

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 604**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11738822 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2598122**

54 Título: **Composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico**

30 Prioridad:

27.07.2010 IT MI20101386

26.07.2010 US 367720 P

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

10.12.2015

73 Titular/es:

GNOSIS S.P.A. (100.0%)

Piazza del Carmine 4

20121 Milano, IT

72 Inventor/es:

GIOVANNONE, DANIELE y

DE ANGELIS, CARLO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 553 604 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico.

- 5 El objeto de la presente invención es una composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

Dicha goma laca y/o una sal de la misma según la presente invención puede ser acuosa o alcohólica, preferentemente acuosa.

- 10 Dicha sal de goma laca según la presente invención puede ser una sal de potasio, una sal de amonio o una sal de un aminoácido básico y/o una mezcla de los mismos, en la que dicho aminoácido básico preferentemente se selecciona de entre arginina, lisina, ornitina y/o una mezcla de las mismas.

- 15 La composición según la presente invención preferentemente es una composición de recubrimiento para formulaciones orales sólidas, más preferentemente comprimidos (ácidos, neutros, básicos, según la naturaleza del principio activo y/o nutricional, dietético o complemento alimentario contenido en ellos), cápsulas, bolitas ("pellets"), granulados y/o microgranulados.

- 20 Dicha composición de recubrimiento según la presente invención preferentemente es una composición de recubrimiento gastrorresistente.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, dicha composición puede constituir un sistema listo para la utilización para recubrimientos farmacéuticos, dietéticos, nutricionales o alimentarios.

- 25

Estado de la técnica

Es conocido que en muchos casos resulta necesario para las formulaciones sólidas orales farmacéuticas, dietéticas, nutracéuticas o alimentarias que puedan pasar por el estómago intactas a fin de liberar su contenido en el tracto gastrointestinal. Éste es el caso, por ejemplo, cuando el principio activo y/o el complemento nutricional, dietético o alimentario es inactivado por el jugo gástrico o irrita la pared gástrica; con el fin de conseguir que el principio activo y/o el complemento nutricional, dietético o alimentario alcance el intestino en una concentración que permita que actúe localmente o que con el fin de conseguir una mayor absorción del principio activo y/o complemento nutricional, dietético o alimentario mediante una limitación del área en el que resulta liberado.

- 35 Dicho objetivo puede alcanzarse mediante el recubrimiento de las formulaciones orales sólidas farmacéuticas, dietéticas, nutracéuticas o alimentarias con un recubrimiento (entérico) gastrorresistente.

- 40 Los recubrimientos entéricos comúnmente consisten de materiales con características de solubilidad dependiente del pH, pH entre 5 y 7, rápida disolución en un medio no gástrico, insensibilidad a variaciones de la fuerza iónica y estabilidad durante el almacenamiento.

- 45 En la industria farmacéutica los recubrimientos entéricos son ampliamente utilizados, con una amplia variedad de materiales entéricos como el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), polímeros o copolímeros de acrílico o ácido metacrílico (por ejemplo EudragitTM), ftalato de acetato de celulosa (CAP) y ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). La totalidad de estos materiales entéricos ha sido desarrollada para proporcionar un amplio abanico de recubrimientos que son solubles en solventes orgánicos o en dispersiones acuosas.

- 50 Sin embargo, la autorización para la utilización de dichos materiales en la industria farmacéutica ha requerido numerosos estudios de aplicación y ensayos rigurosos, utilizando una cantidad de recursos que no resulta viable en el sector alimentario. En consecuencia, estos materiales entéricos no están autorizados para el uso alimentario y no pueden utilizarse legalmente como recubrimientos entéricos para formulaciones orales sólidas no farmacéuticas, incluyendo los complementos nutricionales o dietéticos. Existen muy pocos materiales que puedan utilizarse como recubrimiento entérico en el campo nutricional, dietético o alimentario.

- 55 Un ejemplo es la ceína, una prolamina obtenida del maíz que ha sido utilizada en el pasado como material de recubrimiento, pero que presenta propiedades entéricas muy pobres, así como numerosos problemas relacionados con las técnicas de recubrimiento, los costes y el impacto medioambiental.

- 60 Otro ejemplo de un material que puede utilizarse como recubrimiento entérico en el campo nutricional, dietético o alimentario es la goma laca.

- 65 La goma laca es una sustancia natural, de naturaleza ácida, reconocido como GRAS o "Generally Recognized As Safe" [generalmente reconocido como seguro] por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. De esta manera resulta adecuada para la utilización como recubrimiento para fármacos, nutricionales o dietéticos en formulaciones orales sólidas, así como para productos alimentarios.

La goma laca es el producto purificado de laca, un oligómero resinoso natural con un peso molecular de aproximadamente 1.000 Da, secretado por el insecto parasitario *Kerria lacca*. Está constituido de poliésteres, principalmente ácido aleurítico, ácido shellólico y una pequeña cantidad de ácidos alifáticos, con composición variable según la especie de insecto, así como el hospedador que los alberga, a partir del cual se consigue la materia prima. También es un conocido agente de formación de película, gracias a sus excelentes propiedades filmógenas, su brillo y su baja permeabilidad a los gases y al vapor de agua.

Aunque presenta dichas ventajas, la utilización de la goma laca como excipiente farmacéutico, nutricional, dietético o alimentario es menor que la de los polímeros sintéticos o parcialmente sintéticos (por ejemplo los polimetacrilatos y los derivados de la celulosa).

Lo anterior se debe principalmente a problemas de inestabilidad asociados a la goma laca, que con el tiempo tiende a degenerar, modificando sus propiedades físicoquímicas y perdiendo o incrementando gradualmente las propiedades de gastrorresistencia.

Las películas convencionales de goma laca, preparadas en soluciones alcohólicas, en efecto muestran un endurecimiento progresivo y pronunciado, inducido por un proceso de polimerización continua. Ello se traduce tanto en la separación parcial de la película de recubrimiento del núcleo que contiene un principio activo y/o un complemento nutricional, dietético o alimentario, como en una pérdida de resistencia gástrica y en una menor solubilidad al nivel de los líquidos intestinales, lo que puede provocar grandes cambios en los perfiles de disolución del principio activo y/o del complemento nutricional, dietético o alimentario. En efecto, considerando la baja solubilidad en agua de la goma laca y su disolución a un pH relativamente elevado (aproximadamente 7,3), una reducción adicional de la solubilidad en los líquidos intestinales puede provocar una liberación incompleta del principio activo y/o del complemento nutricional, dietético o alimentario por parte de la forma farmacéutica y/o nutracéutica, dietética o alimentaria.

Además, la permeabilidad incrementada en líquido gástrico causada por la pérdida de resistencia gástrica de la película de goma laca puede provocar la degradación de los principios activos y/o complementos nutricionales, dietéticos o alimentarios lábiles a ácidos.

Con el fin de superar dichas limitaciones, se han propuesto formulaciones alternativas en solución acuosa en las que la goma laca se combina con hidróxidos de metales alcalinos, en particular hidróxido de sodio o amonio.

Aunque dichas películas en solución acuosa muestran una mejor estabilidad que las películas convencionales en solución alcohólica, las desventajas debidas al envejecimiento todavía se encuentran estrechamente asociadas tanto a la calidad de la goma laca utilizada (origen y procedimiento de refinado) como a las características físicoquímicas de los núcleos que deben recubrirse.

Se han estudiado numerosas tecnologías y formulaciones como posibles soluciones a los problemas relacionados con los agentes de recubrimiento a base de goma laca, aunque incluso mediante la combinación de estas diferentes técnicas todavía no ha resultado posible resolver los problemas existentes sin generar otros nuevos.

El documento US 2007/0071821 describe la asociación en una sal de goma laca y un alginato para la formulación de un recubrimiento con propiedades entéricas mejoradas, constituido enteramente de materiales autorizados para el uso alimentario. Esta combinación, aunque resulta ventajosa en términos de funcionalidad en comparación con otras sales de goma laca en solución acuosa, todavía no supera eficazmente las limitaciones de los recubrimientos a base de goma laca asociadas al envejecimiento del producto.

La solicitud de patente WO 2009/064429 muestra una goma laca que comprende un desintegrante, tal como alginato sódico. La familia de patentes referida al documento US20040103821 describe un agente de recubrimiento de goma laca en solución acuosa, que comprende un aminoácido básico y/o un fosfato básico. También en este caso, sin embargo, las películas de goma laca obtenidas son relativamente insensibles al pH y se desintegran en dos o tres horas, con independencia de la acidez o basicidad de la solución, en lugar de comportarse como películas erosionables que se disuelven como función del tiempo. En particular, muestran limitaciones relacionadas tanto con la estabilidad como la funcionalidad del recubrimiento asociadas a las características físicoquímicas del material recubierto.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar una composición aceptada en el campo de los productos farmacéuticos, así como de los nutricionales, dietéticos o alimentos, que presenta una capacidad mejorada de controlar la liberación y una estabilidad mejorada durante el tiempo.

Descripción

Se ha descubierto inesperadamente que una composición que contiene goma laca en combinación con glicolato de almidón sódico, según se define en la reivindicación 1, supera las limitaciones del estado de la técnica y presenta

propiedades óptimas en términos de apariencia, dureza, adhesión y estabilidad.

El término "goma laca", según la presente invención, se refiere a un polímero natural dotado de propiedades termoplásticas, también conocido con el nombre E 904.

5 El glicolato de almidón sódico es una sal sódica obtenida del almidón de la patata, autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) como desintegrante tanto en productos farmacéuticos como alimentarios. Por lo tanto, es un excipiente presente tanto en la lista GRAS en EEUU como en la lista de productos que pueden utilizarse como aditivo alimentario en Europa.

10 Es conocido en la literatura que el origen del almidón, el tamaño de las partículas, la viscosidad y el grado de sustitución y de entrecruzamiento presentan una influencia sobre la funcionalidad del glicolato de almidón sódico.

15 Su función principal es ser un superdesintegrante de las formulaciones orales sólidas, preferentemente los comprimidos.

El término "superdesintegrante" según la presente invención se refiere a un desintegrante de segunda generación, caracterizado por una actividad particularmente eficaz.

20 El mecanismo de acción con el que opera es extraer agua del interior de la forma sólida farmacéutica, nutracéutica, dietética o alimentaria, causando en consecuencia el hinchado y desarrollo de una fuerza de desintegración en el interior de la forma anteriormente indicada.

25 La reducción del pH de la solución en la que se disuelve, o se dispersa, a valores muy ácidos reduce la velocidad y el grado de absorción del líquido por el glicolato de almidón sódico y en consecuencia su poder desintegrante.

30 La figura 1 muestra la diferencia de poder desintegrante como función del pH de algunos de los superdesintegrantes mejor conocidos. Del análisis de la figura 1 resulta evidente que el glicolato de almidón sódico es el único de los desintegrantes seleccionados que presenta un poder desintegrante bajo a pH ácido. Por otra parte, muestra un elevado poder desintegrante a pH neutro.

35 Se ha descubierto inesperadamente que, al añadir goma laca y/o una sal de la misma, el glicolato de almidón sódico forma una composición resistente a los ácidos (por ejemplo en un medio de pH entre 1 y 5) capaz de desintegrarse fácilmente tan pronto como las condiciones devienen ligeramente alcalinas (por ejemplo en un medio con un pH de entre 6 y 7), llevando a cabo de esta manera funciones de un excelente excipiente entérico.

40 La presencia de glicolato de almidón sódico también permite estabilizar la goma laca y/o sal de la misma durante el tiempo gracias al hecho de que minimiza su polimerización y endurecimiento. De esta manera, las propiedades físicoquímicas de la goma laca y/o de una sal del mismo permanecen estables durante el tiempo, garantizando un perfil más homogéneo de las características de liberación del principio activo y/o del complemento nutricional, dietético o alimentario. Ningún otro desintegrante conocido para el uso alimentario, nutricional o dietético permite obtener las mismas ventajas.

45 De esta manera, el objeto de la presente invención es una composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

La goma laca y/o una sal de la misma según la presente invención puede ser acuoso o alcohólico, preferentemente acuoso.

50 La sal de goma laca según la presente invención preferentemente se selecciona de entre una sal de potasio, una sal de amonio o una sal de aminoácido básico y/o una mezcla de los mismos, en donde dicho aminoácido básico preferentemente se selecciona de entre arginina, lisina, ornitina y/o una mezcla de los mismos.

El aminoácido básico más preferido según la invención es la arginina.

55 La composición según la presente invención preferentemente es una composición de recubrimiento para formulaciones orales sólidas, más preferentemente una composición (película) de recubrimiento gastrorresistente. Las formulaciones orales sólidas según la invención preferentemente se refieren a comprimidos (ácidos, neutros, básicos), cápsulas, bolitas, granulados y/o microgranulados.

60 Dicha composición muestra una funcionalidad altamente sensible al pH, con independencia de las características físicoquímicas del material recubierto y garantiza la homogeneidad de la gastrorresistencia durante el tiempo.

65 La composición que contiene goma laca y/o una sal del mismo y glicolato de almidón sódico de la invención se desintegra poco en un medio ácido y fácilmente a pH neutro/alcalino.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, dicha composición puede constituir un sistema listo para la utilización para recubrimientos farmacéuticos, nutracéuticos, dietéticos o alimentarios.

5 Un "sistema listo para utilizar" según la presente invención se refiere a una mezcla que es líquida (por ejemplo una solución) o semisólida (por ejemplo una suspensión o dispersión) que puede aplicarse directamente sobre la forma oral sólida que debe recubrirse, sin necesidad de reformular la mezcla final.

10 El glicolato de almidón sódico se encuentra disponible comercialmente como tipo A y tipo B, que difieren en su diferente contenido de sodio. En efecto, el tipo A contiene entre 2,8% y 4,2% en peso de sodio con respecto al peso total, mientras que el tipo B contiene entre 2,0% y 3,4% en peso de sodio con respecto al peso total. El pH de una dispersión acuosa que contiene 3,3% de glicolato de almidón sódico en peso varía entre 3 y 5, o entre 5,5 y 7,5, según el tipo utilizado.

15 En la composición según la presente invención puede utilizarse tanto glicolato de almidón sódico de tipo A como de tipo B y/o una mezcla de ellos.

En la composición según la presente invención el glicolato de almidón sódico preferentemente se utiliza en forma de polvos con una granulometría de entre 0,5 y 200 micrómetros, más preferentemente de entre 10 y 50 micrómetros.

20 En las composiciones según la presente invención, la goma laca y/o una sal de la misma preferentemente se encuentra contenido en una cantidad de entre 1% y 99% en peso con respecto al peso total, más preferentemente en una cantidad de entre 50% y 95% en peso con respecto al peso total.

25 En las composiciones según la presente invención, el glicolato de almidón sódico preferentemente se encuentra contenido en una cantidad de entre 0,05% y 70% en peso con respecto al peso total, más preferentemente en una cantidad de entre 0,1% y 50% en peso con respecto al peso total.

30 Según una forma de realización preferida de la invención, la goma laca y/o una sal de la misma y el glicolato de almidón sódico se encuentran presentes en cantidades iguales.

La composición según la presente invención preferentemente se formula en forma de una solución y/o suspensión y/o polvos que deben reconstituirse en agua, más preferentemente en forma de una suspensión acuosa.

35 La composición según la presente invención también puede formularse en forma de una solución y/o suspensión y/o polvos para la reconstitución en agua, preferentemente en forma de una suspensión para spray.

La composición según la presente invención puede contener uno o más excipientes fisiológicamente aceptables adicionales, preferentemente plastificantes, agentes de suspensión o deslizantes y/o diluyentes.

40 Los plastificantes según la invención preferentemente se seleccionan de entre citrato de trietilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, monoestearato de glicerol, polioles, glicerina, aceites vegetales y/o una mezcla de los mismos.

45 Dichos plastificantes preferentemente se añaden en una cantidad de entre 2% y 50% en peso con respecto al peso total, preferentemente para optimizar la flexibilidad de la composición.

Los agentes de suspensión o deslizantes según la invención preferentemente se seleccionan de entre sílice, sílice precipitado, talco y/o una mezcla de los mismos.

50 Los diluyentes según la invención preferentemente se seleccionan de entre talco, dióxido de titanio y/o una mezcla de los mismos.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar la composición tal como se ha indicado anteriormente que comprende las etapas de:

- 55
- a) preparar la solución de goma laca y/o una sal de la misma, solución A,
 - b) preparar la suspensión acuosa de glicolato de almidón sódico, suspensión B,
 - c) mezclar la solución A y la suspensión B.

60 En la preparación de la solución A resulta posible utilizar todos los tipos de goma laca conocidos disponibles en el mercado.

65 Según la invención, en la etapa a) la goma laca y/o una sal de la misma se disuelve en un solvente polar, preferentemente un alcohol C₁-C₄, más preferentemente metanol, etanol, isopropanol, n-propanol y similares, o agua y/o en una mezcla de los mismos, todavía más preferentemente se disuelve en agua.

En una forma de realización más preferida de la presente invención la goma laca se disuelve en agua en forma de

sal de amonio, potasio o aminoácido básico.

Preferentemente, dicha etapa a) según la invención se lleva a cabo bajo agitación y/o calentamiento.

- 5 El término "calor" según la presente invención se refiere a una temperatura de entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente utilizado.

10 Según la invención, en la etapa c) la goma laca y/o una sal de la misma se añade a la suspensión acuosa de glicolato de almidón sódico, suspensión B, proporcionando una composición que, aplicada en cualquier tipo de formulación oral sólida, preferentemente comprimidos (ácidos, neutros, básicos), cápsulas, bolitas, granulados y/o microgranulados, forma un recubrimiento que se desintegra bajo condiciones ligeramente alcalinas (por ejemplo en un medio con un pH de entre 6 y 7).

15 En una forma de realización preferida de la presente invención, la goma laca se calienta en agua, bajo agitación, hasta una temperatura de entre 50°C y 100°C, preferentemente de entre 70°C y 75°C. A continuación, se añade el aminoácido y la suspensión acuosa de glicolato de almidón sódico, obtenida mediante la dispersión de glicolato de almidón sódico en agua. Nuevamente bajo agitación, la temperatura se lleva a aproximadamente 80°C y se agita nuevamente durante aproximadamente 30 minutos. La solución obtenida de esta manera a continuación se enfría.

20 En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, dicho procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de entre 50°C y 100°C, preferentemente de entre 50°C y 80°C.

25 El pH de la mezcla, o uno de los componentes dentro de la mezcla, puede ajustarse y/o seleccionarse para que dicha solución o suspensión sea más manejable.

La solución de goma laca y/o de una sal del mismo y glicolato de almidón sódico puede, tras una posible mezcla con uno o más excipientes adicionales según la presente invención, aplicarse sobre formulaciones orales sólidas mediante métodos de la técnica anterior.

30 Las formas preferidas de aplicación según la presente invención son el recubrimiento de película en recubridor de bombo y/o el recubrimiento de película a partir de bolitas y/o el microencapsulado entérico en un lecho fluido y/o la pulverización.

35 Un objeto adicional de la presente invención es la utilización de la composición que contiene goma laca y/o una de la misma y glicolato de almidón sódico tal como se ha indicado anteriormente para el recubrimiento de formulaciones orales sólidas farmacéuticas, nutracéuticas, dietéticas o alimentarias.

40 El término "cápsula" según la presente invención pretende incluir cápsulas rígidas, cápsulas blandas, caramelos, pastillas y/o píldoras.

45 Un objeto adicional de la presente invención es una formulación oral sólida recubierta con la composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico tal como se ha indicado anteriormente. Preferentemente la formulación oral sólida recubierta según la invención es una formulación gastrorresistente en la que dicha gastrorresistencia la proporciona la composición de recubrimiento que se ha indicado anteriormente (película) que contiene goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico.

La formulación oral sólida según la invención preferentemente se refiere a comprimidos (ácidos, neutros y básicos), cápsulas, bolitas, granulados y/o microgranulados.

50 La formulación oral sólida farmacéutica, nutricional, dietética o alimentaria recubierta según la invención presenta la ventaja de ser estable durante el tiempo y garantizar una liberación homogénea de principio activo y/o del complemento nutricional, dietético o alimentario.

55 Por lo tanto, la presencia de la composición que contiene goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico conduce a una estabilidad mejorada, a características mejoradas de liberación y desintegración de la formulación oral sólida con un recubrimiento de la misma.

60 La composición recubierta de la invención puede contener uno o más principios activos y/o complementos nutricionales, dietéticos o alimentarios y por lo menos un adyuvante fisiológicamente aceptable.

65 Son ejemplos de principios activos y/o complementos nutricionales o dietéticos que pueden recubrirse con la composición de la presente invención, por ejemplo, SAME (S-adenosil-metionina) y/o sus sales fisiológicamente aceptables, lansoprazol, pantoprazol, ibuprofeno, fermentos lácticos, NADH o NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), SOD (superóxido dismutasa), nattocinasa, preferentemente SAME y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

Según una forma de realización preferida, la composición recubierta de la invención comprende un núcleo que contiene por lo menos un principio activo y/o un complemento nutricional, dietético o alimentario y por lo menos un adyuvante fisiológicamente aceptable, circundado externamente por la composición que contiene goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico tal como se ha indicado anteriormente.

5 Dicho adyuvante fisiológicamente aceptable preferentemente se selecciona de entre diluyentes, ligantes, desintegrantes, estabilizadores, deslizantes o lubricantes.

10 Entre dichos diluyentes se incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y carbonato de calcio.

Entre dichos ligantes se incluyen, por ejemplo, PVP (polivinilpirrolidona), gelatina, derivados de celulosa (por ejemplo HPMC, CMC, MC), tragacanto, goma arábiga y polietilenglicoles.

15 Entre dichos desintegrantes se incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa (CMC), croscarmelosa), alginatos y polivinilpirrolidonas (por ejemplo crospovidona).

20 Entre dichos estabilizadores se incluyen, por ejemplo, óxido de calcio o magnesio, hidróxido de calcio o magnesio y cloruro de calcio o magnesio.

Entre dichos deslizantes se incluyen, por ejemplo, talco, sílice coloidal y sílice precipitado.

25 Entre dichos lubricantes se incluyen, por ejemplo, estearatos, ácido esteárico, talco, cera y otras sustancias grasas.

A partir de los datos experimentales de los ejemplos proporcionados a continuación, puede apreciarse que los tiempos de desintegración de las formulaciones según la presente invención a pH 6,8 se encuentran dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la edición actual de USP y que la variación de la desintegración a pH 6,8 es constante durante el tiempo después de conservar las muestras a 40°C durante 6 meses.

30 Los ejemplos siguientes pretenden explicar con mayor detalle la presente invención.

Ejemplos

35 Ensayos de estabilidad de la película gastrorresistente sobre el producto final

Se evaluaron las estabildades a 40°C y con 75% de humedad relativa (H.R.) (ENSAYO DE ESTRÉS) y a temperatura ambiente a largo plazo (VIDA DE ALMACENAMIENTO) de las composiciones de los Ejemplos, a partir de las variaciones del tiempo de desintegración del recubrimiento gastrorresistente objeto de la presente invención, tanto a pH 1,2 como a pH 6,8, según lo descrito en la Farmacopea estadounidense (USP), edición actual.

40 Además, se determinó el contenido de agua (K.F.), el contenido de principio activo y el contenido de impurezas totales con el fin de comprobar que los comprimidos no experimentaban variaciones particulares que pudiesen hacer peligrar el ensayo de gastrorresistencia.

45 Ensayo de estrés

Los comprimidos se envasaron en matraces de vidrio tapados y sellados de manera que reprodujesen las condiciones de envasado finales para productos que contienen estos principios activos (en general, paquete blíster de aluminio/aluminio).

50 Las muestras preparadas de esta manera se conservaron durante seis meses en un horno termostático a una temperatura de 40±2°C y 75% de H.R.

55 Las muestras procedentes de diferentes lotes se utilizaron para los comprimidos de los Ejemplos, en los que cada muestra, para cada lote, se muestreó tras 0, 1, 3 y 6 meses.

Vida de almacenamiento

60 Los comprimidos se envasaron en matraces de vidrio tapados y sellados de manera que reprodujesen las condiciones de envasado finales (en general, paquete blíster de aluminio/aluminio).

Las muestras se seleccionaron según los modos y cantidades indicados para el ensayo de estrés y se conservaron en un ambiente termostático a una temperatura de 25±2°C y una humedad de 60% H.R.

65 Las muestras procedentes de un lote se utilizaron para los Ejemplos, en los que cada muestra se muestreó tras 0, 3,

6 y 12 meses.

La totalidad de las muestras se refiere a la preparación de un lote de laboratorio estándar de 2,00 kg de comprimidos.

5

Ejemplo 1: comprimidos de 30 mg de lansoprazol gastroresistentes

A. Lansoprazol	30,00 mg
B. Celulosa microcristalina	70,00 mg
C. Manitol	80,00 mg
D. Sorbitol	50,00 mg
E. PVP CL	20,00 mg
F. Dióxido de silicio	2,00 mg
G. Ácido esteárico	10,00 mg
H. Estearato de magnesio	2,00 mg
Peso total del núcleo	264,00 mg
I. Arginina goma laca	30,00 mg
L. glicolato de almidón sódico	6,0 mg
M. Dióxido de titanio	5,00 mg
N. Talco	10,00 mg
O. Citrato de trietilo	5,00 mg
P. Sílice precipitado	2,00 mg
Q. Curcumina	0,050 mg
Peso total de comprimido	322,05 mg

1. Mezcla

10

El medio de trabajo se acondicionó a una temperatura de 25°C y a una humedad relativa igual a aproximadamente 40% H.R. A continuación, se transfirió A, B, C, D, E, F, G y H en las cantidades indicadas anteriormente, al mezclador, dejándolos bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos. Al final de esta operación, la mezcla resultante se transfirió a recipientes secos, controlando todavía la humedad y la temperatura.

15

2. Compresión

20

La compresión final de la mezcla se llevó a cabo a través de una máquina rotatoria dotada de punzones de tamaño y forma adecuados para el peso del núcleo, produciendo comprimidos con una dureza de por lo menos 20 Kp. Los comprimidos producidos presentaban una dureza de entre 20 y 25 Kp.

Friabilidad: $\leq 1,0\%$; tiempo de desintegración: ≤ 15 minutos (medido según el método descrito en la U.S.P., edición actual).

25

3. Recubrimiento con película del comprimido

30

En un recipiente de tamaño adecuado se disolvió la goma laca con la base arginina a 60°C, se añadió el glicolato de almidón sódico y se llevó a 80°C hasta obtener una solución al 20% p/v de la sal arginina-goma laca con glicolato de almidón sódico al 4% en suspensión. A continuación, bajo agitación constante, se añadió lentamente el citrato de trietilo.

35

En otro recipiente de acero también dotado de agitador, se añadió talco, dióxido de titanio, sílice precipitado y curcumina, en 4,0 l de agua desionizada. La suspensión resultante se vertió en la solución de arginina-goma laca, lavando el recipiente con aproximadamente 1,0 l de agua desionizada, diluyendo después con 4,0 l adicionales de agua desionizada.

40

El recubrimiento entérico se llevó a cabo a una temperatura de los núcleos de 45°C y, tras completar el recubrimiento gastroresistente, se dejó secar durante 10 minutos adicionales todavía a 45°C. Finalmente resultó necesario esperar hasta que la temperatura bajase a 32-33°C, de manera que pudiese empezarse a vaciar el bombo de recubrimiento, procurando mantener los comprimidos en bolsas adecuadas que eran impermeables a la humedad. Se llevó a cabo la totalidad de los ensayos previstos por las especificaciones de calidad con ellas.

ES 2 553 604 T3

Tabla 1

Ensayo de estrés de los lotes 001 a 014: comprimidos de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 1)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
001 (20/0)	0,55	0,12	30,4	60,00	27,00
001A (40/1)	0,45	0,18	30,2	60,00	28,00
001B (40/3)	0,65	0,16	30,0	60,00	30,00
001C (40/6)	0,44	0,19	30,1	60,00	29,00
014 (20/0)	0,48	0,23	29,9	60,00	25,00
014A (40/1)	0,43	0,22	30,1	60,00	26,00
014B (40/3)	0,56	0,32	29,8	60,00	27,00
014C (40/6)	0,51	0,28	29,7	60,00	28,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 1 muestran que en presencia de glicolato de almidón sódico, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 2

15 Vida de almacenamiento del lote 027: comprimidos de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 1)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
027 (20/0)	0,33	0,25	30,23	60,00	27,00
027A (25/3)	0,35	0,33	31,21	60,00	27,00
027B (25/6)	0,44	0,38	29,83	60,00	29,00
027C (25/12)	0,54	0,31	29,79	60,00	31,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20 Ejemplo 2: comprimidos de 30 mg de lansoprazol gastroresistentes con glicolato de almidón sódico

A. Lansoprazol	30,00 mg
B. Celulosa microcristalina	70,00 mg
C. Manitol	80,00 mg
D. Sorbitol	50,00 mg
E. PVP CL	20,00 mg
F. Dióxido de silicio	2,00 mg
G. Ácido esteárico	10,00 mg
E. Estearato de magnesio	2,00 mg
Peso total del núcleo	264,00 mg
F. Arginina goma laca	30,00 mg
G. Dióxido de titanio	5,00 mg
H. Talco	10,00 mg
I. Citrato de trietilo	5,00 mg
L. Sílice precipitado	2,00 mg
M. Curcumina	0,050 mg
Peso total de comprimido	316,05 mg

Tabla 3

Ensayo de estrés de los lotes 002 y 015: comprimidos de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 2)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
002 (20/0)	0,59	0,23	30,32	60,00	44,00
002A (40/1)	0,55	0,18	30,64	60,00	53,00
002B (40/3)	0,61	0,26	30,15	60,00	63,00
002C (40/6)	0,74	0,27	29,71	60,00	69,00
015 (20/0)	0,66	0,28	30,56	60,00	47,00
015A (40/1)	0,61	0,23	30,99	60,00	58,00
015B (40/3)	0,67	0,29	30,43	60,00	65,00
015C (40/6)	0,73	0,37	30,03	60,00	79,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 2 muestran que en presencia de glicolato de almidón sódico, los tiempos de desintegración a pH 6,8 (según la USP, edición actual) eran considerablemente mayores en el tiempo cero y que la variación del mismo, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 4

Vida de almacenamiento del lote 028: comprimidos de 30 mg de lansoprazol con glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 2)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
028 (20/0)	0,54	0,38	31,34	60,00	46,00
028A (25/3)	0,51	0,29	31,23	60,00	50,00
028B (25/6)	0,56	0,34	30,21	60,00	55,00
028C (25/12)	0,69	0,39	29,67	60,00	69,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20 **Ejemplo 3: comprimidos de 40,0 mg de pantoprazol sódico gastroresistentes**

A. Pantoprazol sódico	40,00 mg
C. Maltodextrina	70,00 mg
D. Manitol	50,00 mg
E. Dihidrato de sulfato de calcio	40,00 mg
F. Dihidrato de fosfato de calcio	40,00 mg
G. Estearato de magnesio	20,00 mg
H. Ácido málico seco	80,00 mg
I. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso total del núcleo	380,00 mg
L. Arginina goma laca	30,00 mg
M. glicolato de almidón sódico	6,00 mg
N. Dióxido de titanio	5,00 mg
O. Talco	10,00 mg
P. Citrato de trietilo	5,00 mg
Q. Sílice precipitado	2,00 mg
R. Tartrazina	0,050 mg
Peso total de comprimido	438,05 mg

Los comprimidos se prepararon según los modos descritos en el Ejemplo 1, utilizando los componentes y las cantidades indicadas anteriormente.

25

Los núcleos, debido a la presencia de ácido málico, se caracterizaban porque presentaban un pH ácido, permitiendo someter a ensayo el comportamiento de las películas de este tipo.

Tabla 5

Ensayo de estrés de los lotes 003 y 016: comprimidos de 40 mg de pantoprazol sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 3)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
003 (20/0)	0,67	0,42	41,53	60,00	25,00
003A (40/1)	0,85	0,38	41,25	60,00	26,00
003B (40/3)	0,65	0,46	40,04	60,00	31,00
003C (40/6)	0,84	0,59	40,11	60,00	28,00
016 (20/0)	0,76	0,51	40,59	60,00	26,00
016A (40/1)	0,88	0,45	41,02	60,00	28,00
016B (40/3)	0,79	0,48	40,34	60,00	32,00
016C (40/6)	0,83	0,62	40,22	60,00	30,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 5 muestran que, para los comprimidos con núcleos ácidos recubiertos con película en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 6

15

Vida de almacenamiento del lote 029: comprimidos de 40 mg de pantoprazol sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 3)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
029 (20/0)	0,45	0,65	40,00	60,00	24,00
029A (25/3)	0,67	0,44	40,42	60,00	25,00
029B (25/6)	0,72	0,58	39,94	60,00	28,00
029C (25/12)	0,88	0,68	39,72	60,00	28,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 4: comprimidos de 40,0 mg de pantoprazol sódico gastroresistentes con glicolato de almidón sódico

A. Pantoprazol sódico	40,00 mg
C. Maltodextrina	70,00 mg
D. Manitol	50,00 mg
E. Dihidrato de sulfato de calcio	40,00 mg
F. Dihidrato de fosfato de calcio	40,00 mg
G. Estearato de magnesio	20,00 mg
H. Ácido málico	80,00 mg
I. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso total del núcleo	380,00 mg
L. Arginina goma laca	30,00 mg
M. Dióxido de titanio	5,00 mg
N. Talco	10,00 mg
O. Citrato de trietilo	5,00 mg
P. Sílice precipitado	2,00 mg
Q. Tartrazina	0,050 mg
Peso total de comprimido	432,05 mg

Tabla 7

Ensayo de estrés de los lotes 004 y 017: comprimidos de pantoprazol sódico sin desintegrante (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 4)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
004 (20/0)	0,44	0,54	40,63	60,00	45,00
004A (40/1)	0,65	0,32	39,35	60,00	56,00
004B (40/3)	0,59	0,56	41,04	60,00	65,00
004C (40/6)	0,76	0,63	39,71	60,00	68,00
017 (20/0)	0,39	0,65	41,33	60,00	50,00
017A (40/1)	0,58	0,55	40,00	60,00	62,00
017B (40/3)	0,53	0,62	40,24	60,00	68,00
017C (40/6)	0,64	0,68	39,00	60,00	76,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 7 muestran que, para los comprimidos con núcleos ácidos recubiertos con película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, los tiempos de desintegración a pH 6,8 eran considerablemente más largos (según la USP, edición actual) en el tiempo cero y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 8

Vida de almacenamiento del lote 030: comprimidos de 40 mg de pantoprazol sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 4)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
030 (20/0)	0,46	0,52	41,09	60,00	52,00
030A (25/3)	0,44	0,44	40,75	60,00	57,00
030B (25/6)	0,65	0,61	40,74	60,00	58,00
030C (25/12)	0,69	0,63	39,69	60,00	69,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 5: comprimidos de 40,0 mg de pantoprazol sódico gastrorresistentes con crospovidona (Kollidon CL)

A. Pantoprazol sódico	40,00 mg
C. Maltodextrina	70,00 mg
D. Manitol	50,00 mg
E. Dihidrato de sulfato de calcio	40,00 mg
F. Dihidrato de fosfato de calcio	40,00 mg
G. Estearato de magnesio	20,00 mg
H. Ácido málico	80,00 mg
I. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso total del núcleo	380,00 mg
L. Arginina goma laca	30,00 mg
M. Crospovidona (Kollidon CL)	6,0 mg
N. Dióxido de titanio	5,00 mg
O. Talco	10,00 mg
P. Citrato de trietilo	5,00 mg
Q. Sílice precipitado	2,00 mg
R. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total de comprimido	438,05 mg

Tabla 9

Ensayo de estrés de los lotes 005 y 018: comprimidos de 40 mg de pantoprazol sódico con crospovidona como desintegrante (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 5)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
005 (20/0)	0,65	0,49	41,54	34,00	----
005A (40/1)	0,55	0,37	40,76	45,00	----
005B (40/3)	0,53	0,46	40,14	37,00	----
005C (40/6)	0,69	0,58	40,51	29,00	----
018 (20/0)	0,58	0,52	40,43	42,00	----
018A (40/1)	0,53	0,67	40,78	55,00	----
018B (40/3)	0,69	0,61	39,98	47,00	----
018C (40/6)	0,71	0,64	40,11	49,00	----

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 9 muestran que los comprimidos ácidos con recubrimiento de película en presencia de crospovidona (Kollidon CL) en la película de recubrimiento en sustitución del glicolato de almidón sódico como superdesintegrante alternativo, no pasaban el ensayo de resistencia a ácidos de por lo menos una hora en medio ácido a pH 1,2 según la USP, edición actual. En efecto, se canceló el ensayo de desintegración a pH 6,8.

10

Tabla 10

Vida de almacenamiento del lote 031: comprimidos de 40 mg de pantoprazol sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 5)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
031 (20/0)	0,34	0,44	39,87	32,00	----
031A (25/3)	0,45	0,66	40,32	43,00	----
031B (25/6)	0,53	0,72	39,99	45,00	----
031C (25/12)	0,67	0,66	39,71	41,00	----

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20 **Ejemplo 6: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno gastroresistentes**

A. Pantoprazol sódico	200,00 mg
B. Óxido de magnesio	70,00 mg
C. Hidróxido de magnesio	100,00 mg
D. Xilitol	50,00 mg
E. Carbonato de calcio	100,00 mg
F. Celulosa microcristalina	60,00 mg
G. Estearato de magnesio	20,00 mg
H. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso total del núcleo	570,00 mg
I. Arginina goma laca	30,00 mg
L. glicolato de almidón sódico	6,0 mg
M. Dióxido de titanio	5,00 mg
N. Talco	10,00 mg
O. Citrato de trietilo	5,00 mg
P. Sílice precipitado	2,00 mg
Q. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total de comprimido	628,05 mg

Los núcleos, debido a la presencia de óxidos y carbonato, se caracterizaban porque presentaban un pH básico, de manera que se sometiese a ensayo el comportamiento de la película sobre este tipo de núcleos.

25

Tabla 11

Ensayo de estrés de los lotes 006 y 019: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 6)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
006 (20/0)	0,78	0,76	210,24	60,00	25,00
006A (40/1)	0,87	0,87	211,22	60,00	24,00
006B (40/3)	0,98	0,96	209,21	60,00	27,00
006C (40/6)	0,99	0,88	208,99	60,00	24,00
019 (20/0)	0,67	0,88	208,09	60,00	24,00
019A (40/1)	0,76	1,09	207,34	60,00	24,00
019B (40/3)	0,86	0,96	206,71	60,00	26,00
019C (40/6)	0,87	1,08	207,12	60,00	27,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 11 muestran que en los comprimidos con núcleos recubiertos con película base en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras conservar las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 12

15

Vida de almacenamiento del lote 032: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 6)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
032 (20/0)	0,54	0,76	209,19	60,00	25,00
032A (25/3)	0,66	1,00	208,36	60,00	29,00
032B (25/6)	0,73	0,94	207,95	60,00	29,00
032C (25/12)	0,79	1,12	206,42	60,00	34,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 7: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno gastrorresistentes sin glicolato de almidón sódico

A. Ibuprofeno	200,00 mg
B. Óxido de magnesio	70,00 mg
C. Hidróxido de magnesio	100,00 mg
D. Xilitol	50,00 mg
E. Carbonato de calcio	100,00 mg
F. Celulosa microcristalina	60,00 mg
G. Estearato de magnesio	20,00 mg
H. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso total del núcleo	570,00 mg
I. Arginina goma laca	30,00 mg
L. Dióxido de titanio	5,00 mg
M. Talco	10,00 mg
N. Citrato de trietilo	5,00 mg
O. Sílice precipitado	2,00 mg
P. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total de comprimido	622,05 mg

Tabla 13

5 Ensayo de estrés de los lotes 007 y 020: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 7)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
007 (20/0)	0,65	0,54	211,34	60,00	48,00
007A (40/1)	0,85	0,78	209,54	60,00	57,00
007B (40/3)	0,89	0,87	208,27	60,00	66,00
007C (40/6)	0,88	0,78	209,19	60,00	73,00
020 (20/0)	0,54	0,65	208,34	60,00	52,00
020A (40/1)	0,76	0,68	207,11	60,00	62,00
020B (40/3)	0,79	0,78	207,00	60,00	73,00
020C (40/6)	0,82	0,82	206,02	60,00	78,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

10 Los datos en la Tabla 13 muestran que los comprimidos con núcleos recubiertos con película base en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento presentaban tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de los mismos nuevamente a pH 6,8 no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

15 Tabla 14

Vida de almacenamiento del lote 033: comprimidos de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 7)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
033 (20/0)	0,79	0,59	208,00	60,00	50,00
033A (25/3)	0,72	0,76	207,87	60,00	54,00
033B (25/6)	0,89	0,72	207,32	60,00	63,00
033C (25/12)	0,98	0,89	206,99	60,00	68,00

20 ¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 8: comprimidos gastroresistentes de 1.000 mg de fermentos lácticos

A. Fermentos lácticos	1.000,00 mg
B. Celulosa microcristalina	70,00 mg
C. Behenato de glicerol	100,00 mg
D. Dihidrato de fosfato de calcio	150,00 mg
E. Estearato de magnesio	20,00 mg
F. Ácido esteárico	40,00 mg
G. Ácido graso hidrogenado	40,00 mg
Peso total del núcleo	1.420,00 mg
H. Arginina goma laca	30,00 mg
I. glicolato de almidón sódico	6,00 mg
L. Dióxido de titanio	5,00 mg
M. Talco	10,00 mg
N. Citrato de trietilo	5,00 mg
O. Sílice precipitado	2,00 mg
P. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total de comprimido	1.478,05 mg

Tabla 15

Ensayo de estrés de los lotes 008 y 021: comprimidos de 1.000 mg de fermentos lácticos (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 8)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
008 (20/0)	0,35	3,54	5,00 ml	60,00	28,00
008A (40/1)	0,23	12,78	2,00 ml	60,00	27,00
008B (40/3)	0,19	24,87	0,5 ml	60,00	26,00
008C (40/6)	0,18	35,78	0,1 ml	60,00	29,00
021 (20/0)	0,40	3,21	5,60 ml	60,00	30,00
021A (40/1)	0,37	14,09	2,30 ml	60,00	24,00
021B (40/3)	0,39	25,98	0,73 ml	60,00	27,00
021C (40/6)	0,42	37,45	0,23 ml	60,00	32,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 15 muestran que para los comprimidos de fermentos lácticos recubiertas con película en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones según la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración nuevamente a pH 6,8 no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 16

Vida de almacenamiento del lote 034: comprimidos de 1.000 mg de fermentos lácticos (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 8)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
034 (20/0)	0,36	4,67	5,80 ml	60,00	29,00
034A (25/3)	0,65	6,45	4,80 ml	60,00	28,00
034B (25/6)	0,46	7,76	3,90 ml	60,00	32,00
034C (25/12)	0,59	13,03	3,60 ml	60,00	33,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 9: comprimidos gastrorresistentes de 1.000 mg de fermentos lácticos sin glicolato de almidón sódico

20

A. Fermentos lácticos vivos	1.000,00 mg
B. Celulosa microcristalina	70,00 mg
C. Behenato de glicerol	100,00 mg
D. Dihidrato de fosfato de calcio	150,00 mg
E. Estearato de magnesio	20,00 mg
F. Ácido esteárico	40,00 mg
G. Ácido graso hidrogenado	40,00 mg
Peso total del núcleo	1.420,00 mg
H. Arginina goma laca	30,00 mg
I. Dióxido de titanio	5,00 mg
L. Talco	10,00 mg
M. Citrato de trietilo	5,00 mg
N. Sílice precipitado	2,00 mg
O. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total de comprimido	1.518,05 mg

Tabla 17

Ensayo de estrés de los lotes 009 y 022: comprimidos de 1.000 mg de fermentos lácticos sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 9)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
009 (20/0)	0,43	3,78	5,00 ml	60,00	38,00
009A (40/1)	0,33	15,78	2,30 ml	60,00	48,00
009B (40/3)	0,34	27,17	0,6 ml	60,00	56,00
009C (40/6)	0,22	37,79	0,2 ml	60,00	69,00
022 (20/0)	0,56	4,89	5,50 ml	60,00	45,00
022A (40/1)	0,49	15,81	2,98 ml	60,00	58,00
022B (40/3)	0,52	30,56	0,78 ml	60,00	69,00
022C (40/6)	0,44	40,52	0,45 ml	60,00	76,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 17 muestran que los comprimidos de fermentos lácticos con recubrimiento de película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película presentan tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de la misma nuevamente a pH 6,8 no es constante en el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 18

Vida de almacenamiento del lote 035: comprimidos de 1.000 mg de fermentos lácticos sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 9)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
035 (20/0)	0,45	4,34	5,50 ml	60,00	46,00
035A (25/3)	0,43	7,23	4,98 ml	60,00	48,00
035B (25/6)	0,62	9,45	4,29 ml	60,00	59,00
035C (25/12)	0,63	14,23	3,75 ml	60,00	64,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20 **Ejemplo 10: comprimido gastrorresistente de 11,0 mg de NADH**

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	CANTIDAD EN CADA COMPRIMIDO	
Principio activo		
A) NADH	mg	11,0
B) Celulosa microcristalina	mg	7,00
C) Sorbitol	mg	26,0
D) Behenato de glicerol	mg	2,00
E) Óxido de magnesio	mg	8,00
F) Estearato de magnesio	mg	0,50
G) Carbonato de calcio	mg	1,00
Peso del núcleo	mg	55,50
H) Arginina goma laca	mg	2,00
I) glicolato de almidón sódico	mg	0,20
L) Dióxido de titanio	mg	0,10
M) Sílice coloidal, anhidro	mg	0,20
N) Talco	mg	0,20
O) Citrato de trietilo	mg	0,15
Peso total de los comprimidos recubiertos	mg	58,35

Tabla 19

Ensayo de estrés de los lotes 010 y 023: comprimidos de 11,0 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 1)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
010 (20/0)	3,40	1,41	10,43	60,00	28,00
010A (40/1)	3,19	2,03	10,98	60,00	28,00
010B (40/3)	3,44	2,43	9,21	60,00	26,00
010C (40/6)	2,93	3,61	9,21	60,00	29,00
023 (20/0)	3,89	1,09	10,87	60,00	23,00
023A (40/1)	4,19	1,93	9,98	60,00	25,00
023B (40/3)	3,87	2,04	9,00	60,00	29,00
023C (40/6)	3,91	3,32	8,95	60,00	28,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 19 muestran que, para los comprimidos de 11 mg de NADH recubiertos de película en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 20

15

Vida de almacenamiento del lote 036: comprimidos de 11,0 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 10)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
036 (20/0)	3,65	1,65	10,47	60,00	26,00
036A (25/3)	4,57	2,09	10,08	60,00	29,00
036B (25/6)	4,77	2,14	9,89	60,00	29,00
036C (25/12)	4,21	2,67	8,56	60,00	30,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 11: comprimidos gastroresistentes de 5,5 mg de NADH

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	CANTIDAD EN CADA CPR	
Principio activo		
A) NADH	mg	5,50
B) Celulosa microcristalina	mg	7,00
C) Sorbitol	mg	20,0
D) Behenato de glicerol	mg	2,00
E) Óxido de magnesio	mg	14,00
F) Estearato de magnesio	mg	0,50
G) Carbonato de calcio	mg	1,00
Peso del núcleo	mg	50,00
H) Arginina-goma laca	mg	2,00
I) glicolato de almidón sódico	mg	0,20
L) Dióxido de titanio	mg	0,10
M) Sílice coloidal, anhidro	mg	0,20
N) Talco	mg	0,20
O) Citrato de trietilo	mg	0,15
Peso total de los comprimidos recubiertos	mg	52,85

Tabla 21

Ensayo de estrés de los lotes 011 y 024: comprimidos de 5,5 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 11)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
011 (20/0)	3,77	2,11	5,43	60,00	32,00
011A (40/1)	4,19	2,53	5,18	60,00	34,00
011B (40/3)	4,34	2,99	4,56	60,00	29,00
011C (40/6)	3,99	3,91	4,06	60,00	31,00
024 (20/0)	3,43	2,43	5,32	60,00	30,00
024A (40/1)	4,78	2,87	4,98	60,00	31,00
024B (40/3)	6,09	3,43	4,32	60,00	27,00
024C (40/6)	5,32	3,76	4,26	60,00	32,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 21 muestran que, para los comprimidos de NADH con recubrimiento de película de dosis diferente a 5,5 mg en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 22

15

Vida de almacenamiento del lote 037: comprimidos de 5,5 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 11)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
037 (20/0)	3,87	2,09	5,12	60,00	31,00
037A (25/3)	3,99	2,03	5,00	60,00	35,00
037B (25/6)	4,11	2,67	4,78	60,00	29,00
037C (25/12)	4,89	2,98	4,66	60,00	33,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 12: comprimidos gastroresistentes de 11,0 mg de NADH/comprimido

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	CANTIDAD EN CADA COMPRIMIDO	
Principio activo		
A) NADH	mg	11,00
B) Celulosa microcristalina	mg	7,00
C) Sorbitol	mg	26,0
D) Behenato de glicerol	mg	2,00
E) Óxido de magnesio	mg	8,00
F) Estearato de magnesio	mg	0,50
G) Carbonato de calcio	mg	1,00
Peso del núcleo	mg	55,50
H) Arginina-goma laca	mg	2,00
I) Dióxido de titanio	mg	0,10
L) Sílice coloidal, anhidro	mg	0,20
M) Talco	mg	0,20
N) Citrato de trietilo	mg	0,15
Peso total de los comprimidos recubiertos	mg	58,35

Tabla 23

Ensayo de estrés de los lotes 012 y 0,25: comprimidos de 11,0 mg de NADH sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 12)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
012 (20/0)	3,89	1,71	10,78	60,00	43,00
012A (40/1)	3,90	2,53	10,12	60,00	47,00
012B (40/3)	4,21	2,87	9,45	60,00	59,00
012C (40/6)	3,93	3,89	9,09	60,00	67,00
025 (20/0)	4,42	1,21	10,28	60,00	49,00
025A (40/1)	4,23	2,98	10,00	60,00	53,00
025B (40/3)	4,76	3,56	9,21	60,00	66,00
025C (40/6)	4,02	4,82	9,00	60,00	72,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 23 muestran que los comprimidos de 11 mg de NADH con recubrimiento de película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película presentaban tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de los mismos, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 24

Vida de almacenamiento del lote 038: comprimidos de 11,0 mg de NADH sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 12)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
038 (20/0)	3,93	1,11	10,13	60,00	45,00
038A (25/3)	4,03	2,18	10,01	60,00	49,00
038B (25/6)	4,45	2,53	9,71	60,00	56,00
038C (25/12)	4,92	2,84	9,54	60,00	62,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20 **Ejemplo 13: comprimidos gastroresistentes de 5,5 mg de NADH**

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	CANTIDAD EN CADA COMPRIMIDO	
Principio activo		
A) NADH	mg	5,50
B) Celulosa microcristalina	mg	7,00
C) Sorbitol	mg	20,0
D) Behenato de glicerol	mg	2,00
E) Óxido de magnesio	mg	14,00
F) Estearato de magnesio	mg	0,50
G) Carbonato de calcio	mg	1,00
Peso del núcleo	mg	50,00
H) Arginina-goma laca	mg	2,00
I) Dióxido de titanio	mg	0,10
L) Sílice coloidal, anhidro	mg	0,20
M) Talco	mg	0,20
N) Citrato de trietilo	mg	0,15
Peso total de los comprimidos recubiertos	mg	52,85

Tabla 25

Ensayo de estrés de los lotes 013 y 026: comprimidos de 5,5 mg de NADH sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 13)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
013 (20/0)	3,97	2,00	5,13	60,00	42,00
013A (40/1)	4,01	2,33	5,48	60,00	54,00
013B (40/3)	4,24	2,59	4,34	60,00	69,00
013C (40/6)	3,66	3,81	4,16	60,00	71,00
026 (20/0)	4,54	2,54	5,32	60,00	51,00
026A (40/1)	4,32	3,65	4,99	60,00	62,00
026B (40/3)	4,67	3,09	4,54	60,00	71,00
026C (40/6)	5,17	3,41	4,08	60,00	78,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Los datos en la Tabla 25 muestran que los comprimidos de 5,5 mg de NADH con recubrimiento de película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película presentaban tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de los mismos, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

10

Tabla 26

Vida de almacenamiento del lote 039: comprimidos de 5,5 mg de NADH sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 13)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
039 (20/0)	3,98	1,94	5,19	60,00	50,00
039A (25/3)	4,62	2,45	5,34	60,00	57,00
039B (25/6)	4,27	2,89	4,84	60,00	60,00
039C (25/12)	4,89	3,04	4,68	60,00	64,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

A partir de los datos de estabilidad a 40°C y con 75% de H.R. (ensayo de estrés) y de los datos de estabilidad a 25°C y con 60% de H.R. (vida de almacenamiento), resulta posible observar que todos los lotes examinados que presentan glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento presentan tiempos de desintegración considerablemente más cortos en el tiempo cero que aquellos sin glicolato de almidón sódico.

20

Tras seis meses, las muestras con glicolato de almidón sódico no habían experimentado una diferencia en el ensayo de desintegración evaluado como tiempo de desintegración a pH 6,8. Por otra parte, tras seis meses las muestras sin glicolato de almidón sódico habían experimentado una diferencia sustancial en el ensayo de desintegración evaluado como tiempo de desintegración a pH 6,8.

25

La muestra que contenía un superdesintegrante diferente no pasó el ensayo a pH ácido debido al comportamiento diferente que presentaba con respecto al glicolato de almidón sódico.

30

Además, a partir de la estabilidad a 25°C y con 60% de H.R. (vida de almacenamiento), puede observarse que tras doce meses las muestras con glicolato de almidón sódico no habían experimentado una diferencia en el ensayo de desintegración evaluado como tiempo de desintegración a pH 6,8, mientras que, por otra parte, tras doce meses, las muestras sin glicolato de almidón sódico habían experimentado una diferencia sustancial en el ensayo de desintegración evaluado como tiempo de desintegración a pH 6,8.

35

La muestra que contenía un superdesintegrante diferente no pasó el ensayo a pH ácido debido al comportamiento diferente que presentaba con respecto al glicolato de almidón sódico.

40

Ejemplo 14: cápsulas de tipo 0 gastroresistentes de 200 mg de ibuprofeno

A. Ibuprofeno	200,00 mg
B. Manitol	70,00 mg
C. Maltodextrina	100,0 mg
D. Xilitol	50,00 mg
E. Celulosa microcristalina	60,00 mg
F. Estearato de magnesio	20,00 mg
G. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso del núcleo	470,00 mg
H. Arginina-goma laca	30,00 mg
I. glicolato de almidón sódico	6,00 mg
L. Dióxido de titanio	5,00 mg
M. Talco	10,00 mg
N. Citrato de trietilo	5,00 mg
O. Sílice precipitado	2,00 mg
P. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total del comprimido	528,05 mg

Tabla 27

5 Ensayo de estrés de los lotes 040 y 041: cápsulas de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 14)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
040 (20/0)	0,34	0,88	209,56	60,00	29,00
040A (40/1)	0,43	0,98	209,00	60,00	27,00
040B (40/3)	0,54	0,93	208,92	60,00	28,00
040C (40/6)	0,65	0,76	208,69	60,00	28,00
041 (20/0)	0,44	0,70	208,99	60,00	29,00
041A (40/1)	0,55	0,99	208,94	60,00	28,00
041B (40/3)	0,51	0,95	209,32	60,00	29,00
041C (40/6)	0,49	0,88	208,82	60,00	30,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

10 Los datos en la Tabla 27 muestran que en las cápsulas con películas en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 28

Vida de almacenamiento del lote 042: cápsulas de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 14)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Contenido (mg/cpr)	Resistente a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
042 (20/0)	0,66	0,88	208,68	60,00	29,00
042A (25/3)	0,73	1,12	208,96	60,00	24,00
042B (25/6)	0,62	0,98	208,21	60,00	26,00
042C (25/12)	0,59	1,09	207,92	60,00	32,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 15: cápsulas gastroresistentes de 200 mg de ibuprofeno sin glicolato de almidón sódico

A. Ibuprofeno	200,00 mg
B. Manitol	70,00 mg
C. Maltodextrina	100,0 mg
D. Xilitol	50,00 mg
E. Celulosa microcristalina	60,00 mg

F. Estearato de magnesio	20,00 mg
G. Ácido esteárico	40,00 mg
Peso del núcleo	470,00 mg
H. Arginina-goma laca	30,00 mg
I. Dióxido de titanio	5,00 mg
L. Talco	10,00 mg
M. Citrato de trietilo	5,00 mg
N. Sílice precipitado	2,00 mg
O. Tartrazina amarilla	0,050 mg
Peso total del comprimido	522,05 mg

Tabla 29

5 Ensayo de estrés de los lotes 043 y 044: cápsulas de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 15)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
043 (20/0)	0,49	0,34	210,54	60,00	49,00
043A (40/1)	0,43	0,33	209,98	60,00	58,00
043B (40/3)	0,55	0,45	209,87	60,00	73,00
043C (40/6)	0,36	0,68	208,87	60,00	83,00
044 (20/0)	0,65	0,43	209,67	60,00	59,00
044A (40/1)	0,43	0,44	209,13	60,00	72,00
044B (40/3)	0,34	0,54	209,07	60,00	78,00
044C (40/6)	0,23	0,62	208,32	60,00	88,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

10 Los datos en la Tabla 29 muestran que las cápsulas con recubrimiento de película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento presentan tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de los mismos, nuevamente a pH 6,8, no es constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 30

15 Vida de almacenamiento del lote 045: cápsulas de 200 mg de ibuprofeno (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 15)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
045 (20/0)	0,45	0,69	209,34	60,00	54,00
045A (25/3)	0,44	0,56	209,02	60,00	57,00
045B (25/6)	0,36	0,62	208,90	60,00	73,00
045C (25/12)	0,28	0,78	208,99	60,00	88,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Ejemplo 16: comprimidos gastroresistentes de 400 mg de IONE SAME/Cpr

A. p-toluenosulfonato de sulfato de SAME	830,00 mg
B. Manitol	42,00 mg
C. Sílice (Aerosil®)	2,0 mg
D. Celulosa microcristalina 112 anhidra	114,00 mg
E. Estearato de magnesio vegetal	12,00 mg
Peso del núcleo	1.000,00 mg
F. Arginina Shellac®	21,00 mg
G. Dióxido de titanio	2,62 mg
H. Talco	7,87 mg

ES 2 553 604 T3

I. Citrato de trietilo	7,87 mg
L. glicolato de almidón sódico (explotab)	1,50 mg
M. Sílice (Aerosil®)	2,62 mg
Peso total del comprimido	1.043,48 mg

Producción de los núcleos:

1.1 Mezcla

El medio de trabajo se acondicionó a una temperatura de 20°C y a una humedad relativa (H.R.) de aproximadamente 20%. A continuación, se transfirieron A, B, C, D y E en las cantidades indicadas en el Ejemplo 16 al mezclador biconico "Viani", dejándolo bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos. Al final de esta operación, la mezcla resultante se transfirió a recipientes secos, controlando simultáneamente la humedad y la temperatura.

A continuación, se lleva a cabo la compresión directa de la mezcla de polvos en un aparato rotatorio dotado de punzones oblongos de 19,0x8,8 mm, ajustando el peso a 1.050 mg/cpr y la fuerza de compresión a aproximadamente 35 kP. Los comprimidos producidos presentaban una dureza de entre 33 y 37 kP.

Friabilidad: ≤ 1,0%; tiempo de desintegración: ≤ 15 minutos (medido según el método descrito en la USP, edición actual).

Humedad según K.F. ≤ 1,5%.

Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad con los núcleos no recubiertos únicamente a 40°C y con 75% de H.R. durante seis meses y para un único lote, ya que no eran un producto acabado. Las muestras se conservaron en matraces de vidrio tapados y sellados para simular el envasado final (paquete blíster de alu/alu).

Tabla 31

Lote 001: núcleos iónicos/de cpr no recubiertos de 400 mg (Ejemplo 16)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales ² (%)	SAMe ³	S,S (%)
001 (20/0)	1,17	0,54	408,45	82,03
001A (40/1)	1,28	0,67	406,97	78,12
001B (40/3)	1,29	1,49	400,22	70,84
001C (40/6)	1,33	2,58	399,54	66,12

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Impurezas totales; ³p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (mg/cpr)

Los comprimidos resultantes de las etapas de procesamiento anteriores se recubrieron con película en un recubridor de bombo.

Tabla 32

Ensayo de estrés de los lotes 002 y 003: comprimidos de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 16)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
002 (20/0)	1,24	0,62	83,14	408,45	60,00	27,00
002A (40/1)	1,25	0,59	80,21	406,40	60,00	26,00
002B (40/3)	1,13	0,99	75,23	404,12	60,00	29,00
002C (40/6)	1,12	1,69	70,21	403,00	60,00	29,00
003 (20/0)	1,22	0,63	82,33	409,23	60,00	27,00
003A (40/1)	1,13	0,92	79,21	407,67	60,00	28,00
003B (40/3)	1,11	1,22	76,32	406,32	60,00	29,00
003C (40/6)	1,22	1,88	69,25	404,56	60,00	30,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Tabla 33

Vida de almacenamiento del lote 004: comprimidos de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 16)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,22 (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,82 (minutos)
004 (20/0)	1,21	0,53	82,16	408,37	60,00	30,00
004A (40/1)	1,23	0,64	81,92	408,14	60,00	30,00
004B (40/3)	1,46	0,62	81,63	407,12	60,00	29,00
004C (40/6)	1,34	0,87	81,20	406,22	60,00	29,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

10

Los datos en las Tablas 32 y 33 muestran que tanto las muestras sometidas a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente, en presencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, presentaban tiempos de desintegración a pH 6,8 comprendidos dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo.

15

Los datos en las Tablas 32 y 33 también muestran que las muestras de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME sometidas tanto a ensayos de estrés como conservadas a temperatura ambiente presentaban una mayor estabilidad con respecto a los núcleos del mismo ejemplo antes del recubrimiento con la película descrita en la presente invención.

20

Ejemplo 17: comprimidos gastroresistentes de 400 mg de IONE SAME/Cpr

A. p-toluenosulfonato de sulfato de SAME	830,00 mg
B. Manitol	42,00 mg
C. Sílice (Aerosil®)	2,0 mg
D. Celulosa microcristalina 112 anhidra	114,00 mg
E. Estearato de magnesio vegetal	12,00 mg
Peso del núcleo	1.000,00 mg
F. Arginina Shellac®	21,00 mg
G. Dióxido de titanio	2,62 mg
H. Talco	7,87 mg
I. Citrato de trietilo	7,87 mg
L. Sílice (Aerosil®)	2,62 mg
Peso total del comprimido	1.041,98 mg

Tabla 34

Lote 005: 400 mg de núcleos iónicos/cpr no recubiertos (Ejemplo 17)

25

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	SAMe ³	S,S (%)
005 (20/0)	1,37	0,46	408,45	82,33
005A (40/1)	1,24	0,57	406,47	72,42
005B (40/3)	1,41	1,75	404,25	67,11
005C (40/6)	1,39	2,79	402,74	60,15

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Impurezas totales; ³p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (mg/cpr)

30

Los comprimidos resultantes de las etapas de procesamiento al igual que en el Ejemplo 17 se recubrieron con película en el recubridor de bombo.

Tabla 35

Ensayo de estrés de los lotes 006 y 007: comprimidos de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 17)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
006 (20/0)	1,43	0,55	83,34	408,90	60,00	29,00
006A (40/1)	1,35	0,79	80,00	407,12	60,00	37,00
006B (40/3)	1,33	0,89	72,53	403,89	60,00	40,00
006C (40/6)	1,32	1,89	68,21	402,45	60,00	71,00
007 (20/0)	1,42	0,53	82,11	408,54	60,00	39,00
007A (40/1)	1,33	0,82	78,11	406,89	60,00	49,00
007B (40/3)	1,43	1,02	74,92	405,21	60,00	59,00
007C (40/6)	1,37	2,12	69,00	402,23	60,00	62,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Tabla 36

10 Vida de almacenamiento del lote 008: comprimidos de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 17)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
008 (20/0)	1,34	0,63	82,16	408,37	60,00	41,00
008A (40/1)	1,54	0,60	80,92	407,56	60,00	51,00
008B (40/3)	1,40	0,89	80,63	405,76	60,00	60,00
008C (40/6)	1,34	0,97	78,67	405,98	60,00	71,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

15 Los datos en las Tablas 35 y 36 muestran que tanto las muestras sometidas a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente, en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, presentaban tiempos de desintegración a pH 6,8 fuera de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo.

20 Los datos en las Tablas 35 y 36 muestran además que las muestras de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME sometidas tanto a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente presentaban una estabilidad mayor que los núcleos del mismo ejemplo antes del recubrimiento con la película descrita en la presente invención.

25 **Ejemplo 18: comprimidos gastroresistentes de 200 mg de IONE SAME/Cpr**

A. p-toluenosulfonato de sulfato de SAME	415,40 mg
B. Cloruro de calcio anhidro en polvo	23,40 mg
C. Sílice (Aerosil®)	2,00 mg
D. Celulosa microcristalina 112 anhidra	151,00 mg
E. Estearato de magnesio vegetal	8,20 mg
Peso del núcleo	600 mg
F. Arginina Shellac®	14,00 mg
G. Dióxido de titanio	1,75 mg
H. Talco	5,25 mg
I. Citrato de trietilo	5,25 mg
L. glicolato de almidón sódico	1,00 mg
M. Sílice (Aerosil®)	1,75 mg
Peso total del comprimido	629,00 mg

Producción de núcleos: para el procedimiento, se hace referencia al Ejemplo 16.

Tabla 37

Lote 009: núcleos iónicos/cpr no recubiertos de 200 mg (Ejemplo 18).

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.Fischer)	Impurezas totales ²	SAMe ³	S,S (%)
009 (20/0)	1,32	0,45	204,21	84,55
009A (40/1)	1,29	0,70	204,01	82,21
009B (40/3)	1,35	1,51	202,32	78,32
009C (40/6)	1,36	1,91	201,00	72,43

5 ¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Impurezas totales; ³p-toluenosulfonato de sulfato de SAMe (mg/cpr)

Los comprimidos resultantes de las etapas de procesamiento anteriores se recubrieron con película en un recubridor de bombo.

10 Tabla 38

Ensayo de estrés de los lotes 010 y 011: comprimidos de 200 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAMe (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 18)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,22 (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,82 (minutos)
010 (20/0)	1,11	0,54	83,22	206,76	60,00	30,00
010A (40/1)	1,33	0,78	81,19	205,64	60,00	29,00
010B (40/3)	1,22	0,98	79,42	204,82	60,00	28,00
010C (40/6)	1,54	1,23	77,34	203,99	60,00	29,00
011 (20/0)	1,22	0,53	82,33	207,71	60,00	27,00
011A (40/1)	1,23	0,69	81,67	206,19	60,00	29,00
011B (40/3)	1,25	0,88	78,34	205,92	60,00	30,00
011C (40/6)	1,12	1,28	77,24	204,98	60,00	29,00

15 ¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Tabla 39

Vida de almacenamiento del lote 012: comprimidos de 200 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAMe (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 18)

20

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S, S (%)	Cantidad (mg/cpr)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
012 (20/0)	1,39	0,57	83,00	206,89	60,00	30,00
012A (25/3)	1,32	0,65	82,21	205,76	60,00	30,00
012B (25/6)	1,28	0,82	78,39	204,00	60,00	27,00
012C (25/12)	1,35	1,23	76,14	203,92	60,00	29,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

25 Los datos en las Tablas 38 y 39 muestran que tanto las muestras sometidas a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente, en presencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, presentaban tiempos de desintegración a pH 6,8 dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo.

30 Los datos en las Tablas 38 y 39 también muestran que la estabilidad del p-toluenosulfonato de sulfato de SAMe en las muestras sometidas tanto a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente presentaban una mayor estabilidad que los núcleos del mismo ejemplo antes del recubrimiento con la película descrita en la presente invención.

Ejemplo 19: cápsulas gastroresistentes de 30 mg de lansoprazol

A. Lansoprazol	30 mg
B. Celulosa microcristalina	170,00 mg
C. Manitol	80,0 mg
D. Sorbitol	150,00 mg
E. Dióxido de silicio	2,00 mg
F. Estearato de magnesio	2,00 mg
Peso neto de cápsula	434,00 mg
G. Arginina Shellac®	30,00 mg
H. glicolato de almidón sódico	6,0 mg
I. Dióxido de titanio	5,00 mg
L. Talco	10,00 mg
M. Citrato de trietilo	5,00 mg
N. Sílice precipitado	2,00 mg
Peso total de la cápsula (incluyendo el peso de la cápsula)	692,00 mg

1. Mezcla

El medio de trabajo se acondicionó a una temperatura de 25°C y a una humedad relativa (H.R.) de aproximadamente 40%. A continuación, se transfirieron A, B, C, D, E, F, G y H en las cantidades indicadas anteriormente, al mezclador, dejándolo bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos. Al final de dicha operación, la mezcla resultante se transfirió a recipientes secos, controlando nuevamente la humedad y la temperatura.

2. Encapsulado

A continuación, se llevó a cabo el encapsulado final de la mezcla en una máquina rotatoria Zanasi dotada de una estación de precompresión, produciendo cápsulas con un peso neto de aproximadamente 492 mg. Las cápsulas producidas presentaban un peso de entre 470 y 510 ng.

3. Recubrimiento con película de las cápsulas

En un recipiente que presentaba las dimensiones adecuadas, se disolvió goma laca con base arginina a 60°C, se añadió glicolato de almidón sódico y se llevó a 80°C hasta obtener una solución con 20% p/v de sal de arginina goma laca con glicolato de almidón sódico al 4% en suspensión. A continuación, bajo agitación constante, se añadió lentamente el glicerol.

En otro recipiente de acero nuevamente dotado de un agitador, se dispersó el talco, el dióxido de titanio, el sílice precipitado y la curcumina en 4,0 l de agua desionizada. La suspensión resultante se vertió en la solución de arginina goma laca, lavando el recipiente con aproximadamente 1,0 l de agua desionizada, diluyendo después con otros 4,0 l de agua desionizada.

El recubrimiento entérico se llevó a cabo a una temperatura de 45°C; tras completar el recubrimiento gastroresistente se dejó secar durante 10 minutos adicionales nuevamente a 45°C. Finalmente, resultó necesario esperar a que se redujese la temperatura hasta 32-33°C, procurando conservar las cápsulas en bolsas adecuadas que eran impermeables a la humedad. También se llevaron a cabo todos los ensayos previstos por las especificaciones de calidad.

Tabla 40

Ensayo de estrés de los lotes 046 y 047: cápsulas de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 19)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
046 (20/0)	0,45	0,21	30,6	60,00	22,00
046A (40/1)	0,44	0,22	30,5	60,00	22,00
046B (40/3)	0,65	0,23	30,3	60,00	19,00
046C (40/6)	0,55	0,21	30,2	60,00	19,00
047 (20/0)	0,65	0,22	30,4	60,00	20,00
047A (40/1)	0,66	0,26	30,2	60,00	20,00
047B (40/3)	0,76	0,31	29,9	60,00	22,00
047C (40/6)	0,68	0,32	29,8	60,00	22,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

- 5 Los datos en la Tabla 40 muestran que en presencia de glicolato de almidón sódico, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 41

- 10 Vida de almacenamiento del lote 048: cápsulas de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 19)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
048 (20/0)	0,23	0,34	30,33	60,00	20,00
048A (25/3)	0,32	0,30	30,12	60,00	22,00
048B (25/6)	0,33	0,32	30,11	60,00	20,00
048C (25/12)	0,34	0,30	29,99	60,00	21,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

- 15 **Ejemplo 20: cápsulas gastroresistentes de 30 mg de lansoprazol**

A. Lansoprazol	30,00 mg
B. Celulosa microcristalina	176,00 mg
C. Manitol	80,0 mg
D. Sorbitol	150,00 mg
E. Dióxido de silicio	2,00 mg
F. Estearato de magnesio	2,00 mg
Peso neto de cápsula	434,00 mg
G. Arginina Shellac®	30,00 mg
H. Dióxido de titanio	5,00 mg
I Talco	10,00 mg
L. Citrato de trietilo	5,00 mg
M. Sílice precipitado	2,00 mg
Peso total de la cápsula (incluyendo el peso de la cápsula)	692,00 mg

Tabla 42

- 20 Ensayo de estrés de los lotes 049 y 050: cápsulas de 30 mg de lansoprazol (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 20)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
049 (20/0)	0,43	0,32	30,3	60,00	33,00
049A (40/1)	0,45	0,30	30,2	60,00	50,00
049B (40/3)	0,56	0,28	30,3	60,00	60,00
049C (40/6)	0,73	0,34	29,5	60,00	64,00
050 (20/0)	0,73	0,27	30,5	60,00	37,00
050A (40/1)	0,76	0,29	30,3	60,00	48,00
050B (40/3)	0,87	0,33	30,7	60,00	53,00
050C (40/6)	0,88	0,37	29,9	60,00	68,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

- 25 Los datos en la Tabla 42 muestran que, en ausencia de glicolato de almidón sódico, los tiempos de desintegración a pH 6,8 (según la USP, edición actual) eran considerablemente más largos en el tiempo cero, y que la variación de los mismos, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo, tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 43

Vida de almacenamiento del lote 051: cápsulas de 30 mg de lansoprazol con glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 20)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
051 (20/0)	0,44	0,36	31,03	60,00	33,00
051A (25/3)	0,55	0,55	31,00	60,00	44,00
051B (25/6)	0,63	0,43	30,11	60,00	51,00
051C (25/12)	0,65	0,35	29,89	60,00	64,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 21: cápsulas gastroresistentes de 500 mg de fermentos lácticos

A. Fermentos lácticos	500,00 mg
B. Celulosa microcristalina	20,00 mg
C. Dihidrato de fosfato de calcio	50,0 mg
D. Estearato de magnesio	20,00 mg
Peso neto de cápsula	590,00 mg
E. Arginina Shellac®	30,00 mg
F. glicolato de almidón sódico	6,00 mg
G. Dióxido de titanio	5,00 mg
H. Talco	10,00 mg
I. Citrato de trietilo	5,00 mg
L. Sílice precipitado	2,00 mg
Peso total de la cápsula (incluyendo el peso de la cápsula)	648 mg

10

Tabla 44

Ensayo de estrés de los lotes 052 y 053: cápsulas de 500 mg de fermentos lácticos (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 21)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
052 (20/0)	0,32	3,33	2,50 ml	60,00	20,00
052A (40/1)	0,28	11,45	1,10 ml	60,00	20,00
052B (40/3)	0,39	23,84	0,34 ml	60,00	21,00
052C (40/6)	0,38	38,48	0,02 ml	60,00	21,00
053 (20/0)	0,30	4,45	2,56 ml	60,00	20,00
053A (40/1)	0,57	13,45	1,20 ml	60,00	20,00
053B (40/3)	0,39	26,74	0,43 ml	60,00	22,00
053C (40/6)	0,45	36,75	0,03 ml	60,00	22,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Los datos en la Tabla 44 muestran que, para las cápsulas de fermentos lácticos con recubrimiento de película en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 45

Vida de almacenamiento del lote 054: cápsulas de 1.000 mg de fermentos lácticos (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 21)

5

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
054 (20/0)	0,33	3,67	2,80 ml	60,00	20,00
054A (25/3)	0,62	5,45	1,20 ml	60,00	28,00
054B (25/6)	0,41	8,76	0,90 ml	60,00	22,00
054C (25/12)	0,53	14,03	0,06 ml	60,00	23,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 22: cápsulas gastroresistentes de 500 mg de fermentos lácticos con glicolato de almidón sódico

A. Fermentos lácticos	500,00 mg
B. Celulosa microcristalina	26,00 mg
C. Dihidrato de fosfato de calcio	50,0 mg
D. Estearato de magnesio	20,00 mg
Peso neto de cápsula	590,00 mg
E. Arginina Shellac®	30,00 mg
F. Dióxido de titanio	5,00 mg
G. Talco	10,00 mg
H. Citrato de trietilo	5,00 mg
I. Sílice precipitado	2,00 mg
Peso total de la cápsula (incluyendo el peso de la cápsula)	648 mg

10

Tabla 46

Ensayo de estrés de los lotes 055 y 056: cápsulas de 500 mg de fermentos lácticos sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 22)

15

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
055 (20/0)	0,34	5,78	2,30 ml	60,00	32,00
055A (40/1)	0,36	18,38	1,30 ml	60,00	38,00
055B (40/3)	0,34	29,47	0,99 ml	60,00	46,00
055C (40/6)	0,56	38,99	0,02 ml	60,00	66,00
056 (20/0)	0,66	4,99	2,60 ml	60,00	35,00
056A (40/1)	0,40	16,86	1,68 ml	60,00	48,00
056B (40/3)	0,56	33,54	0,88 ml	60,00	59,00
056C (40/6)	0,54	42,32	0,08 ml	60,00	66,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

20

Los datos en la Tabla 46 muestran que las cápsulas de fermentos lácticos con recubrimiento de película en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película presentaban tiempos de desintegración considerablemente más largos a pH 6,8 (según la USP, edición actual) en el tiempo cero, y que la variación de los mismos, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

Tabla 47

Vida de almacenamiento del lote 057: cápsulas de 500 mg de fermentos lácticos sin glicolato de almidón sódico (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 22)

25

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	Cantidad (mg/cps)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
057 (20/0)	0,34	6,00	2,30 ml	60,00	36,00
057A (25/3)	0,46	8,83	2,00 ml	60,00	48,00

ES 2 553 604 T3

057B (25/6)	0,68	10,35	1,89 ml	60,00	49,00
057C (25/12)	0,65	18,83	1,55 ml	60,00	62,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Ejemplo 23: bolitas gastroresistentes de 11,0 mg de NADH/gramo

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	CANTIDAD EN CADA COMPRIMIDO	
Principio activo		
A) NADH	mg	11,00
B) Bolitas de sacarosa neutros	mg	810,00
C) Sorbitol	mg	490,0
G) Talco	mg	40,00
Peso de las bolitas de núcleo	mg	910,00
H) Arginina goma laca	mg	50,00
I) glicolato de almidón sódico	mg	2,00
L) Dióxido de titanio	mg	10,00
M) Sílice coloidal, anhidro	mg	2,00
N) Talco	mg	20,00
O) Glicerol	mg	6,00
Peso total de las bolitas	mg	1.000,00

5

Tabla 48

Ensayo de estrés de los lotes 058 y 059: bolitas de 11,0 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 23)

10

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
058 (20/0)	3,44	1,76	10,93	60,00	22,00
058A (40/1)	3,67	2,43	10,68	60,00	23,00
058B (40/3)	3,94	2,67	10,22	60,00	22,00
058C (40/6)	3,56	3,98	9,91	60,00	23,00
058 (20/0)	3,34	1,59	10,89	60,00	27,00
058A (40/1)	4,56	1,73	10,45	60,00	25,00
058B (40/3)	3,97	2,54	10,31	60,00	23,00
058C (40/6)	3,78	3,22	9,65	60,00	24,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

15

Los datos en la Tabla 48 muestran que, para bolitas de 11 mg de NADH con recubrimiento de película en presencia de glicolato de almidón sódico en la película, los tiempos de desintegración a pH 6,8 se encontraban dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo tras la conservación de las muestras a 40°C durante 6 meses.

20

Tabla 49

Vida de almacenamiento del lote 059: bolitas de 11,0 mg de NADH (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 23)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
059 (20/0)	3,23	1,78	10,88	60,00	24,00
059A (25/3)	5,44	2,89	10,11	60,00	23,00
059B (25/6)	5,97	2,99	10,22	60,00	22,00
059C (25/12)	6,89	3,78	9,99	60,00	20,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

25

Ejemplo 24: granulado gastrorresistente de 400 mg de IONE SAME/gramo

A. p-toluenosulfonato de sulfato de SAME	830,00 mg
B. Sorbitol	42,00 mg
C. Sílice (Aerosil®)	2,0 mg
D. Celulosa microcristalina 112 anhidra	71,00 mg
E. Estearato de magnesio vegetal	12,00 mg
Peso total de gránulo	957,00 mg
F. Arginina Shellac®	21,00 mg
G. Dióxido de titanio	2,62 mg
H. Talco	7,87 mg
I. Citrato de trietilo	7,87 mg
L. glicolato de almidón sódico (explotab)	1,50 mg
M. Sílice (Aerosil®)	2,14 mg
Peso total de gránulo	1.000,00 mg

5 Ensayo de estrés de los lotes 060 y 061: granulado de 400 mg/ion por gramo de SAM-e con glicolato de almidón sódico en el recubrimiento de película (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 24).

Tabla 50

10 Ensayo de estrés de los lotes 060 y 061: granulado de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME por gramo (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 24)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S,S (%)	Cantidad (mg/g)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
060 (20/0)	1,00	0,34	82,84	405,85	60,00	20,00
060A (40/1)	1,05	0,43	80,00	404,40	60,00	20,00
060B (40/3)	1,10	0,56	74,73	402,12	60,00	20,00
060C (40/6)	1,02	1,23	72,91	400,40	60,00	19,00
061 (20/0)	1,02	0,67	82,93	408,33	60,00	27,00
061A (40/1)	1,32	0,87	79,21	404,77	60,00	23,00
061B (40/3)	1,21	1,43	77,92	402,52	60,00	22,00
061C (40/6)	1,25	1,99	70,65	399,56	60,00	21,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Tabla 51

15 Vida de almacenamiento del lote 062: granulado de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME por gramo (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 24)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S,S (%)	Cantidad (mg/g)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,22 (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,82 (minutos)
062 (20/0)	1,43	0,64	82,36	408,98	60,00	20,00
062A (25/3)	1,33	0,32	80,53	407,67	60,00	23,00
062B (25/6)	1,36	0,56	77,53	406,42	60,00	22,00
062C (25/12)	1,23	0,65	74,20	405,62	60,00	24,00

20 ¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

25 Los datos en las Tablas 50 y 51 muestran que tanto las muestras sometidas a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente, en presencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, presentaban tiempos de desintegración a pH 6,8 dentro de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, era constante durante el tiempo.

Ejemplo 25: granulado gastrorresistente de 400 mg de IONE SAME/gramo

A. p-toluenosulfonato de sulfato de SAME	830,00 mg
B. Sorbitol	43,50 mg
C. Sílice (Aerosil®)	2,0 mg
D. Celulosa microcristalina 112 anhidra	71,00 mg

E. Estearato de magnesio vegetal	12,00 mg
Peso total de gránulo	957,00 mg
F. Arginina Shellac®	21,00 mg
G. Dióxido de titanio	2,62 mg
H. Talco	7,87 mg
I. Citrato de trietilo	7,87 mg
L. Sílice (Aerosil®)	2,14 mg
Peso total de gránulo	1.000,00 mg

Tabla 52

5 Ensayo de estrés de los lotes 063 y 064: granulado de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME por gramo (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 25)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S,S (%)	Cantidad (mg/g)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
063 (20/0)	1,23	0,59	82,45	407,56	60,00	29,00
063A (40/1)	1,21	0,89	79,00	406,51	60,00	39,00
063B (40/3)	1,32	0,99	74,33	404,89	60,00	50,00
063C (40/6)	1,22	1,69	70,31	403,85	60,00	61,00
064 (20/0)	1,33	0,55	83,45	406,99	60,00	39,00
064A (40/1)	1,17	0,32	79,56	406,19	60,00	48,00
064B (40/3)	1,29	1,32	76,32	405,00	60,00	59,00
064C (40/6)	1,17	2,78	72,40	403,53	60,00	62,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

Tabla 53

10 Vida de almacenamiento del lote 065: granulado de 400 mg de p-toluenosulfonato de sulfato de SAME por gramo (composición cualitativa/cuantitativa del Ejemplo 25)

Lote (T/t) ¹	Humedad (%) (K.F.)	Impurezas totales	S,S (%)	Cantidad (mg/g)	Resistencia a jugos gástricos a pH 1,2 ² (minutos)	Tiempo de desintegración a pH 6,8 ² (minutos)
065 (20/0)	1,22	0,53	82,34	408,45	60,00	41,00
065A (25/3)	1,22	0,68	80,54	406,89	60,00	51,00
065B (25/6)	1,34	0,89	78,45	405,72	60,00	60,00
065C (25/12)	1,56	0,98	76,87	403,58	60,00	71,00

¹Temperatura (°C)/tiempo (meses); ²Ensayo de desintegración según la USP, edición actual.

15 Los datos en las Tablas 52 y 53 muestran que tanto las muestras sometidas a ensayos de estrés como las conservadas a temperatura ambiente, en ausencia de glicolato de almidón sódico en la película de recubrimiento, presentaban tiempos de desintegración a pH 6,8 fuera de las especificaciones del ensayo de desintegración descrito en la USP, edición actual, y que la variación de la desintegración, nuevamente a pH 6,8, no era constante durante el tiempo.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende goma laca y/o una sal de la misma y glicolato de almidón sódico y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizada por que es una composición de recubrimiento.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha goma laca y/o una sal de la misma es acuosa o alcohólica, preferentemente acuosa.
- 10 3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que dicha sal de de goma laca es una sal potásica, una sal amónica, una sal de aminoácido básico y/o una mezcla de las mismas, siendo preferentemente dicho aminoácido básico seleccionado de entre arginina, lisina, ornitina y/o una mezcla de los mismos, más preferentemente es arginina.
- 15 4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el glicolato de almidón sódico es glicolato de almidón sódico de tipo A o tipo B y/o una mezcla de los mismos.
- 20 5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el glicolato de almidón sódico se encuentra en forma de polvo con una granulometría comprendida entre 0,5 y 200 micrómetros, preferentemente entre 10 y 50 micrómetros.
- 25 6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la goma laca y/o una sal de la misma se encuentra contenida en una cantidad entre 1 y 99% en peso con respecto al peso total, preferentemente entre 50 y 95% en peso con respecto al peso total.
- 30 7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el glicolato de almidón sódico se encuentra contenido en una cantidad entre 0,05 y 70% en peso con respecto al peso total, preferentemente entre 0,1 y 50% en peso con respecto al peso total.
- 35 8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que se encuentra en forma de una solución y/o suspensión y/o polvo que deben reconstituirse en agua, preferentemente en forma de una suspensión acuosa.
9. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable se selecciona de entre plastificantes, agentes de suspensión o deslizantes y/o diluyentes.
- 40 10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que dichos plastificantes se seleccionan de entre citrato de trietilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, monoestearato de glicerol, polioles, glicerina, aceites vegetales y/o una mezcla de los mismos.
- 45 11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que dichos plastificantes se encuentran contenidos en una cantidad entre 2 y 50% en peso con respecto al peso total.
12. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que dichos agentes de suspensión o deslizantes se seleccionan de entre sílice precipitado, talco y/o una mezcla de los mismos.
- 50 13. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que dichos diluyentes se seleccionan de entre talco, dióxido de titanio y/o una mezcla de los mismos.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que es una composición de recubrimiento gastrorresistente.
- 55 15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada por que es una composición de recubrimiento para formulaciones orales sólidas, preferentemente comprimidos, cápsulas, bolitas, gránulos y/o microgránulos.
- 60 16. Procedimiento para la preparación de la composición de recubrimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:
- a) preparar la solución de goma laca y/o una sal de la misma, solución A;
 - b) preparar la suspensión acuosa de glicolato de almidón sódico, suspensión B;
 - c) mezclar la solución A y la suspensión B.
- 65 17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que en la etapa a) dicha goma laca y/o una sal de la misma se disuelve en un solvente polar, preferentemente un alcohol C₁-C₄, agua y/o en una mezcla de los mismos, más preferentemente agua.
18. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que se lleva a cabo a una temperatura comprendida

entre 50 y 100°C, preferentemente entre 50 y 80°C.

19. Formulación oral sólida recubierta con la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

5 20. Formulación oral sólida recubierta según la reivindicación 19, que contiene por lo menos un principio activo y/o un complemento nutricional, dietético o alimenticio y por lo menos un adyuvante fisiológicamente aceptable.

10 21. Formulación oral sólida recubierta según la reivindicación 20, caracterizada por que dichos por lo menos un principio activo y/o complemento nutricional, dietético o alimenticio se seleccionan de entre SAME (S-adenosil metionina) y/o sus sales fisiológicamente aceptables, lansoprazol, pantoprazol, ibuprofeno, fermentos lácticos, NADH, SOD, nattocinasa, preferentemente SAME y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

15 22. Formulación oral sólida recubierta según la reivindicación 20, en forma de comprimidos, cápsulas, bolitas, gránulos y/o microgránulos.

23. Formulación oral sólida recubierta según las reivindicaciones 20 a 22, caracterizada por que es gastrorresistente.