viscosidad baja y una buena adhesión al soporte. Debe permitir la obtención de una película elástica, cohesiva, que se adhiere a la forma que reviste. Es preferiblemente soluble en agua, siendo el agua el disolvente preferido con respecto a los disolventes orgánicos debido a su facilidad de utilización.

25 Existe en el mercado un buen número de composiciones filmógenas a base de polímeros de celulosa, de acrilato. Se puede citar en particular la hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) utilizada habitualmente para el pelliculado de comprimidos. Se pueden encontrar ciertas dificultades al utilizar este tipo de polímeros, tales como unos problemas de adherencia a los soportes, de agrietado o fisura del recubrimiento, o unos fenómenos de relleno de los grabados presentes frecuentemente en los comprimidos (logos, dosificaciones). Además, la HPMC adolece del inconveniente de tener un sabor y/o un olor desagradable. Los polímeros sintéticos se comercializan además a precios bastante elevados.

30 El almidón se utiliza desde hace mucho tiempo como agente filmógeno en la industria textil o papelera. Las principales fuentes industriales de almidón son, por orden de importancia decreciente, el maíz, el trigo, la patata, la mandioca y la batata. En función de su origen, el almidón presenta unas variaciones de composición, en particular en lo que se refiere a los porcentajes de amilosa y de amilopectina. La amilopectina es el componente ramificado del almidón en el que las unidades de α -D glucosa están polimerizadas mediante enlaces α D(1-4) y están unidas con unas ramificaciones en α D(1-6).

La amilosa es el componente lineal del almidón, que contiene prácticamente enlaces α D(1-4).

35 Ciertas variedades de almidón, denominadas "waxy" están constituidas esencialmente por amilopectina. Otras, denominadas "ricas en amilosa" están constituidas por más del 50% y generalmente de 70 a 75% de amilosa.

40 Los almidones ricos en amilosa son conocidos desde hace mucho tiempo por sus propiedades filmógenas y siempre han parecido superiores a los demás almidones en esta aplicación. Sin embargo, adolecen del inconveniente de necesitar una utilización a alta temperatura, es decir aproximadamente 80°C, para evitar que estos almidones se retrograden. Esto es particularmente molesto para el recubrimiento de formas sólidas puesto que los equipamientos habituales de pelliculado no están previstos para trabajar a tales temperaturas. Además, se debe tener cuidado de que ningún punto del circuito esté frío, lo cual ocasionaría una gelificación de la composición en los circuitos.

45 Los almidones ricos en amilopectina no se pueden utilizar en particular en los procedimientos de pelliculado en turbina, debido a que se observa durante su utilización una aglomeración entre ellos de los centros a pellicular. Este defecto redhibitorio es muy difícil de corregir, genera un recubrimiento final heterogéneo e incompleto, e impone unas formulaciones complejas. Los almidones waxy son además muy viscosos en disolución, lo cual explica probablemente las dificultades de utilización que generan en el pelliculado.

50 La patente WO 02/00205 describe la utilización de almidón rico en amilosa acetilada y pregelatinizada para el recubrimiento de comprimidos, la fabricación de cápsulas y de "caplets" (comprimidos recubiertos de una película coloreada gruesa que se parece a una cápsula dura). El almidón comprende más del 50% de amilosa y procede preferiblemente del maíz.

55

La patente EP 1 245 577, de la cual el solicitante es titular, describe un procedimiento de preparación de almidones ricos en amilosa pregelatinizados, y a sus aplicaciones en pelliculado, cápsulas blandas, cápsulas duras, películas refrescantes.

5 La patente WO 02/092708 describe un procedimiento de preparación de una composición filmógena, que consiste en la extracción en medio alcohólico de la amilosa de un almidón que comprende más del 50% de la misma. La composición filmógena comprende por lo tanto amilosa pura, y puede comprender además un agente plastificante.

10 La patente EP 945 487 describe unas películas a base de derivados de almidón o de amilosa, fabricadas a partir de una disolución de éter hidroxipropílico de almidón, siendo el contenido en amilosa de la materia bruta inicial mayor que 60%. En particular, se utiliza un almidón de un guisante de grano rugoso, que comprende aproximadamente 75% de amilosa.

La patente EP 1 024 795 describe unas mezclas de amilosa y de etilcelulosa, no siendo la amilosa sola estable con respecto a la recuperación en agua.

15 El documento WO 00/36006 describe una composición que contiene un almidón (amilosa) modificado mediante una reacción de hidroxialquilación, otro almidón que puede proceder del guisante, un polímero filmógeno (alcohol polivinílico o acetato de polivinilo), un plastificante polihidroxiado, un ácido graso y eventualmente agua. Esta composición se utiliza para la fabricación de hojas y de películas flexibles y biodegradables.

La patente US nº 5.498.706 describe una composición que comprende almidón de guisante particular que tiene un contenido en amilosa igual o mayor que 70% modificado mediante acetilación y citrato de etilo como agente plastificante para formar una hoja transparente y flexible.

20 Aunque las propiedades filmógenas de los almidones ricos en amilosa sean interesantes, su utilización sigue siendo muy limitativa en la práctica, debido a su retrogradación rápida en el enfriamiento. Esto se puede evitar efectuando una pulverización en caliente de la disolución filmógena, pero existe entonces un riesgo de taponado de las boquillas debido a la retrogradación del almidón durante la pulverización. Actualmente las disoluciones de pelliculado a base de polímeros sintéticos se preparan y se pulverizan a temperatura ambiente. Por lo tanto, sería muy interesante y
25 mucho más práctico en la industria poder disponer de un almidón filmógeno que se pueda utilizar a una temperatura de trabajo lo más próxima posible a la temperatura ambiente, permaneciendo al mismo tiempo estable en estas condiciones. Se busca también poder fabricar una película o un pelliculado de forma sólida que sea impermeable al agua, que permita formular unos recubrimientos barrera al agua o de disolución retardada. Asimismo, el formulador busca, para disminuir el tiempo de pelliculado, la materia seca más elevada posible y una viscosidad compatible con
30 la pulverización por boquilla, lo cual puede plantear problemas cuando se trabaja con unos almidones ricos en amilosa, que desarrollan una fuerte viscosidad en disolución. Lo ideal sería poder disponer de una disolución de recubrimiento de materia seca mayor que 20% y preferiblemente próxima a 30%, que presente una viscosidad menor que 500 mPa.s a la temperatura de trabajo. Esto permitiría librarse de cualquier etapa de calentamiento y de mantenimiento de las disoluciones en caliente.

35 Por lo tanto, hoy en día no existe ninguna solución satisfactoria para realizar unas películas o unos pelliculados satisfactorios a partir de almidones como único agente filmógeno, con el fin de poder sustituir los polímeros sintéticos bastante costosos.

40 Al intentar evitar esta deficiencia, la solicitante ha realizado numerosos trabajos que tienen como objetivo sustituir la totalidad o parte de los polímeros sintéticos por una materia amilácea que no presenta los inconvenientes de los almidones citados anteriormente.

Y ha tenido el merito de descubrir que este objetivo se podía alcanzar en cuanto se utiliza para preparar una composición filmógena un almidón o una mezcla de almidones cuyo contenido en amilosa se selecciona en un intervalo particular, comprendido entre 25% y 45%, y que comprende al menos un almidón de leguminosa hidroxipropilado o acetilado que presenta un contenido en amilosa menor que 45%.

45 La presente invención tiene por lo tanto por objeto una composición amilácea filmógena para el pelliculado de formas sólidas o la preparación de películas, caracterizada porque presenta un contenido en amilosa comprendido entre 25% y 45%, preferiblemente comprendido entre 30 y 44%, aún más preferiblemente comprendido entre 35 y 40%, y mejor entre 35 y 38%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de almidón contenido en dicha composición, y porque comprende al menos un almidón de leguminosa hidroxipropilado o
50 acetilado que presenta un contenido en amilosa menor que 45%.

De acuerdo con la presente invención, este almidón de leguminosa presenta un contenido en amilosa menor que 45%, más precisamente comprendido entre 25 y 45%, preferiblemente comprendido entre 30 y 44%, y aún más preferiblemente comprendido entre 35 y 40%. Por "leguminosa", en el sentido de la presente invención, se entiende cualquier planta que pertenece a las familias de las cesalpiniáceas, de las mimosáceas o de las papilionáceas, y en particular cualquier planta que pertenece a la familia de las papilionáceas como, por ejemplo, el guisante, la judía
55 verde, el haba, la habichuela, la lenteja, la lucerna, el trébol o el lupino.

Esta definición incluye en particular todas las plantas descritas en cualquiera de las tablas contenidas en el artículo de R. HOOVER *et al.*, titulado "Composition, structure, functionality and chemical modification of legume starches: a review".

5 Preferiblemente, la leguminosa se selecciona del grupo que comprende el guisante, la judía verde, el haba y la habichuela.

Ventajosamente, se trata de guisante, estando en este caso el término "guisante" considerado en su aceptación más amplia e incluyendo en particular:

- todas las variedades salvajes de "guisante liso" ("smooth pea"), y
- 10 - todas las variedades mutantes de "guisante liso" y de "guisante de grano rugoso" ("wrinkled pea"), sean cuales sean las utilidades a las que se destinan generalmente dichas variedades (alimentación humana, nutrición animal y/u otras utilidades).

15 Dichas variedades mutantes son en particular las denominadas "mutantes r", "mutantes rb", "mutantes rug 3", "mutantes rug 4", "mutantes rug 5" y "mutantes lam" tales como se describen en el artículo de C-L HEYDLEY *et al.*, titulado "Developing novel pea starches" Proceedings of the Symposium of the Industrial Biochemistry and Biotechnology Group of the Biochemical Society, 1996, p. 77-87.

Según otra variante ventajosa, la leguminosa es una planta, por ejemplo una variedad de guisante o de habichuela, que da unos granos que contienen al menos 25%, preferiblemente al menos 40%, en peso de almidón (seco/seco).

20 Por "almidón de leguminosa" se entiende cualquier composición extraída, de una manera cualquiera, de una leguminosa y en particular de una papilionácea, y cuyo contenido en almidón es mayor que 40%, preferiblemente mayor que 50% y aún más preferiblemente mayor que 75%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de dicha composición.

Ventajosamente, este contenido en almidón es mayor que 90% (seco/seco). Puede en particular ser mayor que 95%, incluso mayor que 98%.

25 Según otra variante, el contenido en proteínas de dicha composición es menor que 25%, preferiblemente menor que 10%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de dicha composición. Este contenido puede ser en particular menor que 5%, incluso menor que 1%.

El contenido en almidón de la composición filmógena de acuerdo con la invención está comprendido entre 10 y 90% en peso, preferiblemente entre 10 y 50% y más preferiblemente aún entre 10 y 30%.

30 El almidón contenido en dicha composición ha sufrido al menos un tratamiento de modificación seleccionado del grupo que comprende los tratamientos químicos.

35 Según la invención, los tratamientos químicos que convienen para la obtención de una composición filmógena son los tratamientos denominados de estabilización que son la hidroxipropilación, la acetilación, pudiendo estos tratamientos eventualmente ser completados por una fluidificación, por ejemplo mediante tratamiento ácido. Se obtiene en este caso una composición filmógena que presenta unas propiedades muy parecidas al polímero sintético de referencia: la hidroxipropilmetilcelulosa. La composición según la invención comprende por lo tanto ventajosamente al menos un almidón estabilizado, y preferiblemente un almidón hidroxipropilado que presenta un grado de sustitución (DS) de 0,2 como máximo. Se entiende por DS, en el sentido de la presente invención, el número medio de grupos hidroxipropilo por 10 unidades de anhidroglucosa. Este número medio se determina mediante los métodos analíticos habituales muy conocidos por el experto en la materia.

40 La composición filmógena de acuerdo con la invención puede comprender además uno o varios agentes filmógenos secundarios, que pueden ser seleccionados entre los derivados celulósicos tales como los alquil-éteres o alquil-ésteres, como por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa o etilcelulosa, o también la polivinilpirrolidona (PVP), el ftalato de polivinilo, la dextrosa, la zeína, el pululano, los polímeros acrílicos, los alginatos, los carragenatos, el polivinilalcohol (PVA), la gelatina, las dextrinas, y sus mezclas. Este agente filmógeno secundario tiene un papel de reforzador de cobertura, y permite evitar eventuales fisuras del revestimiento creado, incluso su alteración durante manipulaciones posteriores.

50 Ventajosamente, se utilizará una hidroxipropil-metilcelulosa, de baja viscosidad (comprendida entre 3 y 15 centipoises a temperatura ambiente, en disolución al 2% en peso en agua). Según una variante preferida, se utilizará una mezcla de hidroxietilcelulosa, de hidroxipropil-metilcelulosa y de almidón de acuerdo con la invención, estando la relación ponderal entre la hidroxietilcelulosa y la hidroxipropil-metilcelulosa comprendida ventajosamente entre 1:4 y 1:1, preferiblemente entre 1:3 y 1:2.

El agente filmógeno secundario estará presente en la composición filmógena de acuerdo con la invención a la altura de 0 a 55% en peso sobre seco, preferiblemente de 3,5 a 50%, y aún más preferiblemente de 5 a 20%.

- La composición secundaria de acuerdo con la invención puede comprender ventajosamente uno o varios agentes plastificantes, hidrófilos o hidrófobos. Este agente plastificante se puede seleccionar del grupo constituido en particular por el glicerol, el sorbitol y los anhídridos de sorbitol, el maltitol y los siropes de maltitol, el polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 400 y 10.000 daltons y el estearato de polietilenglicol, el propilenglicol, el trietilcitrate, el acetiltriethylcitrate, tributylcitrate, el polisorbato, los monoglicéridos acetilados, los ésteres de ácido láctico, los ácidos grasos y sus sales o derivados etoxilados como en particular el ácido esteárico, los ftalatos, los sebacatos de etilo o de butilo, el migliol, el glicerol triacetato, la parafina líquida, la lecitina, la cera de Carnauba, el aceite de ricino hidrogenado, solo o en mezcla entre ellos. Un agente plastificante preferido es el ácido esteárico etoxilado o la triacetina.
- Unos contenidos en plastificante comprendidos entre 2,5 y 30% convienen bien, estando los porcentajes expresados con respecto al almidón contenido en la composición filmógena. Según una variante preferida, la composición filmógena según la invención comprende entre 5 y 15% y aún más preferiblemente entre 7,5 y 10% de agente plastificante en peso seco con respecto a la composición filmógena.
- La composición filmógena puede comprender también cualquier aditivo apropiado utilizado habitualmente por el experto en la materia, tal como unos aromas, unos agentes edulcorantes, unos colorantes o pigmentos, unos opacificantes tales como el talco, unos lubricantes tales como el estearato de magnesio, los aceites minerales, la lecitina, la cera de Carnauba, unos agentes impermeabilizantes tales como los ácidos grasos y sus derivados, los polímeros de silicona, unos agentes humectantes tales como unos tensioactivos, unos surfactantes tales como el polisorbato 80, unos agentes que mejoran la adhesión de la película tales como la celulosa microcristalina, los polioles, maltodextrinas, povidona o la lactosa, unos conservantes tales como en particular el citrato de sodio, unos agentes anti-adhesivos como el polietilenglicol 3350, la lecitina, el ácido esteárico, el talco, la celulosa microcristalina, unos disolventes acuosos tales como metanol, etanol, butanol, cloruro de metileno, acetona, así como unas sustancias activas, por ejemplo farmacéuticas.
- Los pigmentos de coloración susceptibles de ser utilizados se pueden seleccionar entre los pigmentos utilizados hasta ahora en la fabricación de productos filmógenos destinados al revestimiento de formas sólidas farmacéuticas o alimenticias. Se puede utilizar cualquier pigmento o colorante solubles o en forma de lacas, de calidad alimenticia o farmacéutica, y en particular el dióxido de titanio, el talco, el carbonato de magnesio, los óxidos de hierro, la riboflavina. Los contenidos en colorantes varían según el tipo de coloración buscado: para los revestimientos blancos, se prefiere utilizar 20 a 50% en peso de dióxido de titanio; para los revestimientos coloreados, se utiliza de 0,1 a 40%, preferiblemente de 15 a 25% en peso de colorante.
- Los agentes lubricantes se pueden utilizar a razón de 0 a 10% en peso en la composición filmógena. Los conservantes se utilizan generalmente a razón de 0 a 4% en peso. Los surfactantes se incorporan a razón de 0 a 15% en peso.
- Puede comprender además agua, y generalmente unos contenidos en agua comprendidos entre 10 y 90% en peso. Preferiblemente, dicha composición comprende de 60 a 85% en peso de agua, y aún más preferiblemente de 70 a 80% de agua.
- La composición filmógena de acuerdo con la invención se puede presentar asimismo en forma de polvo listo para el uso. Puede consistir o bien en una mezcla física de polvos, o en forma de granulados obtenidos mediante las técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como granulación por vía húmeda, en lecho fluidizado, por atomización, por extrusión, esferonización, compactado, spray-cooling, etc.
- Se han obtenido buenos resultados con unas composiciones filmógenas que comprenden en peso:
- 10 a 15% en peso de almidón de guisante estabilizado
 - 1 a 2% en peso de plastificante
 - eventualmente aproximadamente 5 a 7% de opacificante
- Se han obtenido muy buenos resultados con unas composiciones filmógenas que comprenden:
- 10 a 15% en peso de almidón de guisante hidroxipropilado
 - 1 a 2% de glicerol
 - 5 a 7% de talco
 - siendo el complemento hasta 100% agua y otros aditivos tales como colorantes y/o aromas.
- En el caso en el que la composición según la invención se presenta en forma de polvo listo para el uso, la composición pulverulenta comprende ventajosamente:

- de 15 a 75%, preferiblemente de 25 a 50% en peso de almidón de guisante estabilizado, preferiblemente hidroxipropilado, y aún más preferiblemente hidroxipropilado y fluidificado,
 - de 1 a 20% y preferiblemente de 5 a 12% en peso de un agente filmógeno secundario,
 - de 5 a 15% en peso de un agente plastificante,
- 5 - eventualmente de 1 a 20% de un promotor de adhesión como en particular la lactosa o la celulosa microcristalina.

Según una variante preferida de la presente invención, el agente filmógeno secundario es un derivado celulósico, y el plastificante es el polietilenglicol o el estearato de polietilenglicol.

Otras composiciones adaptadas a diversas aplicaciones se describen a título ilustrativo en los ejemplos siguientes.

- 10 La composición filmógena de acuerdo con la invención se utiliza ventajosamente para el pelculado de formas sólidas tales como: comprimidos, cápsulas duras, cápsulas, peletes, gránulos, semillas, de formas sólidas alimenticias tales como galletas, cereales para el desayuno, productos de confitería, para preparar unas cápsulas duras o unas cápsulas duras, así como para la fabricación de películas destinadas a cualquier aplicación alimenticia, farmacéutica, agrícola, industrial y otras. Puede asimismo convenir ventajosamente para el recubrimiento de
- 15 vitaminas, de principios activos en particular en forma de polvos o de cristales. Puede desempeñar un papel de protección del principio activo frente al entorno (humedad, oxidación), de enmascaramiento de sabor en particular en presencia de principios activos amargos o que presentan un sabor desagradable, y puede retrasar la liberación del principio activo en particular en asociación con un plastificante hidrófobo. En el caso de las semillas, la composición filmógena les confiere un recubrimiento protector frente al entorno y en particular frente a ataques fúngicos o
- 20 bacterianos.

- Conviene particularmente bien para la preparación de películas que contienen unos principios activos o unas películas aromáticas denominadas asimismo hojas de aroma. Se trata de hojas muy delgadas que, colocadas sobre la lengua, se funden instantáneamente difundiendo al mismo tiempo una aroma, por ejemplo de menta. Puede convenir también para unas aplicaciones farmacéuticas que no necesitan específicamente que la película se derrita instantáneamente, como la liberación de principios activos eventualmente retardada por ejemplo o la mucoadhesión.
- 25

Así, una composición filmógena de acuerdo con la invención, que presenta una viscosidad menor o igual que 500 mPa.s a 25°C y 10% de materia seca, permite responder al problema técnico de la estabilidad y procesabilidad fácil de las composiciones amiláceas de la técnica anterior.

- 30 Las composiciones de almidones ricos en amilosa o ricos en amilopectina presentan todas una viscosidad tal en disolución al 10% de materia seca y a 25°C, que es casi imposible utilizarlas en los equipamientos habituales de pelculado. Por ello, la presente invención tiene como objetivo una composición amilácea filmógena apta para el pelculado de formas sólidas o a la preparación de películas, caracterizada porque presenta una viscosidad menor que 500 mPa.s a 25°C y 10% de materia seca.

- 35 La viscosidad, en el sentido de la presente invención, es una viscosidad Brookfield, determinada por medio, por ejemplo, de un viscosímetro Brookfield RVF 100, utilizando el móvil del aparato que proporciona una lectura comprendida entre 20 y 80% de la escala del cuadrante del aparato, a una velocidad de rotación de 100 rpm.

Según una variante ventajosa, dicha composición amilácea presenta un contenido en amilosa comprendido entre 25 y 45%, preferiblemente entre 30 y 44%, aún más preferiblemente entre 35 y 40%, y mejor aún entre 35 y 38% en peso seco con respecto al peso seco de almidón total.

- 40 La presente invención tiene además como objetivo un procedimiento de pelculado de formas sólidas, caracterizado porque comprende la pulverización de una composición filmógena según la invención sobre un lecho de núcleos en movimiento. La composición según la invención permite en efecto, de manera muy ventajosa y nueva, una pulverización a temperatura ambiente, es decir del orden de 20°C, lo cual no permitían las composiciones de la técnica anterior.

- 45 Se refiere por otro lado a un procedimiento de recubrimiento de formas sólidas caracterizado porque comprende la inmersión de las formas sólidas en una composición filmógena según la invención, para la realización de "caplets".

- Para la realización del pelculado de formas sólidas, se puede utilizar cualquier técnica conocida por el experto en la materia, tal como lecho fluidizado, atomización, pulverización, esferonización, en turbina de formación de grageas. A título indicativo, se puede proceder como sigue: la composición filmógena se utiliza con una materia seca del 10 al
- 50 30%, preferiblemente del 15 al 20%. Eventualmente se cuece previamente a 90°C, y se precalienta a la temperatura de pulverización deseada, generalmente del orden de 50-55°C. Se precalienta el lecho de comprimidos a aproximadamente 55°C, y se pulveriza la composición filmógena sobre este lecho de núcleos en movimiento, manteniendo una temperatura del orden de 55°C.

Para la fabricación de "caplets" se procede por ejemplo a la inmersión de los comprimidos mecánicamente o manualmente en un baño que contiene la composición filmógena según la invención.

5 Para la fabricación de cápsulas duras, se puede utilizar un equipamiento convencional que consiste en sumergir unos dedos metálicos en la composición filmógena mantenida a temperatura constante. Para la preparación de cápsulas duras, se pueden utilizar las técnicas conocidas de formación sobre tambores, o mediante extrusión.

15 Para la fabricación de películas y en particular de hojas de aromas, se procede, por ejemplo, mediante extensión de un espesor pequeño y constante de la composición filmógena sobre una superficie plana o cilíndrica, seguida de un secado a temperatura ambiente o en caliente. La materia seca de la disolución a recubrir se selecciona en función del tiempo de secado que se desea aplicar. A título indicativo, se selecciona generalmente una materia seca comprendida entre 50 y 90%.

Se ha obtenido unas películas de muy buena calidad que comprenden, en peso:

- 10 a 15% en peso de almidón de guisante hidroxipropilado pregelatinizado y/o fluidificado,
- 1 a 3% de glicerol.

15 La invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de la lectura de los ejemplos siguientes, que son únicamente ilustrativos y no limitativos.

Ejemplo 1: Peliculado de comprimidos

Se evalúan diferentes composiciones de pelliculado de composición siguiente:

Tabla 1

Compuesto	Función	Marca	Referencia
Almidón (véase la tabla 2)	Agente filmógeno	Roquette	
Glicerol	Plastificante	J.T Baker	7044
Talco en polvo muy fino	Opacificante	Merck	Art. 8070
Dióxido de titanio	Opacificante	Prolabo	
Eurocert Indigo carmine	Colorante	Warner Jenkinson	0036904
Agua desmineralizada	Vehículo		

Los diferentes tipos de almidón ensayados:

20

Tabla 2

Naturaleza del almidón	Tipo
Mandioca, 20% amilosa	Hidroxipropilado (grado de sustitución DS = 0,2)
Guisante, 35-39% amilosa	Hidroxipropilado (DS = 0,2)
	Ácido acetilado fluidificado (DS = 0,021)
	Hidroxipropilado (DS = 0,2) ácido fluidificado
Maíz waxy, 21% amilosa	Pregelatinizado
Maíz rico en amilosa (70%)	Pregelatinizado hidroxipropilado
Mezcla de almidones waxy y rico en amilosa, contenido en amilosa de la mezcla 42%	Waxy nativo y almidón rico en amilosa hidroxipropilado (DS = 0,10)

Los comprimidos a pellicular son unos comprimidos cóncavos de 10 mm de diámetro, 330 mg de media, de composición: 99% de manitol PEARLITOL[®] 200SD y 1% de estearato de magnesio.

Se utiliza el material siguiente: bol de doble pared inoxidable, mezcladora de palas IKA RW25W, homogeneizador Ultra Turrax T25, bomba peristáltica, máquina de recubrir de tipo lecho de aire fluidificado, Glatt WSG 3V.

25 La disolución de recubrimiento al 20% de materia seca comprende 12,5% de almidón, 1,25% de plastificante, 6,25% de opacificante (talco y dióxido de titanio), 80% de agua y una cantidad despreciable de colorante.

Se mezcla la fase líquida, se añade el almidón a esta mezcla, y después se calienta a 90°C. Se añade el talco, y se mantiene la disolución bajo agitación durante 30 minutos a 90°C, y después se enfría hasta la temperatura de pulverización elegida.

30 Para el recubrimiento de los comprimidos, se precalienta el lecho de comprimidos y el equipamiento a 55°C. La pulverización de la disolución filmógena se detiene cuando se han distribuido efectivamente 300 gramos.

La anotación de las fórmulas se lleva a cabo mediante comparación entre las diferentes fórmulas ensayadas con +++ para los mejores rendimientos y 0 para los más malos.

Las viscosidades medidas son unas viscosidades Brookfield, determinadas para unas disoluciones al 10% de materia seca y a 25°C mediante, por ejemplo, un viscosímetro Brookfield RVF 100, utilizando el móvil del aparato que proporciona una lectura comprendida entre 20 y 80% de la escala del cuadrante del aparato, a una velocidad de rotación de 100 rpm.

- 5 El almidón waxy ha generado adhesión muy rápidamente y a lo largo de todo el recubrimiento, así como la formación de aglomerados. Por lo tanto, no se ha podido realizar el recubrimiento correctamente, por lo cual no se ha realizado ninguna caracterización de la película y de su aspecto.

La gelificación ha apartado de la selección las soluciones a base de almidones ricos en amilosa.

- 10 La viscosidad demasiado elevada de la disolución a base de almidón de mandioca hidroxipropilado lo ha apartado también pueseto que no permite pulverizar de manera correcta.

La disolución a base de almidón de guisante hidroxipropilado no se retrograda incluso a temperatura ambiente durante más de 24 horas.

El conjunto de los resultados se recoge en la tabla siguiente:

Tabla 3

Almidón	Tipo	Viscosidad a 25°C y 10% MS (mPa.s)	Solidez de la película	Aspecto liso	Tacto no pegajoso	Ausencia de aglomerados durante el recubrimiento	Aspecto del recubrimiento
Almidón de guisante (amilosa 35/39%)	Hidroxipropilado (DS 0,2)	++ (270)	+++	++	+++	+++	+++
	Hidroxipropilado (DS = 0,2) fluidificado	+++ (126)	+++	+++	+++	+++	+++
	Fluidificado acetilado (DS = 0,021)	+++ (24)	+	+++	+++	++	+
Maíz rico en amilosa (70%)	Pregelificado hidroxipropilado (DS = 0,21)	0 (>500)	+++	++	+++	+	+++
Mandioca, 20% amilosa	Hidroxipropilado (DS = 0,2)	0 (>500)	-	-	-	+++	-
Maíz waxy, 21% amilosa	Pregelatinizado	(421)	nd	-	-	0	nd
Mezcla de almidones al 42% de amilosa	Maíz nativo waxy rico en amilosa hidroxipropilado (DS = 0,10)	++ (246)	++	++	+++	++	+++

- 15 Los almidones o las mezclas de almidones que presentan un contenido en amilosa comprendido entre 25 y 45% y al menos un almidón de leguminosa hidroxipropilado o acetilado que presentan un contenido en amilosa menor que 45% muestran una clara superioridad para una utilización como agente filmógeno, con respecto a los almidones waxy o a los almidones ricos en amilosa (más de 45%). El almidón de guisante hidroxipropilado con un grado de sustitución de 0,2 como máximo eventualmente fluidificado proporciona los mejores resultados. Esta disolución se ha podido pulverizar en frío sobre los comprimidos, lo cual es particularmente ventajoso y proporciona un mejor aspecto de los comprimidos que en caliente.
- 20

Ejemplo 2: Preparación de películas

Se utiliza el material siguiente: bol de doble pared inoxidable con circulación interna de aceite para el calentamiento, mezcladora de palas IKA RW25W, mezclador bajo vacío GUEDU tipo 4,5 NO, aplicador de película automático.

- 25 Las disoluciones filmógenas ensayadas tienen la composición siguiente:

Cantidades en gramos	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2
Almidón de guisante 37% amilosa, hidroxipropilado (DS = 0,20) pregelatinizado	67,5	
Almidón de guisante 37% amilosa, hidroxipropilado (DS = 0,20) fluidificado		67,5
Glicerol		9,0
Aroma de menta		7,5

Cantidades en gramos	FÓRMULA 1	FÓRMULA 2
Mentol		7,5
Lecitina de soja	0,5	0,75
Sacarinato de sodio		2,5
Colorante (disolución al 1%)		1,5
Agua	404	403,75

Se mezclan en el bol de inox el agua, la glicerina, el colorante y el sacarinato de sodio durante 5 minutos. El almidón se añade a continuación y se dispersa durante 5 minutos. La mezcla se calienta a 70°C y se mantiene a esta temperatura durante 10 minutos, y después se trasvasa al GUEDU precalentado a 40°C y desaireado bajo vacío durante 5 minutos. Se solubiliza después el mentol en el aroma y la lecitina de soja, para incorporarlo en el GUEDU, el conjunto se mezcla bajo vacío durante 10 minutos. La composición obtenida se extiende según un grosor de 0,4 mm sobre una placa de plexiglás por medio del aplicador automático de películas. La película obtenida se seca a temperatura ambiente y después se corta a la dimensión deseada para formar unas hojas de aroma.

Las hojas de aroma obtenidas con estas dos fórmulas presentan una solidez y una rigidez adaptada a su acondicionamiento y a las manipulaciones. La disolución en boca es rápida, el impacto aromático elevado les confiere una función refrescante del aliento.

Con las composiciones de la técnica anterior, tales como a base de almidón de maíz rico en amilosa (70%), nativos o modificados, es posible obtener unas hojas de aroma que presentan una textura parecida, pero las temperaturas de realización elevadas indispensables para evitar la retrogradación del almidón y para permitir la extensión de la disolución filmógena crea una evaporación importante del aroma: las hojas de aroma ya no presentan el impacto aromático y ya no tienen la función "refrescante" buscada.

Con las composiciones de la técnica anterior a base de almidones con contenido elevado en amilopectina (almidones waxy, más del 75% de amilopectina, menos del 25% de amilosa), las películas no presentan la cohesión necesaria: se agrietan durante el secado.

Sólo las composiciones filmógenas que presentan un contenido en amilosa comprendido entre 25% y 45% permiten la obtención de hojas de aroma que presentan la textura y el impacto aromático deseados.

Ejemplo 3: Peliculado de comprimidos vitaminados

Se realizan diferentes composiciones de acuerdo con la invención para el pelliculado de comprimidos vitaminas, de la siguiente manera:

Composición 1

Almidón de guisante hidroxipropilado Fluidificado:	10,25%
Alginato	0,6%
Lecitina	0,38%
Triacetina	0,31%
PEG 8000	0,94%
Laca	1,87%
Dióxido de titanio	0,6%
Agua	85%

Composición 2

Se combina el almidón de guisante según la invención con un derivado celulósico de manera que mejore la adherencia de la composición a los comprimidos.

Almidón de guisante hidroxipropilado Fluidificado:	5,15%
Hidroxipropil-metilcelulosa:	5,15%
Alginato	0,6%
Lecitina	0,38%
Triacetina	0,31%
PEG 8000	0,94%
Laca	1,87%
Dióxido de titanio	0,6%
Agua	85%

Composición 3

Almidón de guisante hidroxipropilado Fluidificado:	4,8%
Hidroxipropil-metilcelulosa:	5,25%
Hidroxietilcelulosa	1,5%

ES 2 390 584 T3

Dióxido de titanio	2,25%
Ácido esteárico etoxilado	1,2%
Dióxido de titanio	2,25%
Agua	85%

Se pulverizan estas tres composiciones sobre unos comprimidos de vitamina C. Permiten obtener una película brillante, de excelente adhesión, y permiten recubrir unos comprimidos grabados con poco o ningún relleno del logo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición amilácea filmógena para el pelculado de formas sólidas o para la preparación de películas, caracterizada porque presenta un contenido en amilosa comprendido entre 25 y 45%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de almidón contenido en dicha composición, y porque comprende al menos un almidón de leguminosa hidroxipropilado o acetilado que presenta un contenido en amilosa menor que 45%.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque presenta un contenido en amilosa comprendido entre 30 y 44%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de almidón contenido en dicha composición.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque dicho almidón de leguminosa está hidroxipropilado y fluidificado.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende además un plastificante.
- 15 5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque dicho plastificante se selecciona del grupo constituido por el sorbitol, el glicerol, el polietilenglicol, el trietilcitrate, el polisorbato, la cera de Carnauba, el aceite de ricino hidrogenado, solos o en mezcla entre sí.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende además un agente filmógeno secundario seleccionado del grupo constituido por los derivados celulósicos, los alginatos, los carragenatos, la polivinilpirrolidona, el ftalato de polivinilo, la dextrosa, la zeína, el pululano, los polímeros acrílicos, el polivinilalcohol, la gelatina, las dextrinas, y sus mezclas.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende de 10 a 15% en peso de almidón de guisante hidroxipropilado o acetilado y 1 a 2% en peso de plastificante.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es pulverulenta y porque comprende: de 15 a 75% en peso de almidón de guisante hidroxipropilado o acetilado, o hidroxipropilado y fluidificado, de 1 a 20% en peso de un agente filmógeno secundario.
9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende además de 1 a 20% de celulosa microcristalina.
10. Composición según una u otra de las reivindicaciones 8 y 9, caracterizada porque comprende además de 5 a 15% de plastificante en peso seco con respecto a dicha composición.
- 30 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque el agente filmógeno secundario es un derivado celulósico.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque presenta una viscosidad menor que 500 mPa.s a 25°C y 10% de materia seca.
- 35 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque comprende al menos una sustancia activa farmacéutica.
14. Procedimiento de pelculado de formas sólidas, caracterizado porque comprende la pulverización de una composición filmógena según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, sobre un lecho de núcleos en movimiento.
15. Procedimiento de recubrimiento de formas sólidas, caracterizado porque comprende la inmersión de las formas sólidas en una composición filmógena según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 40 16. Procedimiento de preparación de películas, caracterizado porque consiste en la extensión de una composición filmógena según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, sobre una superficie plana o cilíndrica, seguida de un secado a temperatura ambiente o en caliente.
17. Utilización de una composición filmógena según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de películas, cápsulas, cápsulas duras.