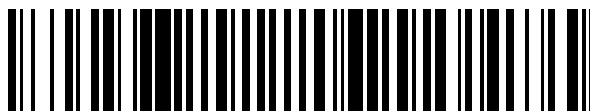


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 186**

51 Int. Cl.:

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2005** **E 05735962 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 1765307**

54 Título: **Procedimiento para recubrimiento en seco**

30 Prioridad:

24.05.2004 CH 886042004

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2013

73 Titular/es:

MEPHA SCHWEIZ AG (100.0%)
Dornacherstrasse 114, Postfach 445
4147 Aesch , CH

72 Inventor/es:

ENGELMANN, STEPHAN y
BETZING, JÜRGEN

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 400 186 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

Procedimiento para recubrimiento en seco

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para recubrimiento en seco para sustratos sólidos, en especial para la fabricación de formas de administración farmacéutica dotadas de recubrimiento, por ejemplo, para la fabricación de tabletas y pastillas recubiertas, en las que se utilizan exclusivamente componentes de recubrimiento libres de disolventes.
- 10 El recubrimiento o bien recubrimiento con un film de diferentes sustratos es conocido. Así, por ejemplo, es conocida la fabricación de formas de administración o formas farmacéuticas de medicamentos en las que los sustratos, también llamados núcleos, son recubiertos con componentes de recubrimiento, en los que, como mínimo, uno de estos componentes está disuelto o dispersado en un disolvente orgánico o inorgánico, preferentemente agua, por ejemplo en forma de látex. También es conocido aplicar en primer lugar dos "componentes secos", por ejemplo un
- 15 polímero y un producto plastificante, y finalmente un tercer componente que contiene el disolvente sobre el sustrato o bien elaborar el componente que contiene el disolvente en el producto plastificante y fabricar de esta manera el recubrimiento regular. Sin el añadido de un disolvente adecuado y en las cantidades necesarias no parece posible la constitución de un film estable, coherente y regular tal como es necesario, por ejemplo, para la constitución de un film que actúa de forma entérica y/o retardante y/o protectora o bien films cosméticos.
- 20 La utilización de disolventes tiene múltiples inconvenientes. Así, por ejemplo, los tiempos de proceso son prolongados, puesto que se debe separar el disolvente, en especial en sistemas basados en agua. En la utilización de disolventes orgánicos deben permanecer adicionalmente solamente hasta los pequeños límites de disolventes restantes, previstos por la Ley, en el preparado. La utilización de disolventes orgánicos es también dudosa desde el
- 25 punto de vista de protección ambiental. Frecuentemente, las formas de medicamentos con recubrimiento son también inestables con respecto al disolvente. También, para otros procedimientos de recubrimiento tal como, por ejemplo, el recubrimiento libre de disolvente mediante "Hotmelt", que es conocido, con una temperatura de proceso de más de 80° C, o mediante un procedimiento electrostático, obliga a contar con la inestabilidad del producto medicamentoso dotado de recubrimiento a causa del estrés térmico.
- 30 En la actualidad ha sido descubierto que la combinación de polímeros escogidos (en lo que sigue llamados también polímeros de recubrimiento) y productos plastificantes escogidos por otra, facilitan films de masa regular y coherentes sin añadidura de un disolvente para temperaturas de proceso reducidas y que son muy apropiados para recubrimiento o bien aplicación de film en sustancias sensibles, tales como núcleos farmacéuticos, y son muy
- 35 apropiados para la fabricación libre de disolvente, entérica y/o retardante y /o protectora y/o cosmética en forma de films. Para ello es necesario, según la invención, para cada combinación de polímero de recubrimiento y producto plastificante determinar previamente las condiciones de temperatura y de tiempo óptimas para el recubrimiento, tal como se describe en detalle en este descubrimiento. Realizar estas medidas, según la invención, no representa problema alguna para el experto.
- 40 El procedimiento, según la invención, facilita tiempos de proceso muy cortos, un recubrimiento con film eficaz y seguro de los núcleos, especialmente de los productos medicamentosos que con respecto al disolvente son inestables. De esta forma, no se producen restos de disolvente en el producto medicamentoso ni emisiones perjudiciales para el medio ambiente del disolvente.
- 45 La presente invención está definida en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a un procedimiento de recubrimiento en seco para sustratos sólidos, en especial para la fabricación de formas de administración farmacéuticas dotadas de recubrimiento, tales como productos medicamentosos, preferentemente para la fabricación de tabletas, microtabletas, soluciones sólidas, cápsulas y pastillas dotadas de recubrimiento, que se caracteriza porque
- 50 (i) se tienen en cuenta exclusivamente componentes de recubrimiento libres de disolventes para la utilización en el procedimiento, los cuales comprenden (a) como mínimo, un polímero de recubrimiento y (b) como mínimo, un producto plastificante que es líquido a la temperatura de recubrimiento;
- 55 (ii) ambos componentes (a) y (b) son aplicados separadamente sobre el núcleo en las relaciones de cantidades previamente determinadas y con los grosores de capa previamente determinados y serán mantenidos a la temperatura y tiempo previamente determinados para la formación de films coherentes en el tiempo suficiente hasta que sea constituido un film coherente; en el que
- 60 (iii) en polímero de recubrimiento se escoge entre el grupo que contiene derivados de celulosa, poliácido y derivados de polivinilo, y
- (iv) el producto plastificante es escogido del grupo que contiene glicéridos de ácidos grasos acetilados, citratos, talatos, sebacatos, glicerina y derivados de glicerina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, propilenglicol y
- 65 aceite de ricino.

Los componentes de recubrimiento pueden contener desde luego "otras sustancias auxiliares", las cuales pueden ser "materiales auxiliares sólidos" o "materiales auxiliares líquidos". Otros materiales auxiliares son, por ejemplo, aglomerantes, separadores/antiadhesivos, agentes de sabor y colorantes. Estos materiales auxiliares adicionales son conocidos en sí mismos.

Son ejemplos para medios aglomerantes HPMC, PVP, PVA, por ejemplo, en cuanto a medios separadores/medios antiadhesivos, son conocidos talco y siloides, ejemplos para agentes de sabor son conocidos son sabores sintéticos o naturales de naranja, limón, etcétera. Por ejemplo, en cuanto a colorantes, se dispone de sustancias de color naturales o sintéticas tales como curcúmina, lactoflovina, amarillo de quinolina o amaranto.

Los materiales auxiliares sólidos pueden ser añadidos separadamente, aparte del polímero de recubrimiento, o previamente pueden ser introducidos (compuestos) en el mismo. Preferentemente, los materiales auxiliares adicionales sólidos son preparados conjuntamente con el polímero de recubrimiento. Los otros materiales líquidos auxiliares adicionales son aplicados preferentemente con el plastificante, por ejemplo, mediante una tobera, sobre la superficie del sustrato, o bien, del núcleo, de manera que se tiene que tener en cuenta que la combinación del plastificante y de los otros materiales auxiliares adicionales sean líquidos a la temperatura del procedimiento.

Libre de disolvente, en el sentido de la presente invención, significa que como máximo el 20% en peso de disolvente, preferentemente como máximo, 15% en peso de disolvente, 10% en peso de disolvente, 5% en peso de disolvente, 2% en peso de disolvente, 1-1,5% en peso de disolvente, referido de manera correspondiente al peso del comprimido, o bien del núcleo, es aplicado preferentemente de forma conjunta con el plastificante, o bien de forma separada, preferentemente al final del proceso de recubrimiento, a efectos de recubrimiento. Preferentemente, no se añadirán disolventes a los componentes de recubrimiento y no se aplicará ningún disolvente finalmente en el recubrimiento. El disolvente es preferentemente agua. El contenido natural de agua del polímero "seco" (habitualmente comercial), o bien del plastificante "seco" no actúa como disolvente en el sentido de la presente invención.

Son derivados celulósicos preferentes éteres de celulosa y ésteres de celulosa, en especial, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetatoftalato de celulosa (CAP), metilftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCMP), etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa y sus sales (CMEC), carboximetilcelulosa y sus sales (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

Son poliácridatos preferentes o polímeros de ácido metacrílico, aminoalquilmetacrilatos, y copolímeros de metaril éster, tales como poli(acrilato de etilo, ácido metacrílico) (poli-MA-EA), poli (metilmetacrilato, ácido metacrílico) [poli-(MA-MMA)], poli[butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, metilmetacrilato] [poli(BMA-DAEM-MMA)], poli (acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilaminoetilmetacrilato) [poli(EA-MMA-TAMCI)] y poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) [poli(EA-MMA)].

Son derivados de polivinilo preferentes los copolímeros de polivinilacetato y polivinilpirrolidona, en especial, copolímeros de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (PVAc), lactatoftalato de polivinilo (PVAP) y polivinilpirrolidona (PVP).

De los plastificantes, o bien, de los glicéridos de ácidos grasos acetilados son preferentes los productos Myvacet K-9-45; de los citratos son preferentes el citrato de acetiltributilo (ATBC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de tributilo (TBC) y citrato de triethyl (TEC); de los ftalatos son preferentes dibutilftalato (DBP), dietilftalato (DEP) y dimetilftalato (DMP); de los sebacatos son preferentes el dietilsebacato (DES) y dibutilsebacato (DBS). Son preferentes también la glicerina y el triacetato de glicerina, así como, el propoxilato de polietilenglicol.

De manera preferente, se utilizan 1-50 mg/cm² de polímero de recubrimiento, preferentemente 4-25 mg/cm².

La proporción en peso de plastificante: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:50 a 1:1, preferentemente de 1:40 a 2:5.

La relación en peso de la suma de todos los "materiales auxiliares adicionales": polímero de recubrimiento es preferentemente 1:50 a 1:1, preferentemente 1:40 a 2:5.

La proporción de antiadherente: polímero de recubrimiento es preferentemente 1:10 a 2:1, preferentemente 1:5 a 3:2, y de modo especial aproximadamente 1:1. El medio antiadherente (preferentemente introducido previamente en el polímero de recubrimiento).

La relación en peso de medio de unión: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:50 a 1:1, preferentemente 1:40 a 2:5.

La relación en peso de colorantes: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:100 a 1:10.

La relación en peso de tensoactivo: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:200 a 1:5.

La relación en peso de lubricante: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:150 a 4:5.

La relación en peso de agente de sabor: polímero de recubrimiento es preferentemente de 1:200 a 1:10.

La fabricación, según la invención, de formas de administración farmacéutica dotadas de recubrimiento, o bien productos medicinales, en especial para la fabricación de tabletas, microtabletas, soluciones sólidas, cápsulas, y pastillas dotadas de recubrimiento es apropiada también para la fabricación de recubrimientos entéricos, y/o retardantes y/o protectores y/o cosméticos, o bien para formas de administración dotadas de recubrimiento.

La temperatura de recubrimiento para la aplicación de los componentes de recubrimiento (a) y (b), es decir, la temperatura de estos componentes de recubrimiento en la aplicación sobre el núcleo, se encuentra en un rango aproximado de 45-70°C, preferentemente en un rango de 50-65°C, preferentemente, 50-60°C. Esta temperatura corresponde a la temperatura del aire de alimentación.

La temperatura del núcleo, es decir, la temperatura de los núcleos a recubrir en la capa turbulenta se encuentra preferentemente en el rango de 20-55°C, preferentemente, en el rango de 40-55°C y, en especial, en el rango de 45-50°C.

Preferentemente, el recubrimiento, después de la aplicación de la cantidad total a añadir, se dejará a temperar a la temperatura de aplicación durante un tiempo de 30 minutos a 120 minutos, aproximadamente, preferentemente de 60 minutos a 90 minutos (tiempo de curado), de manera que se pueda constituir una película habitualmente transparente, coherente y sin grietas.

Perfil de liberación: Con las formas y administración farmacéutica dotada de recubrimiento disponibles actualmente de forma comercial se consigue un determinado perfil de liberación óptimo. Este perfil de liberación se consigue, por ejemplo, con un procedimiento acuoso con una dispersión acuosa de látex al 30% de tipo comercial de poli(EA-MAA-TAMCL) en una cantidad de adición de 10% de sustancia en seco con referencia al lecho comprimido (corresponde aproximadamente a 7 mg/cm²) con 20% de plastificante referido al polímero (por ejemplo, TEC), y 50% de medio antiadherente, referido al polímero (por ejemplo, talco).

De este modo, por ejemplo con poli(EA-MAA-TAMCL) libre de disolvente -polvo (Eudragit® RS PO, habitualmente añadido en forma de material auxiliar de formación de tabletas) en la utilización sin disolvente de acuerdo con la invención, se mantiene un perfil de liberación de igual calidad. Para poder comparar las curvas de liberación conseguidas de este modo, o bien, poder evaluar la similitud con las formas de liberación que se consiguen con pastillas con una película de Eudragit RS 30 D, se determinó el factor de semejanza. Los resultados, o bien las curvas conseguidas, se consideran comparables cuando el factor de similitud es superior a 50. Este se calcula de acuerdo con la ecuación 1: Ecuación 1 (fórmula de cálculo del factor de similitud):

$$f_1 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \frac{\left(\sum_{i=1}^n R_i - T_i \right)^2}{n} \right]^{-0,3} * 100 \right\}$$

f₂ factor de semejanza

n número de puntos de medición comparados

R_i cantidades liberadas de la primera muestra hasta el momento t

T_i cantidades liberadas de la segunda muestra hasta el momento t

t momento de tiempo t

En la Tabla 1, se han listado los factores de semejanza de las correspondientes curvas de liberación con diferentes cantidades añadidas de poli(EA-MAA-TAMCL) del comercio -polvo (utilizado habitualmente como material de formación de tabletas) de pastillas dotadas de recubrimiento en comparación con el 10% habitual (sustancia en seco referida al comprimido = 7mg/cm²) de dispersión de látex acuosa, al 30% habitual en el comercio de poli(EA-MAA-TAMCL) (procedimiento de referencia acuoso).

Tabla 1

Recubrimiento en seco con poli(EA-MMA-TAMCl)-polvo (añadido en % referido a comprimido/añadido en mg/cm ²)	Factor de semejanza f_2 en comparación con dispersión de látex acuosa al 30% poli(EA-MMATAMCl) - (10% añadido de sustancia en seco = 7 mg/cm ² , procedimiento de referencia acuoso)
10%/7	33
15%/10	41
20%/14	70
25%/17	80

De este modo se puede observar que se consigue un perfil de liberación comparable a un procedimiento de referencia desde un añadido de 20% de poli(EA-MAA-TAMCL) comercial -polvo-. También se comprobó que el procedimiento de recubrimiento en seco, según la invención (solvent-free coating) se puede llevar a cabo con tasas de alimentación mucho más elevadas que en el procedimiento de referencia acuoso correspondiente y, por lo tanto, es sustancialmente más rápido que el procedimiento de referencia. El procedimiento, según la invención, (en comparación con el procedimiento de referencia) es asimismo sustancialmente más rápido (en comparación con el procedimiento de referencia) también bajo desde el punto de vista del tiempo de formación de película independiente de la magnitud de la carga de unos 35 minutos y de la cantidad sustancialmente doble de polímero a añadir.

Fiabilidad del proceso de recubrimiento en seco: la fiabilidad de un procedimiento es evaluada posteriormente, según la forma en que la calidad del producto no se ve alterada por variaciones y parámetros de proceso críticos. A parte de los parámetros críticos de máquina (filtro, carga, cantidad alimentada, o bien, circulación del material), que han sido comprobados en la evaluación previa, permanecen como parámetros críticos del procedimiento (la temperatura y el tiempo), es decir, el tiempo de recubrimiento y el tiempo de formación de película (tiempo de curado).

Para estas investigaciones, se investigaron los perfiles de liberación de (a) poli(EA-MAA-TAMCL) -polvo al 20% correspondiente aproximadamente a 14 mg/cm², utilizado habitualmente como material para formación de tabletas) de pastillas de diclofenaco recubiertas, según el procedimiento de la invención con (b) 10% de dispersión acuosa de látex comercial al 30% (sustancia seca referida al comprimido correspondiente a 7 mg/cm²) de la dispersión de látex de pastillas de diclofenaco con recubrimiento laminar de poli(EA-MAA-TAMCL) para diferentes temperaturas y según diferentes tiempos de actuación efectuándose la comparación mediante el factor de semejanza. Según los efectos de tiempo, o bien, de temperatura, la calidad del producto y los perfiles de liberación son frecuentemente sustancialmente distintos. Se demostró, no obstante que incluso para desviaciones fuertes de los parámetros indicados de tiempo y temperatura, de acuerdo con el procedimiento, según la invención, los factores de semejanza (f_2) fueron siempre más grandes de 50 ($f_2 > 50$), de manera que las curvas de liberación presentaron solamente muy pequeñas diferencias entre sí. El procedimiento, según la invención debe ser considerado, por lo tanto, como fiable. Esto se muestra también en la parte de experimentos.

Aparatos de recubrimiento: En la figura 1 se ha mostrado de forma esquemática el aparato de recubrimiento. Este comprende un recipiente de recubrimiento -1- en el que se encuentra el material -2- para la formación de película. El recipiente de recubrimiento -1- muestra esquemáticamente el aparato para la formación de la capa turbulenta. Comprende la alimentación de material en polvo -3-, la conducción para la entrada de aire -4-, la conducción para alimentación de plastificante -5-, que está dotada de una tobera -6- para el plastificante, así como, la abertura para la salida de aire -7-.

La determinación previa de las proporciones óptimas de cantidades del polímero y del plastificante para el recubrimiento, así como, los eventuales componentes adicionales, así como, el grosor de la capa a colocar y la temperatura y tiempo, que son necesarios para la constitución coherente de la película, pueden tener lugar, por ejemplo, con el aparato de preparación de muestras. La base de este aparato es un cilindro rotativo en el que está aplicada una lámina especial de aluminio. Sobre esta, se preparará la muestra. El cilindro y, por lo tanto, la lámina "giran" en una unidad de alimentación de plastificante y alimentación de material en polvo, de manera que sobre dicha lámina se formará una mezcla homogénea de polímero y plastificante. La alimentación del plastificante líquido tiene lugar mediante una tobera de rociado de tipo comercial. La alimentación de material en polvo puede tener lugar mediante diferentes aparatos o unidades de alimentación conocidas, tales como, por ejemplo, un dosificador de cubeta basculante ("Schwingrinnendosierer"), una tobera de efecto corona para polvo con un dosificador de husillo.

Con respecto al tiempo, y por lo tanto, al número de procesos de rotación se puede variar el "grosor de capa" o bien el añadido con respecto a la superficie, mientras que la proporción del polímero con respecto al plastificante se ajusta mediante una proporción determinada de las tasas de alimentación de componentes correspondientes.

En una primera etapa, se evaluarán los ajustes de las alimentaciones individuales, mediante las cuales se pueden conseguir las tasas de adición deseadas. Las diferentes tasas de adición son determinadas de manera que en primer lugar se rocía solamente el plastificante sobre la película laminar en un tiempo determinado y mediante cálculo de la diferencia se evalúa la tasa correspondiente. Finalmente, con el mismo ajuste de la tobera de rociado, se aplicará durante un tiempo determinado el material en polvo, de manera adicional y paralelamente en el tiempo, y se evaluará mediante cálculo de la diferencia y deduciendo las tasas de plastificante previamente calculadas, las tasas de adición de polvo correspondientes.

El aparato para la determinación de la temperatura mínima de formación de película se ha mostrado en la figura 3. Sobre una placa maciza de aluminio se genera un gradiente constante de temperatura. Esto se consigue de manera que una placa de aluminio es calentada con una tasa de calentamiento constante por una cara, siendo refrigerada mediante refrigeración por agua por el otro extremo. Mediante esta diferencia de temperatura entre ambos extremos de la placa se induce un flujo de calor desde el lado caliente al lado frío, lo que conduce después de una fase de equilibrado a un gradiente de temperatura constante. El comportamiento de las muestras de polvo de polímero -plastificante preparadas sobre la lámina de aluminio (ver comentario a la figura 2) se controlará después de la fijación de la muestra sobre la placa de aluminio, que de esta manera muestra la temperatura mínima, es decir, la temperatura mínima de formación de película (MVT), para la que tiene lugar la formación de película.

En las muestras libres de disolvente, se aplicaron las mezclas realizadas sobre elementos laminares, según el procedimiento anterior (figura 2) de polímero/plastificante sobre la placa caliente, según la figura 3. Para garantizar un contacto óptimo de la lámina con la superficie de la placa caliente, los elementos laminares son fijados preferentemente con un aceite de silicona sobre la placa caliente.

Como ejemplo, se mostrará a continuación el comportamiento de una muestra del material en polvo de polímero formador de película poli(EA-MMA-TAMCI) (14 mg/cm^2) + 40% TEC en la figura 4. Los ejemplos siguientes explican la invención.

Ejemplo 1

Se recubren pastillas de diclofenaco sin recubrimiento (núcleos) en una capa turbulenta, según la figura 1, con una mezcla polímero/talco de 1:1 + 40% TEC, de acuerdo con las cantidades indicadas en la Tabla 2 y parámetros del procedimiento.

De acuerdo con el ejemplo 1, se consiguen películas excelentes con un perfil de liberación muy bueno, tal como se muestra en la figura 5.

Tabla 2

Material	Cantidad
Pastillas de diclofenaco	2000 g
Mezcla polímero/talco 1:1 poli(EA-MMA-TAMCI) – polvo	Según cantidad añadida (10-25% con referencia a comprimido pastilla) 400-1000 g
Citrato de trietilo-plastificante	40% referido al polímero
Recubrimiento-parámetro de procedimiento	
Temperatura aire entrada	50-60°C
Temperatura núcleo	45°-50C
Diámetro tobera rociado	1,0 mm
Cantidad aire entrada	30-70 m ³ /h
Presión alimentación material en polvo	3 bar
Presión rociado	1 bar
Tasa rociado	2,6 g/min
Tasa rociado polvo	13 g/min
Duración proceso	Según cantidad del añadido
Formación película	
Temperatura aire entrada	60°C
Aire salida	45°C
Cantidad aire entrada	50 m ³ /h
Tiempo	35 min

Tabla 3 (ver ejemplos 2-21)

Ejemplo N°	Polímero según 100 partes	Plastificante/Partes	Material auxiliar/partes	Polímero añadido total mg/cm ²
2	MC	Myvacet/40	Talco/100 aroma de limón/2	17
3	HPMC	ATBC/35	Talco/100 PVA (adhesivo)/2	16
4	CAP	ATEC/45	Aroma de limón/1 Amarillo de quinolina/2	19
5	HPMCMP	ATEC/35	Talco/50 lactoflavina/2	22
6	EC	DEP/30	Curcumina/2	21
7	HPC	TBC/25	Talco/100	19
8	HPMC	DMP/20	Talco/50 PVA/2	15
9	HEC	DBS/30	Amaranto/2	27
10	HPMCP	Glicerina/20	Talco/120 PVA (adhesive)/2	20
11	Poli-MA-EA	DBS/20	-	16
12	Poli-MA-EA	DEP/35	Talco/60	19
13	Poli-MA-EA	TEC/40	Talco/100 curcumina/1	18
14	[Poli(MA-MMA)]	DBS/25	Talco/100	14
15	[Poli(MA-MMA)]	DEP/35	Talco/100	17
16	[Poli(EA-MMA-TAMCI)]	TEC/40	Talco/ aroma de limón 100/1 amarillo quinolina/2	45
17	[Poli(EA-MMA-TAMCI)]	DEP/30	Talco/90	4
18	[Poli(EA-MMA-TAMCI)]	DBS/30	Talco/80	48
19	PVAc	Triacetato de glicerina/45	Talco/45	17
20	PVP	DES/35	Talco/ aroma de limón 100/1 amarillo quinolina/2	22
21	PVAP	ATEC/20	Talco/ aroma de limón 100/1 amaranto2	9

Ejemplo 2-21

- 5 Análogamente al Ejemplo 1 las composiciones indicadas en la Tabla 3 fueron aplicadas en el recubrimiento en seco, según la invención, sobre pastillas de diclofenaco (núcleos) no recubiertos en un lecho fluidificado.

En los ejemplos 2-21 se conservaron similares características óptimas, tal como se han mostrado en la figura 5 (ver ejemplo 1) y en la figura 6 (ver ejemplo 22).

10

Ejemplo 22 (Perfil de liberación)

15

De la carga dotada de recubrimiento del ejemplo 1 se evaluó la homogeneidad de la formación de película, o bien, se midió el perfil de liberación. Para ello, se referenció cada muestra en las zonas: media baja, media derecha, media izquierda, superior derecha, superior izquierda y superior media y se calculó su liberación para la investigación. Los resultados se han indicado en la Tabla 4.

Tabla 4 (Liberación después de recubrimiento a 45°C; tiempo de curado 35 minutos)

Peso teórico (calculado a base del peso del relleno de la cápsula de pastillas no recubiertas (300 mg) + aportación de película)		444 mg (421,18-466,2 = +/-5% (tal como se ha especificado))		
Número de la muestra	Peso pastillas en mg	Cantidad liberada en % con el transcurso del tiempo		
		1 h	4 h	8 h
Especificación		15-45%	55-85%	Valor igual 80%
Muestra 1	446,6	49,078	90,224	97,652
Muestra 2	437,4	47,143	87,588	96,241
Muestra 3	447,2	43,852	85,765	99,758
Muestra 4	447,4	42,818	86,940	96,720
Muestra 5	443,4	48,983	90,157	97,578
Muestra 6	447,1	42,485	84,697	94,764
Valor medio	-	45,727	87,562	96,286
Desviación estándar relativa	-	6,7	2,6	1,3

5 La homogeneidad de la formación de película, la fiabilidad y capacidad de reproducción del procedimiento, según el ejemplo 22, facilitó iguales resultados excelentes, tales como los conseguidos en el ejemplo 1 (ver [figura 5](#)).

10 También se investigó la fiabilidad del procedimiento con respecto a los parámetros críticos de temperatura para la fabricación de las pastillas fabricadas según el procedimiento de recubrimiento en seco, con recubrimiento añadido de 20% de poli(EA-MMA-TAMCI) -polvo (referido al comprimido = 14 mg/cm²), con 40% TEC. Se ha mostrado como ejemplar el parámetro de proceso crítico "temperatura". Las pastillas dotadas de recubrimiento, según el ejemplo 1, fueron sometidas a cargas de temperatura de 45°C, 55°C y 65°C durante 70 minutos y finalmente se investigaron los perfiles de liberación en base al factor de semejanza ([figura 6](#) y siguiente [tabla 5](#)).

Tabla 5

	Valor medio liberación 45°C [%]	Valor medio liberación 55°C [%]	Valor medio liberación FS 65°C [%]	Valor medio [%]	Desviación estándar	Desviación estándar relativa
0 h	0	0	0	0	0	#DIV/0!
1 h	32,8333333	30,3333333	24,6666667	29,2777778	4,18440668	14,3%
4 h	72,3333333	70,3333333	65,3333333	69,3333333	3,60555128	5,2%
8 h	84	89	80,6666667	84,5555556	4,19435246	5,0%

15 Los factores de semejanza se encontraron siempre muy por encima de 50 (comparar 45°C y 55°C: F₂ 79; comparar 45°C y 65°C: F₂ =59; comparar 55 y 65°C: F₂ 59), de manera que los perfiles de liberación se pueden evaluar como semejantes de manera significativa, de manera que se puede evaluar la influencia del parámetro "temperatura" como reducido y, por lo tanto, se debe considerar el procedimiento como fiable con respecto a este parámetro.

20 También se investigó la capacidad de reproducción de la fabricación de las pastillas fabricadas, según el procedimiento de recubrimiento en seco, con un recubrimiento de poli(EA-MMA-TAMCI) -Polvo, añadido 20% con 40% TEC. La alimentación de los componentes en polvo, o bien componentes plastificantes, tuvo lugar en todas las investigaciones de manera bien reproducible y sin taponamiento de las toberas, o bien, de los manguitos de alimentación de polvo. En ninguna de las investigaciones se pudo comprobar formación de aglomerado. La efectividad del recubrimiento fue igualmente elevada en todas las investigaciones (aproximadamente 90%).

25 La capacidad de reproducción de la fabricación con respecto a la liberación, fue calculada en base a la dispersión, o bien, a la desviación estándar relativa de los valores medios referidos a las cargas con respecto a los valores calculados para estos. La capacidad de reproducción se consideró garantizada cuando se mantuvieron para el procedimiento en agua con látex acuoso al 30% de tipo comercial de poli(EA-MMA-TAMCI), límites de cálculo de S relativo = +/-15%. Los resultados conseguidos son reproducidos nuevamente en la [Tabla 6](#) y muestran una elevada capacidad de reproducción.

ES 2 400 186 T3

Tabla 6 (después de curado a 45°C durante 35 minutos)

	Valor medio carga 1	Valor medio carga 2	Valor medio carga 3	Valor medio	S	S rel.
0 h	0	0	0	0	0	#DIV/0!
1 h	45,7265	42,7333333	38,8333333	42,4310556	3,45651061	8,1%
4 h	87,5618333	82,9246667	73,8333333	81,4399444	6,98364003	8,6%
8 h	96,2855	93,3846667	86,8333333	92,1678333	4,84214583	5,3%

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para recubrimiento en seco, para sustratos sólidos, en especial para la fabricación de formas de administración farmacéutica dotadas de recubrimiento, **caracterizado porque**:

(i) se hace uso exclusivamente de componentes sin disolvente, que consisten en (a) como mínimo, un polímero de recubrimiento y (b) como mínimo, un plastificante que es líquido a la temperatura de recubrimiento;

(ii) ambos componentes (a) y (b) son aplicados separadamente sobre los núcleos en las proporciones de cantidad previamente determinadas y con los grosores de capa previamente determinados y con la temperatura y tiempo de aplicación previamente determinados para la formación de película coherente, manteniéndolos el tiempo suficiente hasta que se forma una película coherente; de manera que

(iii) el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo que contiene derivados de celulosa, poliácrito y derivados de polivinilo, y

(iv) el plastificante es seleccionado del grupo que contiene glicéridos de ácidos grasos acetilados, citratos, ftalatos, sebacatos, glicerina y derivados de glicerina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, propilenglicoles y aceite de ricino, y

(v) se aplica un máximo de 20% de disolvente con respecto al peso del núcleo, con el plastificante o separadamente como recubrimiento.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la fabricación de formas de administración dotadas de recubrimiento con acción entérica y/o retardante y/o protectora y/o cosmética, preferentemente de tabletas dotadas de recubrimiento, microtabletas, soluciones sólidas, cápsulas y pastillas.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** los componentes de recubrimiento contienen otros excipientes seleccionados del grupo que contiene agentes aglomerantes, agentes separadores/antiadherentes, agentes de sabor y colorantes.

4. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** los agentes aglomerantes utilizados están constituidos preferentemente por HPMC, PVP o PVA; los agentes separadores/antiadhesivos están constituidos preferentemente por talco o siloides; los aditivos de sabor sintéticos o naturales están constituidos preferentemente por sabores de naranja, menta o limón, y los colorantes naturales o sintéticos están constituidos preferentemente por curcumina, lactoflavina, amarillo de quinolina o amaranto.

5. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** los demás excipientes sólidos son añadidos separadamente junto con el polímero de recubrimiento o son incorporados previamente y el resto de excipientes líquidos son aplicados junto con el plastificante a la superficie del sustrato.

6. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** un máximo de 15% en peso de disolvente, preferentemente agua, preferentemente un máximo de 10% en peso de disolvente, preferentemente un máximo de 5% en peso de disolvente, preferentemente un máximo de 2% en peso de disolvente, y preferentemente un máximo de 1-1,5% en peso de disolvente, referidos en cada caso al peso del núcleo, son aplicados en el procedimiento de recubrimiento, con el plastificante o separadamente, para formar un recubrimiento, preferentemente al final del procedimiento de recubrimiento.

7. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** no se añade disolvente a los componentes de recubrimiento ni se aplica después del recubrimiento.

8. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** los derivados de celulosa son seleccionados del grupo que contiene éter de celulosa y éster de celulosa, preferentemente metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetatoftalato de celulosa (CAP), metilftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa y sus sales (CMEC), carboximetilcelulosa y sus sales (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

9. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** los poliácritos son seleccionados del grupo que contiene copolímeros del ácido metacrílico, aminoalquilmetacrilatos y copolímeros de éster metacrílico, preferentemente poli(etilacrilato, ácido metacrílico) (poli-MA-EA), poli(metilmetacrilato, ácido metacrílico) [poli-(MA-MMA)], poli[butilmetacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, metilmetacrilato] [poli(BMA-DAEM-MMA)], poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato) [poli(EA-MMA-TAMCl)] y poli(etilacrilato, metilmetacrilato) [poli(EA-MMA)].

10. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** los derivados de polivinilo son seleccionados del grupo que contiene copolímeros de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, preferentemente copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (PVAc), lactatoftalato de polivinilo (PVAP) y polivinilpirrolidona (PVP).

11. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-10, **caracterizado porque** los plastificantes son seleccionados del grupo que contiene glicéridos de ácidos grasos acetilados, preferentemente Myvacet K-9-45; citratos, preferentemente citrato de acetiltributilo (ATBC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de tributilo (TBC) y citrato de triethyl (TEC); ftalatos, preferentemente dibutilftalato (DBP), dietilftalato (DEP) y dimetilftalato (DMP); sebacatos, preferentemente dietilsebacato (DES) y dibutilsebacato (DBS); glicerina; acetato de glicerina; y polietilenglicolpropoxilato.
12. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-11, **caracterizado porque** se aplican 1-50 mg/cm² de polímero de recubrimiento, preferentemente 4-25 mg/cm² y la proporción en peso de plastificante al polímero de recubrimiento es de 1:50 a 1:1, preferentemente 1:40 a 2:5.
13. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado porque** la proporción en peso de la suma de los demás excipientes con respecto al polímero de recubrimiento es de 1:50 a 1:1, preferentemente 1:40 a 2:5.
14. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado porque** la temperatura de los componentes de recubrimiento en su aplicación a los núcleos se encuentra en el rango de 45-70°C, preferentemente en un rango de 50-65°C, preferentemente en 50-60°C.
15. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-14, **caracterizado porque** la temperatura de los núcleos a recubrir en el lecho fluidizado se encuentra en el rango de 20-55°C, preferentemente en el rango de 40-55°C y en especial en el rango de 45-50°C.
16. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-15, **caracterizado porque** el recubrimiento, después de la aplicación de la cantidad total de añadido, se deja a la temperatura de aplicación durante un tiempo de 30 minutos a 120 minutos, preferentemente 60 minutos a 90 minutos.
17. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-16, **caracterizado porque** las proporciones de cantidades optimizadas para los componentes requeridos para la etapa (ii), según la reivindicación 1, el grosor de recubrimiento de formación y la temperatura óptima y duración para la formación de película coherente, o el procedimiento para la producción de la muestra y determinación de MVT, son determinados antes de la aplicación del material para determinar la temperatura mínima de formación de película y el tiempo mínimo de formación de película.

Figura 1

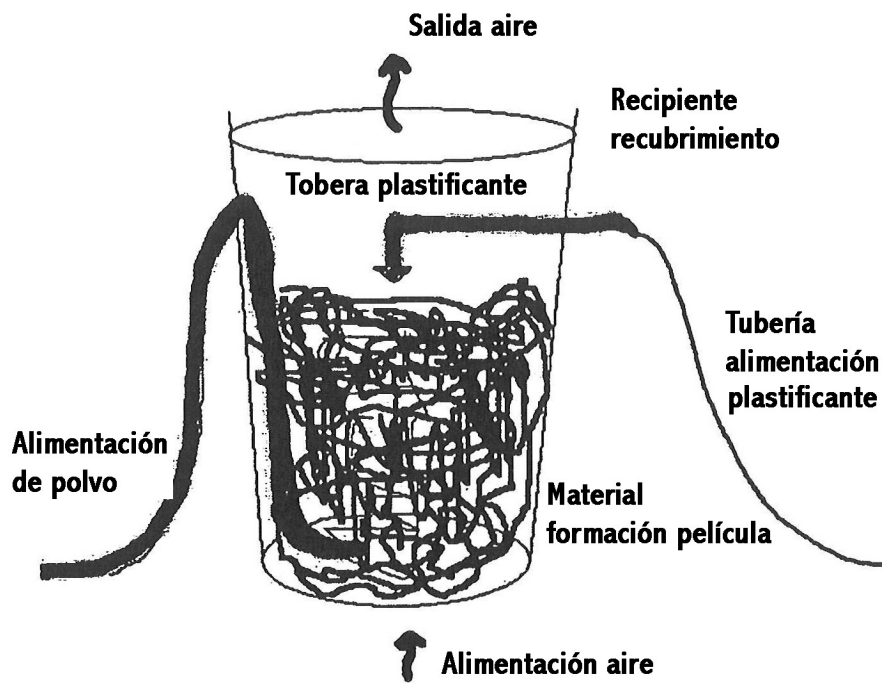


Figura 2

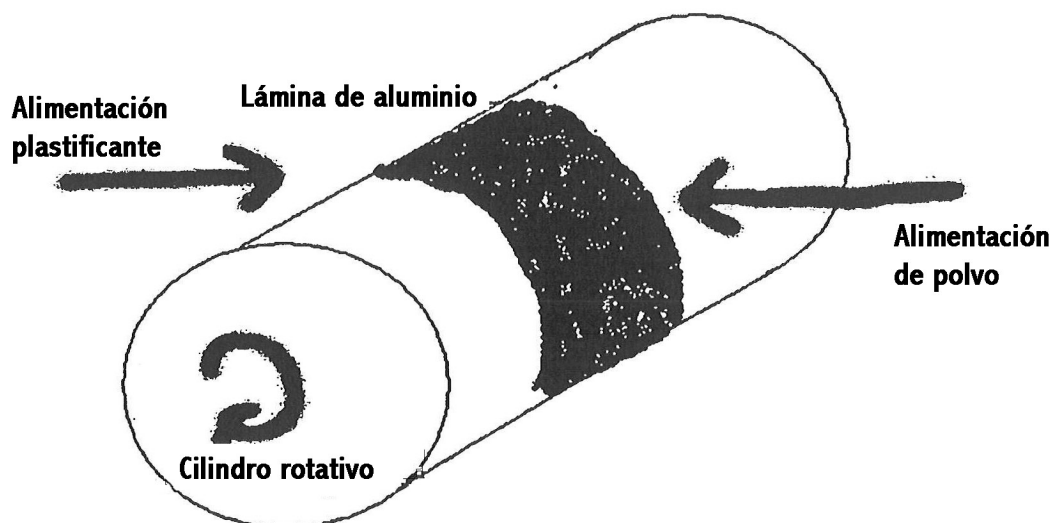


Figura 3

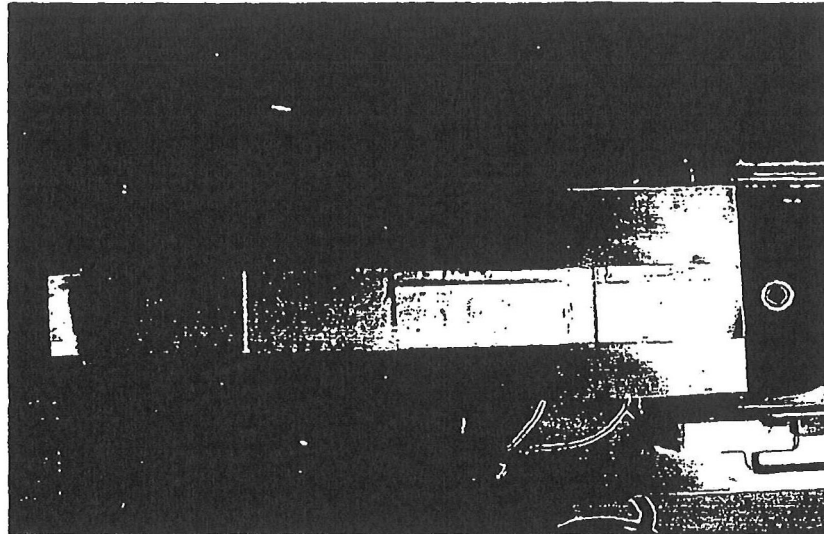
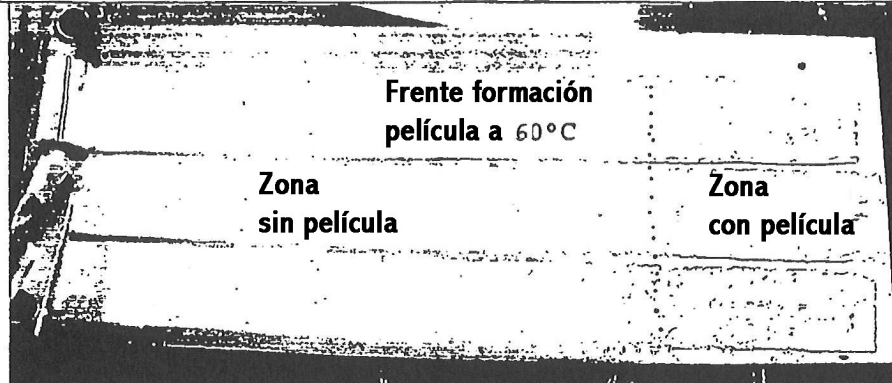


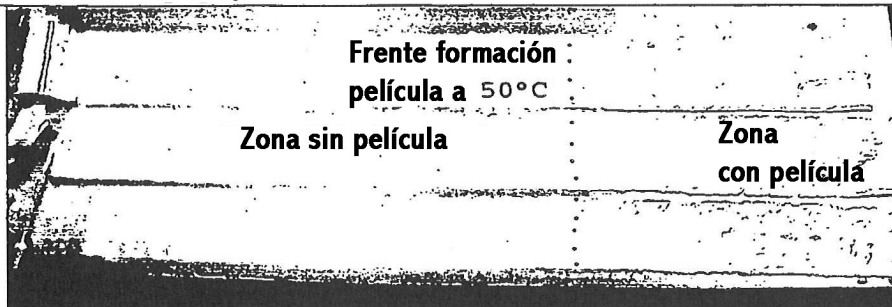
Figura 4



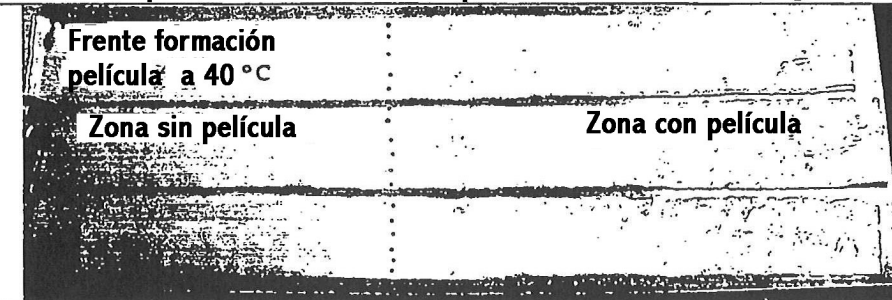
Muestra después de 10 min. sobre la placa de determinación MVT/MFT



Muestra después de 15 min. sobre la placa de determinación MVT/MFT



Muestra después de 20 min. sobre la placa de determinación MVT/MFT



Muestra después de 150 min. sobre la placa de determinación MVT/MFT

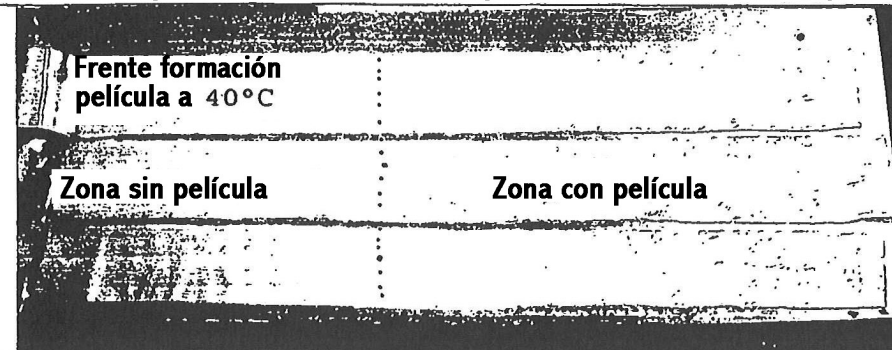


Figura 5

Liberación de pastillas de Diclofenaco recubiertas sin disolvente con 20% Poly (EA-MMA-TAMCI) - polvo (Carga 1) después de 0 min. de curado

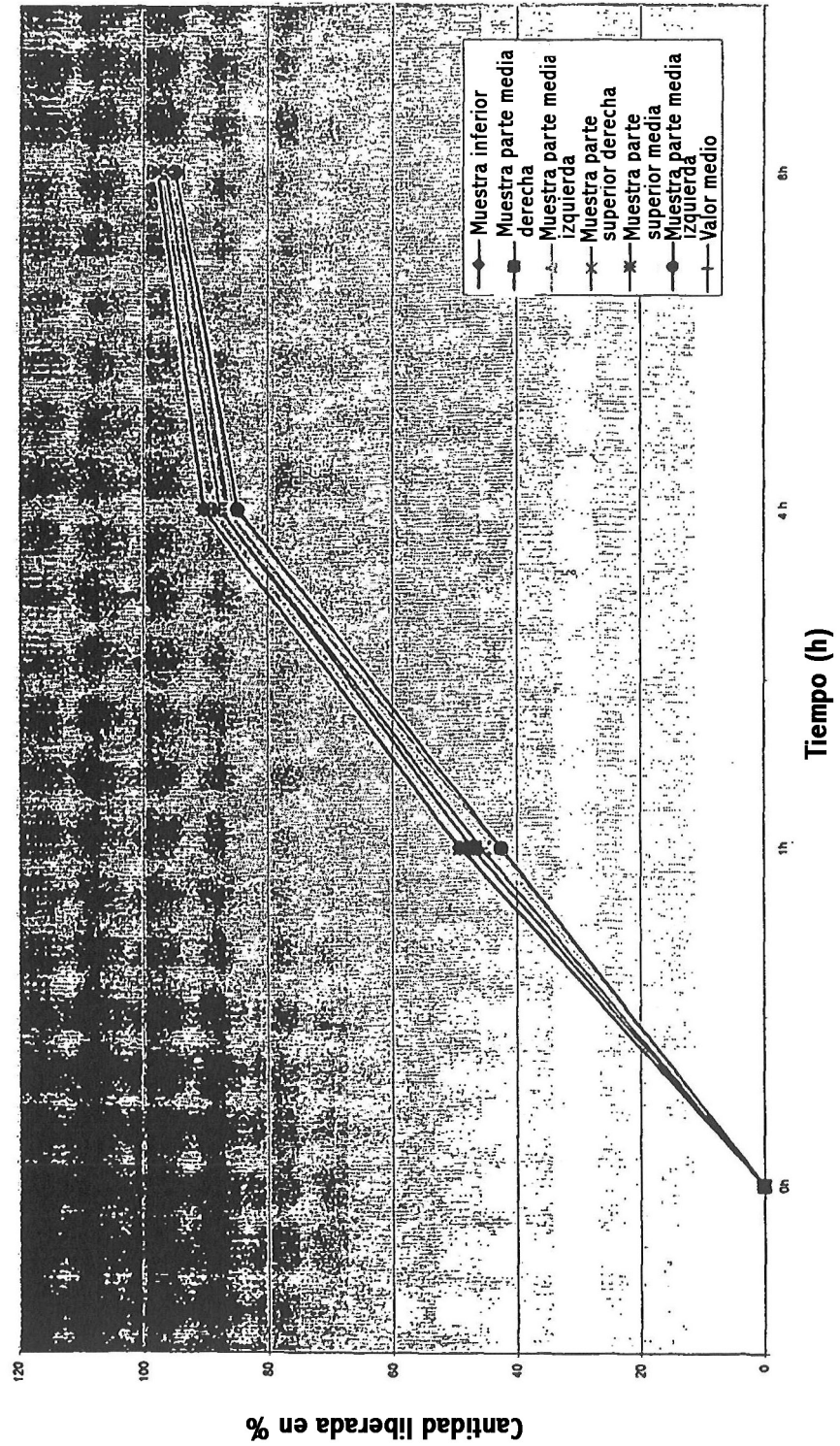


Figura 6

Liberación de pastillas de Diclofenaco dotadas de recubrimiento sin disolvente con 20% Poly (EA-MMA-TAMCI) -polvo según curado de 70 min. para diferentes temperaturas

