

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 843**

51 Int. Cl.:

A61K 9/40 (2006.01)

A61K 9/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2005 E 09075209 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2098224**

54 Título: **Comprimidos recubiertos gelatinosos rápidamente disgregantes**

30 Prioridad:

23.07.2004 US 898061

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

27.08.2013

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**RINKER, ROGER A.;
CASALE, NICHOLAS J.;
COMLY, JAMES H.;
POLLOCK, BRENDA;
AYER, ATUL;
GEERKE, JOHAN;
COSTELLO, MARTIN;
WIEAND, DENNIS y
PAREKH, KISHOR**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 420 843 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

Comprimidos recubiertos gelatinosos rápidamente disgregantes.

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende un núcleo de comprimido que tiene dos extremos. El núcleo de comprimido, preferentemente en forma comprimida, está provisto de recubrimientos gelatinosos sobre ambos extremos. Las tapas terminales gelatinosas se proporcionan en extremos opuestos del núcleo de comprimido alargado o lados opuestos de un núcleo de comprimido redondo de manera que no se encuentren y formen un hueco o banda circunferencial.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las cápsulas se han reconocido desde hace tiempo como una forma de dosificación preferida para administración oral de principios activos, que pueden estar en forma de polvo, líquido o gránulos de diferentes composiciones, para la administración al tubo gastrointestinal de un ser humano. Ventajas de las cápsulas como forma de dosificación incluyen la variedad de formas y combinaciones de color (incluyendo tapas y cuerpos de diferentes colores), que potencian su identificación única, su aspecto elegante brillante y su fácil capacidad para ser tragadas. Un tipo de cápsula comúnmente usada es una cápsula de cubierta dura de dos piezas, normalmente hecha de gelatina, almidón o derivados de celulosa. La cápsula de cubierta dura normalmente comprende un cuerpo 20 más largo que tiene un diámetro externo y una tapa relativamente más corta que tiene un diámetro interno que se ajustará sobre el diámetro externo del cuerpo. La tapa se ajusta cómodamente sobre el cuerpo, creando una porción de solapamiento de la cápsula.

25 En vista de la capacidad de violabilidad de las anticuadas cápsulas hechas con mitades de cápsulas de cubierta dura de diferentes diámetros que pueden separarse, desde los años 80 se han tomado medidas para fabricar cubiertas de cápsula que, una vez ensambladas, no puedan desensamblarse sin su destrucción. Un ejemplo tal es la cápsula Capsugel CONI-SNAP[®], que tiene ranuras que bloquean la tapa y el cuerpo juntos después de que la cápsula se haya envasado. Otro ejemplo tal es la cápsula Parke-Davis KAPSEAL[®], en la que el cuerpo y la tapa se sellan juntos usando una banda de gelatina. Aunque el sellado o bandeado de mitades de cubiertas de cápsula ha demostrado, en gran parte, ser eficaz en al menos hacer evidente la violabilidad al consumidor, algunas compañías han preferido fabricar formas de dosificación sólidas que tienen núcleos densamente compactados para reducir adicionalmente la posibilidad de violabilidad.

35 Uno de los primeros tipos de comprimidos alargados recubiertos de película se denominó "comprimido oblongo". Las formas de comprimido oblongo ofrecieron potenciada capacidad para ser tragadas con respecto a los comprimidos sin recubrir debido a su forma alargada y superficie recubierta de película, similar a la de la cápsula. Sin embargo, no permitieron el aspecto superficial brillante de múltiples colores de una cápsula. Aunque los comprimidos oblongos todavía son populares hoy en día, la siguiente generación de formas de dosificación, que ofreció todas estas ventajas de la cápsula, comprendió núcleos densamente compactados que se recubrieron con 40 gelatina o materiales brillantes similares, normalmente en dos partes que tenían diferentes colores. Las patentes de EE.UU. n° 5.089.270; 5.213.738; 4.820.524; 4.867.983 y 4.966.771 representan diferentes enfoques para proporcionar un producto con forma de cápsula en forma de un comprimido alargado que tiene un recubrimiento, que proporciona el aspecto y, por tanto, la aceptabilidad del consumidor de la cápsula previamente popular.

45 Las patentes de EE.UU. n° 5.415.868 y 5.317.849 desvelan diferentes modos por los que ambas mitades de la cápsula de cubierta dura pueden retractilarse sobre un comprimido (patente '868) o cubrirse un núcleo de comprimido en extremos opuestos con una mitad de cubierta de cápsula de gelatina blanda y posteriormente secarse para simular un medicamento similar a cápsula (patente '849). La patente de EE.UU. n° 5.464.631 sugiere que estudios también han mostrado la importancia funcional para los consumidores de proporcionar una forma de dosificación sólida con aspecto de cápsula que sea multicolor. La utilización de dos colores identifica funcionalmente 50 el tipo de medicación, además de proporciona un producto con aspecto de cápsula con una eficacia medicinal psicológicamente percibida. Por tanto, estéticamente, los consumidores preferirán aparentemente el atractivo aspecto de cápsulas multicolores a cápsulas de un solo color.

55 Así, ha habido una urgencia por la industria farmacéutica para proporcionar formas de dosificación recubiertas gelatinosas de venta sin receta que simulen el aspecto de cápsulas y que tengan una variedad de múltiples colores que identifiquen el tipo de medicación proporcionada de manera que el consumidor pueda identificar fácilmente, por ejemplo, si el producto es un tipo particular de analgésico o si incluye antihistamínicos u otros principios activos en combinación con analgésicos. Tales formas de dosificación sólidas han sido 60 preferentemente en forma de un comprimido alargado, y se identifican como cápsulas de gel cuando un núcleo alargado sólido está recubierto con una cubierta gelatinosa o tabletas de gel en las que el núcleo está en forma de un comprimido redondo con un recubrimiento gelatinoso.

65 La presente invención impulsa estas ventajas anteriores produciendo una cápsula de gel o tableta de gel mejorada que tiene tiempos de disgregación y/o disolución más rápidos con respecto a los productos recubiertos gelatinosos comercialmente disponibles.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en isométrica ampliada de un núcleo comprimido en forma de un comprimido alargado que tiene una forma generalmente cilíndrica, llamado un "núcleo de cápsula de gel".

La Figura 2 es una vista en isométrica ampliada de una forma de dosificación intermedia.

La Figura 3 es una forma de dosificación final de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en el presente documento, el término "forma de dosificación" se aplica a cualquier objeto sólido diseñado para contener una cantidad predeterminada específica (dosis) de un cierto componente, por ejemplo, un principio activo como se define más adelante. Formas de dosificación adecuadas pueden ser sistemas de administración de fármacos farmacéuticos que incluyen aquellos para administración por vía oral, administración por vía bucal, administración rectal, administración tópica o mucosa, o implantes subcutáneos, u otros sistemas de administración de fármacos implantados; o composiciones para administrar minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado bucal, aromas y similares. Las formas de dosificación de la presente invención se consideran que son sólidas; sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía oral para administrar un principio activo farmacéutico al tubo gastrointestinal de un ser humano. En otra realización preferida, la forma de dosificación es un sistema de "placebo" administrado por vía oral que contiene principios farmacéuticamente inactivos, y la forma de dosificación se diseña para tener el mismo aspecto que una forma de dosificación farmacéuticamente activa particular tal como puede usarse para fines de control en estudios clínicos para probar, por ejemplo, la seguridad y eficacia de un principio farmacéuticamente activo particular.

Como se usa en el presente documento, el término "comprimido" se refiere a una forma sólida preparada por compactación de polvos en una prensa de comprimidos, como es muy conocido en las ciencias farmacéuticas. Los comprimidos pueden prepararse en una variedad de formas, que incluyen redonda, o alargada, tal como formas ovoides o cilíndricas aplanadas. Como se usa en el presente documento, un "núcleo de cápsula de gel" se refiere a un tipo de comprimido alargado, generalmente cilíndrico o con forma de cápsula, que tiene lados rectos o ligeramente inclinados, y una sección transversal generalmente circular, y que tiene una relación de longitud con respecto a diámetro de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5, supongamos aproximadamente 3.

Un comprimido oblongo es un tipo de comprimido alargado cubierto por un recubrimiento de película. Se muestra en la Figura 1 un núcleo 10 en forma de un comprimido alargado que tiene dos extremos 12 en lados opuestos de un eje longitudinal. Una banda 14 abdominal se produce a lo largo de la circunferencia longitudinal en la que el comprimido está en contacto con las paredes de la matriz durante la compactación.

El núcleo puede tener cualquier número de formas de comprimido farmacéuticamente aceptables. Comprimido indica que engloba formas de dosificación compactadas moldeadas en el sentido más amplio. Un comprimido alargado es un tipo de comprimido que tiene una forma alargada. Un tipo de núcleo de cápsula de gel mostrado en la Figura 1 tiene una sección transversal generalmente circular que disminuye generalmente desde la sección media hasta una punta o región extrema. Para los fines de la presente solicitud, el eje longitudinal pasa por el centro de ambos extremos del núcleo de cápsula de gel.

El núcleo (o sustrato) puede ser cualquier forma sólida. El núcleo puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el núcleo puede ser una forma de dosificación comprimida, o puede moldearse. Como se usa en el presente documento, "sustrato" se refiere a una superficie o soporte subyacente sobre el cual reside o actúa otra sustancia, y "núcleo" se refiere a un material que está al menos parcialmente encerrado o rodeado por otro material. Para los fines de la presente invención, los términos pueden usarse indistintamente: es decir, el término "núcleo" también puede usarse para referirse a un "sustrato." Preferentemente, el núcleo comprende un sólido, por ejemplo, el núcleo puede ser un comprimido comprimido o moldeado, cápsula dura o blanda, supositorio, o una forma de dulce tal como una pastilla para chupar, guirlache, caramelo, dulce de caramelo o composición basada en grasa.

En una realización, el núcleo tiene una o más caras principales. El núcleo puede tener una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, en una realización, el núcleo puede tener la forma de un cono truncado. En otras realizaciones, el núcleo puede estar moldeado como un poliedro tal como un cubo, pirámide, prisma o similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas tales como un cono, cilindro, esfera, toro o similares. Formas del núcleo a modo de ejemplo que pueden emplearse incluyen las siguientes formas de comprimidos formadas a partir de las formas de las herramientas de compresión descritas por "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., pág. 7 (McKeesport, Pa.) (incorporado en el presente documento por referencia) (la forma del comprimido se corresponde inversamente con la forma de la herramienta de compresión):

- 5 Cóncava poco profunda.
Cóncava convencional.
Cóncava profunda.
Cóncava extra profunda.
Cóncava de bola modificada.
Biseccionada cóncava convencional.
Biseccionada doble cóncava convencional.
Biseccionada europea cóncava convencional.
Biseccionada parcial cóncava convencional.
- 10 Radio doble.
Biselada y cóncava.
Plana.
De caras planas y borde biselado (F.F.B.E).
F.F.B.E. biseccionado.
- 15 F.F.B.E. doble biseccionado.
Anillo.
Hoyuelo.
Elipse.
- 20 Óvalo.
Cápsula.
Rectángulo.
Cuadrado.
Triángulo.
- 25 Hexágono.
Pentágono.
Octágono.
Diamante.
Punta de flecha.
- 30 Bala.
Barril.
Media luna.
Escudo.
Corazón.
- 35 Almendra.
Plato de casa/doméstico.
Paralelogramo.
Trapezoide.
Cifra 8/mancuerna.
- 40 Pajarita.
Triángulo irregular.

El núcleo 10 se comprime en una mezcla de principios activos y excipientes adecuados que puede tener tanto su color natural, que incluye blanco, como puede colorearse convencionalmente según se desee para proporcionar un núcleo convencional, o de forma alargada, de cualquier color deseado.

La forma de dosificación de la presente invención contiene preferentemente uno o más principios activos. Principios activos adecuados incluyen ampliamente, por ejemplo, productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado bucal, aromas y mezclas de los mismos. Productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitúxicos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes para el sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones antiaquecosas, productos para los mareos, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones contra la osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes para el tracto urinario y mezclas de los mismos.

Aromas adecuados incluyen aromas de mentol, menta piperita, menta, aromas frutales, chocolate, vainilla, aromas de chicle, aromas de café, aromas de licor y combinaciones y similares.

Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, carbonato sódico de dihidroxialuminio; laxantes estimulantes tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, senna, fenoltaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas de receptores de H₂ tales como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales tales como sucralfato y

misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida, antibióticos para *H. pylori* tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antiarréicos tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos tales como ondansetrón, analgésicos tales como mesalamina.

5 Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados que incluyen, pero no se limitan a, dimeticona y simeticona, son los desvelados en las patentes de Estados Unidos nº 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260. Como se usa en el presente documento, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, que incluye, pero no se limita a, simeticona y dimeticona.

10 En una realización de la invención, al menos un principio activo puede seleccionarse de bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos.

15 En otra realización, al menos un principio activo está seleccionado de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen a) derivados de ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y similares; b) derivados de ácido acético, por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindac, tolmetina y similares; c) derivados de ácido fenámico, por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; d) derivados de ácido bifenilcarboxílico, por ejemplo, diflunisal, flufenisal y similares; e) oxicams, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares; f) AINE selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2); y g) sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

20 En una realización particular, al menos un principio activo está seleccionado de AINE de derivados de ácido propiónico, que son fármacos analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos farmacéuticamente aceptables que tienen un $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ libre o un grupo de sal farmacéuticamente aceptable, tal como $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$, que normalmente están directamente unidos o mediante una funcionalidad carbonilo a un sistema de anillos, preferentemente un sistema aromático de anillos.

30 Ejemplos de derivados de ácido propiónico útiles incluyen ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbuprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofenoico, fluprofeno, ácido buclórico y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos. En una realización de la invención, el derivado de ácido propiónico está seleccionado de ibuprofeno, ketoprofeno, flubiprofeno y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. En otra realización, el derivado de ácido propiónico es ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como la sal de arginina, lisina o histidina de ibuprofeno. Otras sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno se describen en las patentes de EE.UU. nº 4.279.926, 4.973.231, 5.424.075 y 5.510.385.

40 En otra realización particular de la invención, al menos un principio activo puede ser un analgésico seleccionado de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, ésteres, isómeros farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

45 En otra realización particular de la invención, al menos un principio activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales, ésteres, isómeros farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

50 En otra realización particular, al menos un principio activo es un AINE y/o acetaminofeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 El principio activo o componentes están presentes en la forma de dosificación en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración por vía oral y puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En la determinación de tales cantidades debe considerarse el principio activo particular que se administra, las características de biodisponibilidad del principio activo, la pauta de dosificación, la edad y peso del paciente, y otros factores, como se conoce en la técnica. Normalmente, la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente el 1 por ciento en peso, preferentemente, la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente el 5 por ciento en peso, por ejemplo, aproximadamente el 20 por ciento en peso de una combinación de uno o más principios activos. En una realización preferida, el núcleo comprende un total de al menos aproximadamente el 25 por ciento en peso (basado en el peso del núcleo) de uno o más principios activos.

65 El principio activo o componentes pueden estar presentes en la forma de dosificación en cualquier forma. Por ejemplo, uno o más principios activos pueden dispersarse al nivel molecular, por ejemplo, fundirse o disolverse, dentro de la forma de dosificación, o pueden estar en forma de partículas, que a su vez pueden recubrirse o no recubrirse. Si un principio activo está en forma de partículas, las partículas (tanto si están recubiertas como sin

recubrir) normalmente tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-2000 micrómetros. En una realización preferida, tales partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-300 micrómetros. En otra realización preferida, las partículas son gránulos o sedimentos que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50-2000 micrómetros, preferentemente aproximadamente 50-1000 micrómetros, lo más preferentemente aproximadamente 100-800 micrómetros.

En ciertas realizaciones, al menos una parte de uno o más principios activos puede estar opcionalmente recubierta con un recubrimiento modificador de la liberación, como se conoce en la técnica. Esto proporciona ventajosamente una herramienta adicional para modificar el perfil de liberación del principio activo de la forma de dosificación. Por ejemplo, el núcleo puede contener partículas recubiertas de uno o más principios activos, en el que el recubrimiento de partícula confiere una función modificadora de la liberación, como es muy conocido en la técnica. Ejemplos de recubrimientos modificadores de la liberación adecuados para partículas se describen en las patentes de EE.UU. n° 4.173.626; 4.863.742; 4.980.170; 4.984.240; 5.286.497; 5.912.013; 6.270.805; y 6.322.819. También pueden emplearse partículas activas recubiertas de liberación modificada comercialmente disponibles. Por consiguiente, toda o una parte de uno o más principios activos en el núcleo puede recubrirse con un material modificador de la liberación.

En realizaciones en las que se desea que al menos un principio activo sea absorbido en la circulación sistémica de un animal, el principio activo o componentes son preferentemente capaces de disolverse tras el contacto con un medio de disolución tal como agua, fluido gástrico, fluido intestinal o similares.

En una realización, las características de disolución de al menos un principio activo siguen un "perfil de liberación inmediata". Como se usa en el presente documento, un perfil de liberación inmediata es uno en el que el principio activo se disuelve sin retardo o retraso sustancial debido a la forma de dosificación. Esto puede compararse con las disolución de formas de dosificación de liberación modificada, por ejemplo, de liberación retardada o controlada conocidas en la técnica. En una realización, la tasa de disolución de principio activo inmediatamente liberado de la forma de dosificación de la invención está dentro de aproximadamente el 20% de la tasa de disolución del principio activo de un polvo cristalino puro de dicho principio activo, por ejemplo, el tiempo para el 50%, 75%, 80% o el 90% de la disolución de principio activo de la forma de dosificación no es superior al 20% más del tiempo correspondiente para el 50%, 75%, 80% o el 90% de disolución de principio activo de un polvo cristalino puro de dicho principio activo. En otra realización, la disolución de principio activo inmediatamente liberado de la forma de dosificación de la invención cumple las especificaciones de la USP para comprimidos, cápsulas de gel o cápsulas de liberación inmediata que contienen el principio activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, la USP 24 especifica que en tampón fosfato a pH 5,8, usando el aparato de la USP 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma en el plazo de 30 minutos después de la dosificación; y para cápsulas de acetaminofeno y fosfato de codeína la USP 24 especifica que al menos el 75% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se disuelve en el plazo de 30 minutos en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N usando el aparato de la USP 2 (palas) a 50 rpm; y para comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón fosfato a pH 7,2, usando aparato de la USP 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma en el plazo de 60 minutos. Véase la USP 24, versión de 2000, 19 - 20 y 856 (1999). En otra realización más, en la que el principio activo inmediatamente liberado es acetaminofeno, cuando se prueba en agua a 37 °C usando el aparato de la USP II (palas) a 50 rpm, al menos el 80%, preferentemente al menos el 85%, del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma en el plazo de 30 minutos.

En otra realización más, el tiempo para la liberación de al menos el 80%, preferentemente al menos el 85%, de al menos un principio activo contenido en la forma de dosificación que se libera de la misma es no superior a aproximadamente 50%, por ejemplo, no superior a aproximadamente el 40% del tiempo especificado por el procedimiento de disolución enumerado en la Solicitud de nuevo fármaco de Estados Unidos para ese principio activo particular.

En una realización particularmente preferida, en la que el principio activo inmediatamente liberado es acetaminofeno, cuando se probó en agua a 37 °C usando el aparato de la USP II (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma en el plazo de aproximadamente 6 minutos, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 5 minutos, o en el plazo de aproximadamente 3 minutos.

En otra realización, las características de disolución de uno o más principios activos se modifican: por ejemplo, de forma controlada, sostenida, prolongada, retrasada, retardada y similares. En una realización preferida en la que uno o más principios activos son liberados en una forma modificada, el activo o activos de liberación modificada están preferentemente contenidos en el núcleo. Como se usa en el presente documento, el término "liberación modificada" significa la liberación de un principio activo de una forma de dosificación o una parte de la misma en un modo de liberación distinto de uno inmediato, es decir, distinto de inmediatamente tras el contacto de la forma de dosificación o porción de la misma con un medio líquido. Como se conoce en la técnica, tipos de liberación modificada incluyen retardada o controlada. Tipos de liberación controlada incluyen prolongada, sostenida, retardada y similares. Los perfiles de liberación modificada que incorporan una característica de liberación retardada incluyen acción pulsada, repetida y similares. Como también se conoce en la técnica, mecanismos adecuados para conseguir

la liberación modificada de un principio activo incluyen difusión, erosión, control del área superficial mediante geometría y/o barreras impermeables o semipermeables, y otros mecanismos conocidos. Información general sobre la prueba de disolución puede encontrarse en la Farmacopea de los Estados Unidos parte <711>. La USP permite la adición de no más de 3,2 g de pepsina purificada que tiene una actividad de 800 a 2500 unidades por mg de proteína, o no más de 5 g de pancreatina por 1000 ml de medio, según convenga, para cápsulas de gelatina dura que no cumplen las especificaciones de disolución usando agua o el medio especificado para comprimidos de liberación inmediata.

Una mejora inesperada resultante del procedimiento de inmersión en gel modificado tiene un cambio en los requisitos de sub-recubrimiento. La cantidad convencional de sub-recubrimiento ha sido el uso de cantidades suficientes de sub-recubrimiento para al menos un aumento de peso del 3,5%, normalmente de al menos un 4% (es decir, el peso del núcleo recubierto es del 3,5 al 4% superior al peso del núcleo sin recubrir). Procedimientos de inmersión en gel convencionales requirieron un aumento de peso por sub-recubrimiento de al menos el 3,5% para prevenir efervescencia inaceptable del recubrimiento por inmersión (denominado en el presente documento el recubrimiento gelatinoso) y otros problemas de procesamiento. Ahora se ha descubierto que para formas de dosificación recubiertas según la presente invención (en las que se aplica más de un recubrimiento gelatinoso no solapante), la cantidad, como se mide en aumento de peso, de sub-recubrimiento puede reducirse a no más de aproximadamente el 3%, por ejemplo, no más de aproximadamente el 2,75%, o no más de aproximadamente el 2,5%, o no más de aproximadamente el 2,1%, supongamos a aproximadamente el 2% de aumento de peso y todavía se producen formas de dosificación recubiertas de gelatina aceptables. Los cálculos del aumento de peso son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

Para los fines de la presente solicitud, un material gelatinoso se define por ser un material que, cuando se aplica por recubrimiento por inmersión, produce un recubrimiento de película que tiene un brillo superficial comparable a los recubrimientos de gelatina. "Brillo superficial" como se usa en el presente documento debe referirse a una cantidad de reflectancia de la luz como se mide a un ángulo incidente de sesenta (60) grados usando el procedimiento expuesto en los ejemplos. Preferentemente, el recubrimiento gelatinoso tiene un brillo superficial superior a aproximadamente 150, más preferentemente superior a aproximadamente 200.

Las gelatinas han servido tradicionalmente de material de recubrimiento por inmersión primario. De ahí, la frase material "gelatinoso". Recientemente se ha hecho otro trabajo para expandir la gama de materiales que puede proporcionar el acabado brillante deseado que no contengan sustancialmente gelatinas.

La gelatina es un polímero termogelificante natural. Es una mezcla insípida e incolora de proteínas derivadas de la clase albuminosa, que generalmente es soluble en agua caliente. Comúnmente se usan dos tipos de gelatina - tipo A y tipo B. La gelatina tipo A es un derivado de materiales de partida tratados con ácido. La gelatina tipo B es un derivado de materiales de partida tratados con álcali. El contenido de humedad de la gelatina, además de su consistencia Bloom, composición y condiciones de procesamiento de gelatina originales, determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. Bloom es una medida estándar de la consistencia de un gel de gelatina, y está aproximadamente correlacionada con el peso molecular. Bloom se define como el peso en gramos requerido para mover un pistón de plástico de media pulgada de diámetro (1,27 cm) 4 mm en un gel de gelatina del 6,67% que se ha mantenido a 10 °C durante 17 horas.

En ciertas realizaciones de la invención, el nivel de gelatina es de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% en peso del material gelatinoso. En una de tales realizaciones particulares, la gelatina es una mezcla de gelatinas en la que una primera porción tiene un valor de Bloom de aproximadamente 275 y una segunda porción tiene un valor de Bloom de aproximadamente 250 Bloom. En cierta realización, el nivel de gelatina en la dispersión de inmersión es de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 45%, por ejemplo, aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40%, supongamos aproximadamente el 33% en peso de la dispersión de inmersión. En tales realizaciones, el nivel de gelatina es de aproximadamente el 99% a aproximadamente el 99,9% en peso del recubrimiento gelatinoso acabado.

Composiciones formadoras de película, sustancialmente libres de gelatina, solubles en agua adecuadas para recubrir por inmersión comprimidos o fabricar cápsulas mediante un procedimiento de moldeo por inmersión se describen en solicitud pendiente de tramitación 10/122.999 presentada el 12 de abril de 2002, publicada como US 2003-0070584 A1. Una composición gelatinosa tal comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; y un espesante tal como un hidrocoloide, por ejemplo, goma xantana o carragenina. En otra realización, la composición gelatinosa comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un formador de película tal como un almidón modificado seleccionado de almidón de maíz ceroso, dextrina de tapioca y derivados y mezclas de los mismos; un espesante seleccionado de sacarosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa y derivados y mezclas de los mismos; y un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de ricino, glicerina y mezclas de los mismos.

En otra realización más, la composición gelatinosa comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; y opcionalmente un

plastificante tal como aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino; y puede estar opcionalmente sustancialmente libre de espesantes tales como hidrocoloides, por ejemplo, goma xantana. En otra realización más, la composición gelatinosa comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; una sustancia de relleno tal como polícarbohidratos, por ejemplo, maltodextrina; y opcionalmente un plastificante tal como glicoles, por ejemplo, polietilenglicol; y puede estar opcionalmente sustancialmente libre de espesantes tales como hidrocoloides, por ejemplo, goma xantana.

Un material gelatinoso alternativo comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en: a) carragenina; y b) sucralosa, como se describe en la solicitud pendiente de tramitación 10/176.937 presentada el 21 de junio de 2002, publicada como US 2003-0108607 A1.

Otra composición gelatinosa alternativa comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en: a) un formador de película seleccionado del grupo constituido por almidón de maíz ceroso, dextrina de tapioca, derivado de un almidón de maíz ceroso, derivado de una dextrina de tapioca, y mezclas de los mismos; b) un espesante seleccionado del grupo constituido por sacarosa, dextrosa, fructosa, y mezclas de los mismos, y c) un plastificante, en el que la composición posee un brillo superficial de al menos 150 cuando se aplica mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato.

Otra realización se refiere a una composición gelatinosa que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en: a) un formador de película de hidroxipropilalmidón, b) un espesante seleccionado del grupo constituido por kappa-carragenina, iota-carragenina, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante y derivados y mezclas de los mismos; y c) un plastificante, en el que la composición posee un brillo superficial de al menos 150 cuando se aplica mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato. Ambas realizaciones se describen en la solicitud 10/122.531 presentada el 15 de abril de 2002, publicada como US 2003-0072731 A1.

Otra composición gelatinosa comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en una composición formadora de película que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en, basándose en el peso de sólidos secos total de la composición: a) de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento de un formador de película que comprende un polímero o copolímero de ácido (met)acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido (met)acrílico o un derivado del mismo; b) de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de un plastificante primario que comprende un parabeno; y c) de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo constituido por polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos; en el que la composición posee un brillo superficial de al menos 150 unidades de brillo cuando se aplica mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato.

Otra realización es una composición gelatinosa que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en, basándose en el peso de sólidos secos totales de la composición: a) de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento de un formador de película que comprende un polímero o copolímero de ácido (met)acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido (met)acrílico o un derivado del mismo; y b) de aproximadamente el 3 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento de un plastificante seleccionado del grupo constituido por triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltributilo, sorbitol de glicerina, oxalato de dietilo, maleato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, succinato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, tributirato de glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos, triglicéridos y glicéridos sustituidos, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, en el que la composición posee un brillo superficial de al menos aproximadamente 150 unidades de brillo cuando se aplica mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato. Cada una de las anteriores composiciones de (co)polímero (met)acrílico se describen en la solicitud pendiente de tramitación 10/211.139 presentada el 2 de agosto de 2002, publicada como US 2004-0022755.

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre de gelatina" debe significar inferior a aproximadamente el 1 por ciento, por ejemplo, inferior a aproximadamente el 0,5 por ciento, de gelatina en la composición, y "sustancialmente libre de espesantes" debe significar inferior a aproximadamente el 1 por ciento, por ejemplo, inferior a aproximadamente el 0,01 por ciento, de espesantes en la composición.

Un procedimiento preferido de fabricación de la forma 20 de dosificación intermedia empieza comprimiendo o compactando un núcleo 10 de comprimido en la forma deseada del medicamento. Como se usa en el presente documento, "compactar, compactando o compactado" y "comprimir, comprimiendo o comprimido" pueden usarse indistintamente para describir el procedimiento comúnmente usado de compactar polvos en comprimidos mediante tecnología de formación de comprimidos farmacéuticos convencionales como es muy conocido en la técnica. Un procedimiento típico tal emplea una máquina de comprimidos rotatoria, frecuentemente denominada una "prensa" o "máquina de compresión", para compactar los polvos en comprimidos entre punzones superior e inferior en una matriz moldeada. Este procedimiento produce un núcleo que tiene dos caras opuestas, formadas por el contacto con un punzón superior e inferior, y que tiene una banda abdominal formada por el contacto con una pared de matriz.

Normalmente, tales comprimidos tendrán al menos una dimensión de las caras principales de al menos tan larga como la altura del área de la banda abdominal entre las caras principales. Alternativamente, se han desvelado procedimientos en la técnica anterior para permitir la "compresión longitudinal" de núcleos de comprimidos. Si se emplean comprimidos longitudinalmente comprimidos, se ha encontrado que una relación de aspecto (altura entre las caras principales con respecto a la anchura o diámetro de las caras principales) de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5, por ejemplo, aproximadamente 1,9 facilita la manipulación.

Los comprimidos se compactan normalmente a un peso objetivo y "dureza". Dureza es un término usado en la materia para describir la fuerza de rotura diamétrica como se mide por equipo de ensayo de dureza farmacéutica convencional, tal como un durómetro de Schleuniger. Con el fin de comparar valores a través de comprimidos de diferentes tamaños, la fuerza de rotura se normaliza para el área de la rotura (que puede aproximarse como el espesor en veces del diámetro del comprimido). Este valor normalizado, expresado en kp/cm^2 , se denomina algunas veces en la materia "resistencia a la tracción del comprimido". Una discusión general del ensayo de dureza de comprimidos se encuentra en Leiberman y col., *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*, volumen 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pág. 213 - 217, 327 - 329.

Los recubrimientos 24 gelatinosos se proporcionan insertando un extremo 12 del núcleo 10 en pinzas, sumergiendo el extremo 12 expuesto en un material gelatinoso seleccionado y repitiendo las etapas con respecto al extremo 12 opuesto del núcleo 10. Un procedimiento para poner en práctica un procedimiento tal se describe en la patente de EE.UU. n° 5.234.099. Los recubrimientos 24 gelatinosos se proporcionan de tal forma que los recubrimientos 24 gelatinosos no se encuentren, y en realidad, formen un hueco o banda 26 visualmente perceptible alrededor de la circunferencia no longitudinal del núcleo 10. Alternativamente, cuando se produce una forma de comprimido, el hueco se proporcionaría a lo largo de y alrededor de la banda abdominal. Generalmente, la anchura del hueco obtenible mínimo está gobernada por las tolerancias de procesamiento de la máquina. La actual tolerancia de posicionamiento para el equipo de inmersión en gel convencional es aproximadamente $\pm 0,038$ cm (0,015 pulgadas). Los resultados de la evaluación sensorial indican que para una forma de dosificación que tiene una longitud de aproximadamente 1,905 cm (0,750 pulgadas) y una anchura de aproximadamente 0,635 cm (0,250 pulgadas), y que tiene el hueco en aproximadamente el punto medio del eje largo de dicha forma de dosificación, un intervalo de anchura del hueco de aproximadamente 0,061 a 0,406 cm (0,024 a 0,160 pulgadas), por ejemplo, para el intervalo de anchura del hueco de aproximadamente 0,224 a 0,343 (0,088 a 0,135 pulgadas), la deslizabilidad de la forma de dosificación no se efectúa, y la mayoría de los panelistas no puede detectar una transición de altura, es decir, "elevación" de la banda de sub-recubrimiento a los extremos sumergidos en gel. En ciertas realizaciones, la anchura del hueco es de aproximadamente el 3% a aproximadamente 21% de la longitud del núcleo sin recubrir, que se aproxima a la longitud de la forma de dosificación.

Un medio alternativo para aplicar el recubrimiento 24 gelatinoso es retractilando cápsulas de gelatina opuestas sobre el sustrato. La tecnología del procedimiento de retractilado es conocida y se describe en las patentes de EE.UU. n° 6126767, 5415868, 5824338, 5089270, 5213738, todas asignadas a Perrigo, y las patentes de EE.UU. n° 5317849, 5609010, 5460824, 6080426, 6245350, 5464631, 5795588 y 5511361.

En ciertas realizaciones preferidas, la forma 20 de dosificación intermedia producida en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se somete posteriormente a un procedimiento mecánico o de perforación por láser. Un láser de atmósfera transversalmente excitada (TEA) es un dispositivo preferido para esta etapa, particularmente cuando se usa conjuntamente con dispositivos de transporte de comprimidos conocidos, tales como aquellos comercialmente disponibles de Hartnett. Lente que reduce el haz de 1 pulgada (2,54 cm) por 1 pulgada (2,54 cm) a aproximadamente 0,75 pulgadas (1,9 cm) por 0,75 pulgadas (1,9 cm). El haz enfocado continúa hacia otro espejo de giro y luego pasa por una máscara de acero inoxidable con aberturas que permite que solo una parte del haz continúe. La actual configuración de series de lentes y espejos no es esencial para la invención y está principalmente impuesta por consideraciones de espacio y coste.

Después de pasar por la máscara, el haz modelado se redirige por una serie de espejos de giro a una lente de enfoque final que reduce el tamaño del haz modelado aproximadamente 5 veces. El haz modelado reducido alcanza por último lugar las cápsulas de gel que pasan por la "sección de perforación", haciendo que el sub-recubrimiento se destruya y forme aberturas moldeadas en un patrón determinado por la máscara. Ajustando la altura del espejo de giro final puede modificarse la posición de alcance del haz modelado. Los espejos y lentes están comercialmente disponibles de compañías tales como LightMachinery, Inc.

La Figura 3 ilustra la forma 30 de dosificación final que tiene extremos 12 recubiertos con recubrimientos 24 gelatinosos que forman un hueco 26. Los aberturas 32 se proporcionan en el hueco 26 que expone una superficie recubierta del núcleo 10. En una realización, la perforación mecánica o láser produce al menos una, preferentemente, una pluralidad de aberturas u orificios 32 únicamente a través del sub-recubrimiento 22 para exponer el núcleo 10. En otra realización, la perforación mecánica o láser produce al menos una, preferentemente una pluralidad de aberturas 32 a través del sub-recubrimiento 22, un recubrimiento 24 gelatinoso, ambos recubrimientos 24 gelatinosos, o combinaciones de los mismos. La realización preferida proporciona una pluralidad de aberturas 32 solo por el sub-recubrimiento 22. En ciertas realizaciones opcionales, las aberturas 32 son suficientemente grandes para ser visibles a simple vista. En este caso, aquellos expertos en la materia pueden

apreciar la ventaja de uso del sub-recubrimiento 22 y/o recubrimiento 24 gelatinoso que tienen un color que es diferente del núcleo 10 recubierto con el fin de resaltar la presencia de aberturas 32.

5 La diferencia de color puede resultar de la inclusión de un colorante o agente colorante en el sub-recubrimiento 22 y/o recubrimiento 24 gelatinoso. En una realización alternativa, el

10 El hueco o región 26 de banda puede estar descentrado o centrado sobre la forma 30 de dosificación final. En una realización, en cuanto al núcleo 10 moldeado del comprimido alargado, el hueco 26 tiene una anchura de aproximadamente 80 a 120 milésimas de pulgada (0,20 a 0,30 cm). El hueco 26 puede expresarse alternativamente en términos del porcentaje de la longitud del comprimido alargado como se mide a lo largo de su eje más largo. El hueco 26 puede caracterizarse en tal caso por tener del 3% al 21%, es decir, 5% al 15%, de la longitud del comprimido alargado. A medida que el hueco se vuelve demasiado pequeño, el nivel de disolución mejorada disminuye, el área para proporcionar aberturas al núcleo se reduce, y los efectos visuales de los huecos desaparecen. Adicionalmente, a medida que el hueco se vuelve demasiado grande, pueden comprometerse algunas de las preferencias del consumidor, tales como capacidad para ser tragadas, para las formas de dosificación de cápsula de gel.

20 Por tanto, los medicamentos fabricados según la presente invención, proporcionan la forma deseada, capacidad para ser tragadas y aspecto para una forma sólida de dosificación que eliminan sustancialmente la violabilidad del medicamento. Además, el recubrimiento de gel discontinuo y el sub-recubrimiento modificado proporcionan propiedades de disolución y disgregación mejoradas, pero sorprendentemente no se compromete la capacidad de la forma de dosificación para ser tragada.

25 Todavía otra realización es una forma 30 de dosificación final que tiene uno o más recubrimientos 24 gelatinosos que forman un hueco 26, en el que la anchura del hueco 26 es al menos aproximadamente el 5% de la longitud global del núcleo sin recubrir, y en el que recubrimientos 24 gelatinosos están sustancialmente libres de defectos de "efervescencia" visibles. Una limitación sustancial con generaciones previas de formas de dosificación sumergidas en gelatina que tienen recubrimientos gelatinosos que se solapan o sobresalen era el aspecto de defectos de efervescencia. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que el aire del núcleo compactado migró por el sub-recubrimiento hacia la superficie del recubrimiento gelatinoso sumergido, causando un defecto visible. Intentos previos por reducir el nivel de sub-recubrimiento por debajo de aproximadamente el 3,5% basándose en el peso del núcleo compactado sin recubrir produjeron niveles inaceptables de defectos de efervescencia.

35 Se ha encontrado sorprendentemente que los recubrimientos gelatinosos no continuos de la presente invención permiten formas de dosificación recubiertas por inmersión acabadas elegantes, en los que dicha forma de dosificación recubierta por inmersión está sustancialmente libre de defectos de efervescencia visibles. Como se usa en el presente documento, sustancialmente libre de defectos de efervescencia debe significar no más de 4 comprimidos por cien, por ejemplo no más de 1 comprimido por cien, es decir, no más de un comprimido por mil, tienen defectos visibles superiores a o iguales a 2 mm de diámetro, y no más de 13 comprimidos por cien, por ejemplo no más de 3 comprimidos por cien, o no más de 1 comprimido por cien, es decir, no más de 2 comprimidos por mil, tienen defectos visibles inferiores a 2 mm de diámetro.

45 Será evidente para aquellos expertos en la materia que diversas modificaciones a las realizaciones preferidas de la invención pueden hacerse por aquellos expertos en la materia sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

50 Ejemplo 1 (Comparativo) Comprimidos oblongos comercialmente disponibles

Comprimidos recubiertos de película de acetaminofeno (500 miligramos) (comprimidos oblongos Extra Strength TYLENOL®) se obtienen del fabricante, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals división de McNeil-PPC, Inc. con el fin de ensayos de disolución comparativos (véase el Ejemplo 7).

55 Ejemplo 2 (Comparativo) Preparación de cápsulas de gel convencionales

2A.) Preparación de núcleos compactados sin recubrir para cápsulas de gel convencionales

60 Se preparan núcleos compactados según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos n° 5.658.589 ("patente '589").

2B) Preparación de dispersión de sub-recubrimiento para cápsulas de gel convencionales

65 Una dispersión acuosa que contiene los componentes expuestos en la Tabla A se prepara mezclando la HPMC y aceite de ricino en la mitad del agua a velocidad de mezcladora lenta y una temperatura 80 °C en un tanque a vacío de doble pared de acero inoxidable bajo condiciones ambientales, luego se continúa mezclando a velocidad

“rápida” durante 15 minutos. La segunda mitad del agua se añade entonces al tanque, con mezcla continua a velocidad “lenta”. La disolución se desairea entonces a vacío, y se enfría a una temperatura de 35 °C, con mezcla continua a velocidad “lenta”. Entonces se suspende la mezcla, se libera el vacío y la disolución se transfiere a un recipiente a presión para la pulverización sobre los núcleos de comprimido.

Tabla A: Composición de sub-recubrimiento de dispersión acuosa para cápsulas de gel de comparador

| Componente | Partes * |
|---|----------|
| HPMC (2910, 5 mP·s) de Dow Chemical Company bajo el nombre comercial “Methocel E-5” | 61,2 |
| Aceite de ricino | 0,24 |
| Agua | 620,0 |
| Disolución de recubrimiento total | 681,44 |
| % de sólidos en disolución de recubrimiento | 9% |

* expresado en términos de partes en peso a menos que se indique lo contrario

2C) Preparación de núcleos sub-recubiertos para cápsulas de gel convencionales

La dispersión de recubrimiento se aplica entonces sobre los comprimidos mediante pulverización según el procedimiento expuesto en los ejemplos de la patente '589. La dispersión de recubrimiento se aplica a los núcleos comprimidos en cantidad suficiente para producir un elevado peso de un promedio del 4,5% con respecto al peso de los núcleos comprimidos libres de sub-recubrimiento.

2D) Preparación de dispersión de inmersión basada en gelatina incolora

Los componentes en la siguiente tabla se usan para preparar un lote de 1200 litros de disolución de inmersión basada en gelatina incolora. Agua purificada a una temperatura de aproximadamente 85 °C se añade a un tanque de mezcla equipado con vacío de doble pared. Se añade laurilsulfato de sodio (SLS) al agua, seguido de gelatina 275 Bloom y gelatina 250 Bloom mientras que se mezcla. La temperatura de la mezcla después de la adición de la mezcla de gelatina es aproximadamente 57 °C. La disolución de gelatina se mezcla durante 10 minutos, y luego se desairea a vacío durante 4 horas.

| Componente | Porcentaje en peso/peso de dispersión | Porcentaje en peso/peso de cápsula de gel |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|
| Agua purificada USP | 67,01 | -- |
| Laurilsulfato de sodio | 0,03 | 0,006 |
| Gelatina NF (275 Bloom de piel) | 10,15 | 1,8 |
| Gelatina NF (250 Bloom de hueso) | 22,80 | 4,2 |

2E) Preparación de disolución de inmersión basada en gelatina amarilla

96 kg de disolución de inmersión basada en gelatina incolora preparada según el Ejemplo 2D se transfieren a un tanque de mezcla de doble pared. Se añaden 4,30 kg de Opatint Yellow DD2125. La disolución se mezcla a velocidad lenta durante 4 horas (a presión ambiental) para desairear mientras que el tanque se mantiene a una temperatura de disolución de aproximadamente 55 °C.

2F) Preparación de disolución de inmersión basada en gelatina roja

96 kg de disolución de inmersión basada en gelatina incolora preparada según el Ejemplo 2D se transfieren a un tanque de mezcla de doble pared. Se añaden 4,30 kg de Opatint Red DD 1761. La disolución se mezcla a velocidad lenta durante 4 horas (a presión ambiental) para desairear mientras que el tanque se mantiene a una temperatura de disolución de aproximadamente 55 °C.

2G) Inmersión en gel de núcleos sub-recubiertos para cápsulas de gel convencionales

Núcleos sub-recubiertos preparados según el procedimiento de los Ejemplos 2A - 2C, anteriormente, se disponen (en una bolsa de plástico) en la estación de entrada de comprimidos del aparato de inmersión en gel descrito en la patente de EE.UU. nº 5.234.099.

Disolución de inmersión en gel amarilla preparada según el Ejemplo 2E en el presente documento se transfiere a un primer tanque de alimentación de gelatina. Disolución de inmersión en gel roja preparada según el Ejemplo 2F en el presente documento se transfiere a un segundo tanque de alimentación de gelatina. El material de cada tanque de alimentación de gelatina se deja circular a una cuba de inmersión separada. Un primer extremo de cada núcleo sub-recubierto se sumerge en la disolución de inmersión en gel amarilla, y un segundo extremo de cada núcleo sub-recubierto se sumerge en la disolución de inmersión en gel roja, según el procedimiento y usando el aparato descrito en la patente de EE.UU. nº 5.234.099. La operación de inmersión en gel se lleva a cabo usando los siguientes límites de operación:

ES 2 420 843 T3

- Temperatura del aire suministrado: 26 - 32 °C
Punto de rocío del aire suministrado: 6 - 12 °C
Volumen de aire suministrado: 9450 - 10550 CFM (267,6 - 298,7 m³/min)
Temperatura del área de inmersión 15 - 25 °C
5 Volumen de aire del área de inmersión 230 - 370 CFM (6,5 - 10,48 m³/min)
Temperaturas de las cubas de inmersión (roja y amarilla): 44 - 46 °C
Viscosidad de la disolución de inmersión en gel amarilla: 525 - 675 cps
Viscosidad de la disolución de inmersión en gel roja: 675 - 825 cps
10 Profundidad de inmersión hasta la línea de corte (amarilla): (0,406" - 0,437") 1,031 - 1,110 cm
Profundidad de inmersión hasta la línea de corte (roja): (0,375" - 0,406") 0,993 - 1,031 cm
Contenido de humedad (% de pérdida tras el secado a 150 °C de cápsulas de gel acabadas: 2,0 - 3,0%

Ejemplo 3: Preparación de núcleos de cápsulas de gel sub-recubiertos al 3,0 y 4,5% de niveles de recubrimiento

- 15 Se preparan núcleos comprimidos según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 A en el presente documento. 316 kg de los núcleos comprimidos se cargan a una cuba de recubrimiento ventilada lateralmente de 101,92 cm (48 pulgadas) de diámetro (Accela Cota) equipada con 4 pistolas de pulverización de 2 fluidos adecuadas [modelo JAU disponible de Spraying Systems Inc.] a una distancia pistola a lecho de comprimidos de aproximadamente 30,48 cm (12 pulgadas).

- 20 Se prepara una dispersión de sub-recubrimiento acuosa según el procedimiento del Ejemplo 2B. Una cantidad de 160 kg de dispersión de sub-recubrimiento 2B se dosifica a un tanque de dispersión de recubrimiento presurizado equipado con una mezcladora y vacío. Se añaden 1,17 kg de Opatint Red DD1761 con mezcla a 700 rpm durante 10 minutos. La dispersión de sub-recubrimiento roja se desairea durante 10 minutos a vacío.

- 25 La dispersión de sub-recubrimiento roja se pulveriza entonces sobre los núcleos comprimidos en una cantidad (107,4 kg) suficiente para producir un peso elevado de un promedio del 3,0% con respecto al peso de los núcleos comprimidos sin recubrir. Se extrae una muestra de 20 kg de los núcleos sub-recubiertos al 3,0%. Los núcleos sub-recubiertos al 3,0% se denominan en el presente documento muestra "3A". El resto de la carga de la cuba se recubre adicionalmente con 53,7 kg adicionales de dispersión de sub-recubrimiento, para obtener un peso elevado total de un promedio del 4,5% con respecto al peso de los núcleos comprimidos sin recubrir. Los núcleos sub-recubiertos al 4,5% se denominan en el presente documento muestra "3B".

- 35 La dispersión de sub-recubrimiento roja se mezcla a 300 rpm durante todo el procedimiento de pulverización. El procedimiento de recubrimiento se realiza usando los siguientes parámetros:

- Presión del tanque de dispersión de recubrimiento: 74,0 - 74,5 psi
Presión del aire atomizante: 71,9 - 73,9 psi
Tasa de pulverización de la dispersión: 0,63 - 0,66 kg/minuto
40 Caudal volumétrico de aire suministrado: 4190 - 4319 pies cúbicos por minuto (118,6 - 122,3 m³/min)
Presión de la cuba de recubrimiento: -0,25 - -0,30 pulgadas de columna de agua
Temperatura del aire suministrado: 69,3 - 80,4 °C
Temperatura del aire de salida: 62,3 °C - 64,6 °C
45 Velocidad de la cuba (primeros 40 kg de disolución): 4,11 rpm
Velocidad de la cuba (después de los primeros 40 kg de disolución): 6,92 rpm

Ejemplo 4: Preparación de núcleos de cápsulas de gel sub-recubiertos al 2,0% de nivel de recubrimiento

- 50 316 kg de núcleos comprimidos preparados según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1A en el presente documento se cargan en una cuba de recubrimiento ventilada lateralmente de 121,92 cm (48 pulgadas) de diámetro (Accela Cota) equipada con 4 pistolas de pulverización de 2 fluidos adecuadas [modelo JAU disponible de Spraying Systems Inc.] a una distancia pistola a lecho de comprimidos de aproximadamente 12 pulgadas (30,48 cm).

- 55 Se prepara una dispersión de sub-recubrimiento acuosa según el procedimiento del Ejemplo 2B. Una cantidad de 160 kg de dispersión de sub-recubrimiento 2B se dosifica a un tanque de dispersión de recubrimiento presurizado equipado con una mezcladora y vacío. Se añaden 2,63 kg de Opatint Red DD1761 con mezcla a 700 rpm durante 10 minutos. La dispersión de sub-recubrimiento roja se desairea durante 10 minutos a vacío.

- 60 Entonces la dispersión de sub-recubrimiento roja se pulveriza sobre los núcleos comprimidos en una cantidad (72,2 kg) suficiente para producir un peso elevado de un promedio del 2,0% con respecto al peso de los núcleos comprimidos sin recubrir. Los núcleos sub-recubiertos al 2,0% se denominan en el presente documento muestra "4".

- 65 La dispersión de sub-recubrimiento roja se mezcla a 300 rpm durante todo el procedimiento de pulverización. El procedimiento de recubrimiento se realiza usando los siguientes parámetros:

Presión del tanque de dispersión de recubrimiento: 75,0 psi
 Presión del aire atomizante: 70,2 - 70,6 psi
 Tasa de pulverización de la dispersión: 0,62 - 0,65 kg/minuto
 Caudal volumétrico de aire suministrado: 4179 - 4182 pies cúbicos por minuto (118,3 - 118,4 m³/min)
 Presión de la cuba de recubrimiento: -0,15 - -0,26 pulgadas de columna de agua
 Temperatura del aire suministrado: 70,8 - 81,1 °C
 Temperatura del aire de salida: 61,5 °C - 62,7 °C
 Velocidad de la cuba (primeros 40 kg de disolución): 3,92 rpm
 Velocidad de la cuba (después de los primeros 40 kg de disolución): 6,82 rpm

Ejemplo 5: Inmersión en gel de núcleos sub-recubiertos para preparar la forma de dosificación de la invención

5A) 96 kg de disolución de inmersión basada en gelatina incolora preparada según el Ejemplo 2D se transfieren a un tanque de mezcla de doble pared. Se añaden 4,3 kg de Opatint Blue DD-10516. La disolución se mezcla a velocidad lenta durante 4 horas (a presión ambiental) para desairear mientras que el tanque se calienta para mantener una temperatura de disolución de aproximadamente 55 °C.

La disolución de inmersión en gel azul se transfiere a un primer tanque de alimentación de gelatina. La disolución de inmersión en gel azul se transfiere a un segundo tanque de alimentación de gelatina. El material de cada tanque de alimentación de gelatina se deja circular a una cuba de inmersión separada.

5B) Núcleos sub-recubiertos preparados según el ejemplo 4 (nivel de sub-recubrimiento al 2,0%) se transfieren a la tolva del aparato de inmersión en gel descrito en la patente de EE.UU. n° 5.234.099.

Un primer extremo de cada núcleo sub-recubierto se sumerge en disolución de inmersión en gel azul, y un segundo extremo de cada núcleo sub-recubierto se sumerge en la segunda disolución de inmersión en gel azul, según el procedimiento y usando el aparato descrito en la patente de EE.UU. n° 5.234.099. La operación de inmersión en gel se lleva a cabo usando los siguientes límites de operación:

Temperatura del aire suministrado: 28 °C
 Punto de rocío del aire suministrado: 9 °C
 Volumen de aire suministrado: 10013 CFM (283,5 m³/min)
 Temperatura del área de inmersión 21 °C
 Volumen de aire del área de inmersión 300 CFM (8,5 m³/min)
 Temperaturas de las cubas de inmersión (1^a y 2^a): 44,6 - 44,9 °C
 Viscosidad de la disolución de inmersión en gel azul (1): 680 cps
 Viscosidad de la disolución de inmersión en gel azul (2): 793 cps
 Profundidad de inmersión hasta la línea de corte (primer extremo azul): (0,320" - 0,333") 0,813 - 0,846 cm
 Profundidad de inmersión hasta la línea de corte (segundo extremo azul): (0,320" - 0,335") 0,813 - 0,851 cm
 Contenido de humedad (% de pérdida tras el secado a 150 °C) de cápsulas de gel preparadas: 2,0 %
 Nivel de recubrimiento sumergido en gel (% en peso de núcleos sub-recubiertos): 5,3%

5C) Las cápsulas de gel "brevemente sumergidas" se transfieren entonces a la tolva de una impresora Hartnett Delta equipada con un láser de TEA, como se ha descrito previamente en el presente documento. Una pluralidad de aberturas se destruye en la porción de sub-recubrimiento expuesta en un patrón, como se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 6: Inmersión en gel de núcleos sub-recubiertos del Ejemplo 3 (4,5% de nivel de sub-recubrimiento)

6A) Núcleos sub-recubiertos preparados según el Ejemplo 3 se sumergen en disolución de inmersión en gel azul según el procedimiento de los Ejemplos 5A y B en el presente documento, dejando una banda de sub-recubrimiento roja expuesta.

6B) Se destruye una pluralidad de aberturas en la porción de sub-recubrimiento expuesta en un patrón, según el procedimiento del Ejemplo 5C en el presente documento.

Ejemplo 7:

Datos de disoluciones comparativas para formas de dosificación sólidas de 500 mg de acetaminofeno

La prueba de disolución se realizó en diversas formas de dosificación sólidas de 500 mg de acetaminofeno preparadas según los ejemplos precedentes (1 - 6 como se indica en la siguiente tabla). Cada prueba se realizó en 6 muestras duplicadas usando un aparato de la USP II (palas), usando una velocidad de las palas de 50 rpm, en 900 ml de agua a 37 °C. Las muestras se sacaron en los momentos indicados, se filtraron y se ensayaron para determinar la concentración de acetaminofeno disuelto. Los resultados se informan en la siguiente tabla como porcentaje del teórico, es decir, 100% = 500 mg de acetaminofeno por 900 ml de agua. Los resultados informados

son el promedio de 6 recipientes en cada momento.

| | | | | | | | |
|----|---|----|----|-----|-----|-----|-----|
| | Tiempo (minutos): | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 30 |
| 5 | Ej. 1 Comprimido oblongo | 82 | 97 | 99 | 100 | 100 | 100 |
| | Ej. 2A Núcleo sin recubrir | 81 | 99 | 100 | 101 | 101 | 101 |
| | Ej. 2C Núcleo sub-recubierto (4,5%) | 4 | 84 | 99 | 101 | 101 | 102 |
| | Ej. 2G Cápsula de gel | 0 | 51 | 94 | 99 | 100 | 100 |
| | Ej. 3B Núcleo sub-recubierto (4,5%) | 17 | 90 | 98 | 99 | 99 | 100 |
| 10 | Ej. 6A Brevemente sumergidas del Ej. 3B | 0 | 47 | 91 | 95 | 97 | 98 |
| | Ej. 6B: 6A con aberturas por láser | 63 | 95 | 98 | 99 | 99 | 100 |
| | Ej. 4 Núcleo sub-recubierto (2,0%) | 77 | 96 | 98 | 99 | 99 | 99 |
| | Ej. 5B Brevemente sumergidas del Ej. 4 | 40 | 89 | 96 | 97 | 98 | 99 |
| | Ej. 5C: 5B con aberturas por láser | 80 | 95 | 97 | 98 | 98 | 99 |

15 Ejemplo 8: Evaluación sensorial de la anchura del hueco

Las cápsulas de gel brevemente sumergidas preparadas según el Ejemplo 5B se clasificaron según la anchura de la banda de sub-recubrimiento expuesta, y se agruparon en las siguientes categorías:

| | | | |
|----|---------|---|---|
| 20 | Muestra | Mín anchura del hueco [(pulgadas)] (cm) | Máx anchura del hueco [(pulgadas)] (cm) |
| | C | [0,08766] 0,223 | [0,09766] 0,248 |
| | A | [0,09846] 0,250 | [0,10051] 0,255 |
| | E | [0,10110] 0,257 | [0,11535] 0,293 |
| 25 | D | [0,11206] 0,285 | [0,13454] 0,342 |
| | B | [0,14008] 0,356 | [0,16916] 0,430 |

Entonces, una muestra de cada categoría de anchura del hueco se evaluó por cada uno de los 11 panelistas, y se clasificó según los siguientes criterios:

- 30
- 1 = No puede detectarse una diferencia de textura entre la banda de sub-recubrimiento expuesta y los extremos sumergidos en gel
 - 2 = se examina alguna diferencia de textura, pero la deslizabilidad de forma de dosificación no se efectúa, y no puede detectarse una transición de altura, es decir, “elevación” de la banda de sub-recubrimiento a los extremos sumergidos en gel
 - 35
 - 3 = transición de textura perceptible evidente entre extremos sumergidos en gel y la banda de sub-recubrimiento expuesta
 - 4. = puede sentirse una diferencia en la altura, es decir, la “elevación” de la banda de sub-recubrimiento a los extremos sumergidos en gel

Los resultados de la evaluación fueron los siguientes:

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|------|---------|
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 | P11 | prom | des est |
| 45 | C | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1,45 | 0,52 |
| | A | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1,36 | 0,50 |
| | E | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1,36 | 0,50 |
| | D | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1,45 | 0,52 |
| | B | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1,64 | 0,81 |

50 Los resultados de esta evaluación indican que para el intervalo de anchuras del hueco de 0,088 a 0,135 pulgadas, la deslizabilidad de la forma de dosificación no se efectúa, y los panelistas no pueden detectar una transición de altura, es decir, “elevación” de la banda de sub-recubrimiento a los extremos sumergidos en gel.

55 Ejemplo 9 - Evaluación sensorial de la anchura del hueco

ANTECEDENTES: Formas de dosificación de la invención se prepararon según el procedimiento de la presente invención. Los núcleos estaban sin recubrir, luego se recubrió con gel (se sumergieron brevemente) cada extremo del comprimido oblongo, dejando el sub-recubrimiento expuesto en la sección central del eje largo de la forma de dosificación. El grado de sub-recubrimiento expuesto en el centro (anchura del hueco) varió entre las seis muestras de aproximadamente 0,024 a aproximadamente 0,160 pulgadas.

60 **RESULTADOS:** Una diferencia de textura entre la anchura de banda sub-recubierta y los extremos sumergidos en gel no fue fácilmente detectable entre las muestras. Para todas las muestras evaluadas, el 44% - 57% de los panelistas no pudieron detectar una diferencia de textura entre el hueco de sub-recubrimiento expuesto en el centro de la cápsula de gel y los extremos sumergidos en gel.

METODOLOGÍA: Usando un diseño monádico secuencial, los sujetos fueron instruidos para ponerse una cápsula de gel en su boca durante aproximadamente 5 segundos y luego expectorar la cápsula de gel. Después de expectorar la cápsula de gel, a los panelistas se les preguntó que indicaran cuál de las cuatro descripciones (véanse los resultados) describe mejor su opinión de la diferencia de textura entre el sub-recubrimiento y el recubrimiento de gelatina. Entonces, a los panelistas se les pidió que repitieran este procedimiento para cinco muestras más. Las cápsulas de gel se distribuyeron en un orden equilibrado al azar. Hubo un total de 99 participantes del panel de aceptación interno en este estudio.

A los panelistas se les preguntó que indicaran “¿Cuáles de las siguientes descripciones a continuación describe mejor su opinión de la cápsula de gel que acaba de tener en su boca?”

1. No puede detectarse una diferencia de textura entre la banda de sub-recubrimiento expuesta en el centro de la cápsula de gel y los extremos sumergidos en gel.
2. Se examina alguna diferencia de textura, pero la deslizabilidad de forma de dosificación no se efectúa y no puede detectarse una transición de altura, es decir, “elevación” de la banda de sub-recubrimiento en el centro de la cápsula de gel con respecto a los extremos sumergidos en gel.
3. Transición de textura perceptible evidente entre extremos sumergidos en gel y la banda de sub-recubrimiento expuesta en el centro de la cápsula de gel.
4. Puede sentirse una diferencia en la altura, es decir, la “elevación” de la banda de sub-recubrimiento en el centro de la cápsula de gel con respecto a los extremos sumergidos en gel.

| (cm) | Anchura del hueco [(pulgadas)] | (1) | (2) | (3) | (4) | Media* |
|-------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|--------|
| 0,406 | [0,160] | 53% | 29% | 14% | 4% | 1,7 |
| 0,356 | [0,140] | 44% | 32% | 15% | 8% | 1,9 |
| 0,279 | [0,110] | 51% | 26% | 16% | 7% | 1,8 |
| 0,152 | [0,060] | 48% | 34% | 13% | 4% | 1,7 |
| 0,102 | [0,040] | 51% | 30% | 10% | 9% | 1,8 |
| 0,061 | [0,024] | 57% | 30% | 8% | 8% | 1,7 |

*Un análisis de varianza (ANOVA) indicó que no hubo diferencia estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias. Generalmente, los resultados del Ejemplo 9 sugieren que para el intervalo de anchuras del hueco de 0,061 a 0,406 cm (0,024 a 0,160 pulgadas), la mayoría de los panelistas no pudieron detectar una diferencia en la deslizabilidad de la forma de dosificación, o una transición de altura, es decir, “elevación” del hueco que tiene sub-recubrimiento expuesto con respecto a los extremos sumergidos en gel. Para confirmar resultados observacionales se hizo una prueba de la t para evaluar la diferencia entre los 6 totales para el nivel de respuestas combinado de las puntuaciones de 1 y 2, y el nivel de respuestas combinado para las puntuaciones 3 y 4. El promedio de las seis puntuaciones en las columnas 1 y 2 fue del 80,333%, con desviación estándar de 3,141. El promedio de las seis puntuaciones para las columnas 3 y 4 fue del 19,333%, con una desviación estándar de 3,011. La diferencia es significativa a un nivel de p inferior a 0,0005, que representa un nivel de confianza del 100,0%.

Ejemplo 10 – Medida del brillo superficial de comprimidos recubiertos

Los comprimidos descritos más adelante se probaron para brillo superficial usando un instrumento disponible de TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) bajo el nombre comercial “Tri-Cor Model 805A/806H Surface Analysis System” generalmente según el procedimiento descrito en “TriCor Systems WGLOSS 3.4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference Manual” (1996), excepto como se modifica a continuación.

El instrumento utilizó un detector de cámara CCD, empleó una fuente de luz difusa plana, comparó muestras de comprimidos con un patrón de referencia y determinó los valores de brillo promedio a un ángulo incidente de sesenta (60) grados. Durante la operación, el instrumento generó una imagen en escala de grises, en la que la aparición de píxeles más brillantes indicó la presencia de más brillo en esa localización dada. El instrumento también incorporó software que utilizó un procedimiento de agrupación para cuantificar el brillo, es decir, píxeles con brillo similar se agruparon juntos para fines de promedio.

El parámetro “porcentaje de escala completa” o “porcentaje ideal” (también denominado el parámetro “porcentaje de grupo de muestra”) se especificó por el usuario para designar la porción de los píxeles más brillantes por encima del umbral que se considerará como un grupo y se promedió dentro de ese grupo. “Umbral”, como se usa en el presente documento, se define como el valor de brillo máximo que no se incluirá en el cálculo del valor de brillo promedio. Así, el fondo, o las áreas sin brillo de una muestra, se excluyeron de los cálculos del valor de brillo promedio. El procedimiento desvelado en K. Fegley y C. Vesey, “The Effect of Tablet Shape on the Perception of High Gloss Film Coating Systems”, que está disponible en www.colorcon.com a partir del 18 de marzo de 2002 e incorporado por referencia en el presente documento, se usó con el fin de minimizar los efectos resultantes de diferentes formas de comprimidos, y así informar de una métrica que fuera comparable en toda la industria (seleccionado el parámetro de grupo de muestra al 50% como el parámetro que mejor aproximó datos análogos de las mediciones de aspereza superficial del comprimido).

ES 2 420 843 T3

5 Después de calibrar inicialmente el instrumento usando una placa de referencia de calibración (190-228; patrón de 294 grados; sin máscara, rotación 0, profundidad 0), entonces se creó una medida de brillo superficial estándar usando comprimidos oblongos recubiertos de gel disponibles de McNeil-PPC, Inc. bajo el nombre comercial "Cápsulas de gel Extra Strength TYLENOL". Entonces se determinó el valor de brillo promedio para una muestra de 112 de tales comprimidos oblongos recubiertos de gel, mientras que se empleó la máscara de vista completa de 25 mm (190-280), y configurando el instrumento a los siguientes parámetros:

10 Rotación: 0
 Profundidad: (0,25 pulgadas) 0,635 cm
 Umbral de brillo: 95
 % de escala completa: 50%
 Índice de refracción: 1,57

15 Se determinó que el valor de brillo superficial promedio para el patrón de referencia era 269, usando el parámetro ideal al 50% (50% de escala completa). Los comprimidos recubiertos de gel comercialmente disponibles se probaron según el procedimiento anterior. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla: Valores de brillo de comprimidos recubiertos comercialmente disponibles

| | | | | | | |
|----|---------------------------------|--|---|--|--|--|
| 20 | Producto | Excedrin ** Comprimidos oblongos libres de aspirina (rojos) | Excedrin ** Comprimido de gel para la migraña (lado verde) | Excedrin ** Comprimido de gel para la migraña (lado blanco) | Comprimidos de gel Extra Strength TYLENOL* (lado amarillo) | Comprimidos de gel Extra Strength TYLENOL* (lado rojo) |
| 25 | Tipo de recubrimiento | película pulverizada | bañado en gelatina | bañado en gelatina | sumergido | sumergido |
| | Nº de comprimidos probados | 40 | 10 | 10 | 112 | 112 |
| 30 | Valor de brillo (% ideal al 50) | 119 | 270 | 264 | 268 | 268 |

* Disponible de McNeil-PPC, Inc.

** Disponible de Bristol-Myers, Squibb, Inc.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende:

- 5 a) un núcleo que tiene una superficie exterior y primero y segundo extremos y que comprende uno o más principios activos;
b) un primer recubrimiento gelatinoso sobre al menos parte del núcleo; y
c) un segundo recubrimiento gelatinoso sobre al menos parte del núcleo;

10 en la que el primero y segundo recubrimientos gelatinosos se proporcionan sobre dichos primer y segundo extremos del núcleo;

en la que el nivel total de dichos primer y segundo recubrimientos gelatinosos es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 por ciento en peso basado en el peso del núcleo;

15 en la que dichos primer y segundo recubrimientos gelatinosos forman un hueco a través del cual se expone el núcleo;

en la que la anchura del hueco es de aproximadamente el 3% a aproximadamente 21% de la longitud global del núcleo sin recubrir; y

20 en la que el tiempo para la liberación de al menos aproximadamente el 80% de uno o más principios activos contenidos en el núcleo de la forma de dosificación, usando el aparato de la USP II (procedimiento de palas) a 50 rpm con cualquier medio de disolución apropiado para el principio activo particular y forma de dosificación, no es superior al 50 por ciento del tiempo especificado en las especificaciones de la USP o NDA aplicables para formas de dosificación sólidas de liberación inmediata que contienen tal principio activo.

25 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende acetaminofeno y del que al menos aproximadamente el 80% del acetaminofeno es liberado en el plazo de 6 minutos en agua a 37 °C usando el aparato de la USP II (procedimiento de palas) a 50 rpm.

30 3. La forma de dosificación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dichos primer y segundo recubrimientos gelatinosos comprenden una gelatina.

35 4. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la anchura del hueco es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 21% de la longitud global del núcleo sin recubrir.

5. Una forma de dosificación según cualquier reivindicación precedente, en la que el núcleo es un comprimido.

6. Una forma de dosificación según la reivindicación 5, en la que el comprimido tiene una forma alargada.

40 7. Una forma de dosificación según cualquier reivindicación precedente que permite la disolución de un principio activo siguiendo un perfil de liberación inmediata para comprimidos que contienen ese principio activo particular.

45 8. Una forma de dosificación según cualquier reivindicación precedente, en la que al menos aproximadamente el 40%, preferentemente aproximadamente el 60%, de dicho uno o más principios activos se disuelven en el plazo de 3 minutos en 900 ml de agua cuando se prueban usando el aparato de disolución de la USP II con una velocidad de las palas de 50 rpm.

50 9. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8, en la que dicho uno o más principios activos están seleccionados del grupo constituido por acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, y sales, ésteres e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

