

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 017**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2012 PCT/EP2012/070639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14032741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012 E 12775668 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2887925**

54 Título: **Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente con resistencia contra la influencia de etanol**

30 Prioridad:

27.08.2012 IN CH35312012

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

18.07.2017

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HAKSAR, PRIYANKA BANSILAL;
JOSHI, SHRADDHA SANJEEV;
SHAH, HARSH;
PATIL, PREETI y
SHETTY, SMITHA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 017 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 farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente con resistencia contra la influencia de etanol

Antecedentes Técnicos

5 El documento US 2007/0104789 A1 describe formulaciones de liberación controlada gastrorresistentes y resistentes al etanol que comprenden hidromorfoa. El gastrorresistente y resistente a etanol se puede usar en una matriz, así como en el revestimiento de las formulaciones. El ácido algínico se menciona entre los ejemplos de sustancias gastrorresistentes y resistentes al etanol adecuadas. Núcleos de nódulos o gránulos se pueden preparar por granulación anhidra, se pueden revestir con las sustancias gastrorresistentes y resistentes al etanol y, a continuación, se pueden rellenar en cápsulas o bolsas o comprimirse en comprimidos bajo la adición de sustancias auxiliares farmacéuticas o nutracéuticamente aceptables secadas.

10 El documento WO 2012/022498 describe una composición gastrorresistente farmacéutica o nutracéutica, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de revestimiento gastrorresistente en el núcleo, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 15% en condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP con y sin la adición de 40% (v/v) de etanol, en donde la capa de revestimiento gastrorresistente comprende 10 a 100% en peso de una o más sales de ácido algínico con una viscosidad de 30 a 720 cP de una disolución acuosa al 1%. El sistema monocapa tal como se describe resuelve el problema de protección contra la influencia de etanol. Sin embargo, excepto para revestimientos que incluyen alginato de amonio, los revestimientos que emplean otras sales de alginato tales como alginato de sodio o potasio, no muestran resistencia contra la influencia de los iones de calcio al mismo tiempo.

Objeto de la invención

25 Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas están diseñadas para liberar el ingrediente activo de una manera de curvas de liberación reproducibles. Esto dará lugar a perfiles de nivel en sangre deseables y fiables que proporcionarán un efecto terapéutico óptimo. Si las concentraciones de nivel en sangre son demasiado bajas, el ingrediente activo no causará un efecto terapéutico suficiente. Si las concentraciones de nivel en sangre son demasiado altas, esto puede causar efectos tóxicos. En ambos casos concentraciones no óptimas de nivel en sangre de un ingrediente activo puede ser peligrosas para el paciente y, por lo tanto, deben evitarse. Existe un problema debido a que las relaciones ideales asumidas para la liberación del ingrediente activo durante el diseño de una composición farmacéutica o nutracéutica se pueden alterar por los hábitos de vida en general, por inconsciencia o por el comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o bebidas que contienen etanol. En estos casos, la forma farmacéutica o nutracéutica que en realidad está diseñada para un medio exclusivamente acuoso se expone, además, a un etanol que contiene medio de mayor o menor fuerza. Dado que las autoridades de salud tales como, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) se centran cada vez más en el problema etanol, la resistencia al etanol puede ser un importante requisito de registro en un futuro próximo.

40 Dado que no todos los pacientes son conscientes del riesgo de la toma simultánea de una forma farmacéutica o nutracéutica de liberación controlada y bebidas que contienen etanol o no siguen o no son capaces de seguir las advertencias, consejos o recomendaciones apropiados, existe una demanda de composiciones farmacéuticas de liberación controlada o nutracéuticas, especialmente de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes, de tal manera que su modo de acción se ve afectado lo menos posible por la presencia de etanol.

Composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes convencionales, estén revestidas o no revestidas, generalmente no son resistentes al alcohol en absoluto. Por lo tanto un problema de la presente invención era proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes que sean resistentes contra la influencia de etanol.

45 Especialmente existe un problema para composiciones formuladas gastrorresistentes o entéricas. Estos tipos de formulaciones son generalmente revestidas con una capa de revestimiento gastrorresistente (capa de revestimiento entérico) sobre el núcleo que tiene la función de que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago, respectivamente, a pH 1,2 durante 2 horas de acuerdo con la USP, no será superior a 10%,

preferiblemente menor que 5%. Esta función garantiza que ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos sensibles a los ácidos estén protegidos contra la inactivación y que ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos que puede irritar la mucosa del estómago no se liberan en cantidades demasiado altas. Por otro lado, en muchos casos la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el intestino, respectivamente a pH 6,8 durante una hora o menos de acuerdo con el método de la USP, está diseñado para superar al menos 70, 75% o más. La presencia de etanol en concentraciones de 5, 10, 20 o 40% (volumen/volumen) en el fluido gástrico conduce, por lo general, a un aumento de las tasas de liberación en el estómago. Debido al efecto de distribución, el efecto del etanol ingerido que se encuentra en el intestino no es de tanta importancia como en el estómago. Por lo tanto, una protección eficaz contra la influencia de etanol debería evitar, en primer lugar, un aumento no deseado del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago. Además, puede ser deseable que la protección contra la influencia de etanol no influya en las tasas de liberación rápida comparable a pH 6,8 en medios sin etanol.

Las sales de alginatos son generalmente capaces de ser reticuladas a través de iones calcio en medios acuosos y pueden constituir estructuras tipo hidrogel. Por lo tanto, el perfil de liberación de ingrediente activo de una composición farmacéutica o nutracéutica que comprende sales de alginatos puede verse afectado de una manera negativa en presencia de iones calcio. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica con un perfil de liberación que no influya o sólo lo haga ligeramente en situaciones en las que cantidades considerables de iones calcio están presentes en el alimento y son ingeridas junto con la composición farmacéutica o nutracéutica. Esto puede suceder, por ejemplo, cuando productos lácteos tales como leche o yogur se consumen de forma simultánea. Sorprendentemente, se ha encontrado que la presencia de iones calcio en tampón USP de pH 6,8 no tiene casi influencia alguna sobre la tasa de liberación de revestimientos en los que se utiliza la composición farmacéutica o nutracéutica de la invención.

Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica con un perfil de liberación que es la demostración contra la influencia de etanol a pH 1,2, liberar el ingrediente activo en un grado de al menos 80% después de 45 min a pH 6,8, preferentemente ya a pH 5,5, y que al mismo tiempo no se ve afectada o sólo ligeramente en situaciones en las que cantidades considerables de iones calcio están presentes en el alimento y son ingeridas junto con la composición farmacéutica o nutracéutica.

Los objetos se resuelven mediante una composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende, comprende esencialmente o consiste en

- a) un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico, y
- b) una capa de revestimiento interna que comprende al menos 30% en peso de una o más sales de ácido algínico y
- c) una capa de revestimiento exterior que comprende al menos 30% en peso de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende

- a) un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico, y
- b) una capa de revestimiento interna que comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90% en peso de una o más sales de ácido algínico y
- c) una capa de revestimiento externa que comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90% en peso de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos.

Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria es una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente.

Gastrorresistente al estómago debe significar que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10%, no más de 8%, no más de 5% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32).

Liberación del ingrediente activo a pH 5,5

La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es preferiblemente al menos 60, al menos 75% en condiciones in vitro a pH 5,5 durante 90, preferiblemente 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32).

5 Liberación del ingrediente activo a pH 6,8 o 7,5

Preferiblemente, la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 75% en condiciones in vitro a pH 6,8 o a pH 7,5 durante 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32).

10 Muchos revestimientos poliméricos tales como EUDRAGIT® L100-55 se disuelven por debajo de pH 6.8, por lo tanto preferiblemente la liberación del 75% a pH 6,8 es la característica más relevante. Sin embargo, para revestimientos poliméricos que se disuelven por encima de pH 6,8, pero por debajo de pH 7,5 tales como, por ejemplo, el tipo de polímero EUDRAGIT® S o el tipo de polímero EUDRAGIT® FS, se prefiere que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico sea al menos 75% bajo condiciones in-vitro a pH 7,5 durante 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32).

Composición farmacéutica o nutracéutica resistente a etanol

15 La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria es una composición farmacéutica o nutracéutica resistente a etanol. Resistente a etanol debe significar que las propiedades entéricas de la composición farmacéutica o nutracéutica se mantienen en presencia de ciertas cantidades de etanol.

20 Resistente a etanol debe significar que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es, en presencia de etanol, no más de 10%, no más de 8%, no más de 5% a medir en condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con la USP con la adición de 5, 10, 20 o 40% (v/v) de etanol.

Composición farmacéutica o nutracéutica resistente a calcio

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe es una composición farmacéutica o nutracéutica resistente a calcio.

25 Resistente a calcio debe significar al menos las propiedades entéricas de la composición farmacéutica o nutracéutica se mantienen en presencia de ciertos cantidades de iones calcio.

Por lo tanto, resistente a calcio debe significar que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10%, no más de 8%, no más de 5% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32) con la adición de calcio 1,25 mM (o iones calcio, respectivamente).

30 Una realización preferida es que, después de condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32) con la adición de iones de calcio 1,25 mM y después del subsiguiente cambio en condiciones in-vitro a pH 6,8 durante 45 minutos en medio de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32) sin la adición de iones calcio, la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % en un momento de liberación determinado deberá, en el medio a pH 6,8 con iones calcio 1,25 mM, diferir preferiblemente en no más de más/menos (+/-) 20%, no más de +/- 15%, no más de +/- 10% (la diferencia en % siempre está destinado a ser en % absoluto).

35 Preferiblemente, la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe muestra una resistencia mejorada al calcio. Resistencia mejorada al calcio significa que las propiedades de liberación de ingrediente activo de la composición farmacéutica o nutracéutica a pH 6,8 se mantienen esencialmente en presencia de ciertas cantidades de iones calcio.

40 Por lo tanto otra realización preferida es que, después de condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32) con la adición de calcio 1,25 mM y después del subsiguiente cambio a condiciones in-vitro a pH 6,8 durante 45 minutos en medio tampón de acuerdo con la USP (por ejemplo USP32) con la adición de iones calcio 1,25 mM, en comparación con el mismo medio sin la adición de iones calcio, la liberación

del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en % a una cierto tiempo de liberación deberá diferir preferiblemente en no más de más/menos (+/-) 20%, no más fe +/- 15%, no más de +/- 10% (se entiende % absoluto).

- 5 La diferencia en % siempre se ha de entender como % absoluto. Por lo tanto, si la liberación de ingrediente activo en el medio a pH 6,8 sin calcio es, por ejemplo, 80%, la liberación del ingrediente activo en el medio a pH 6,8 con el calcio estará todavía en el intervalo de 80 a 100% (+/- 20% de desviación).

Núcleo

El núcleo comprende, comprende esencialmente o consiste en un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico.

- 10 El núcleo puede comprender o puede contener un nódulo de soporte neutro, por ejemplo una esfera de azúcar o esferas sin principio activo, en la parte superior de los cuales el ingrediente activo puede estar unido en un aglutinante, tal como lactosa, celulosas tales como celulosa microcristalina (MCC), o polivinilpirrolidona (PVP). En este caso el ingrediente activo puede estar unido o colocado de forma localizada en la superficie del núcleo (como una parte del núcleo). La unión del ingrediente activo en la superficie del núcleo en una capa de unión de este tipo
15 no tiene generalmente efecto o influencia alguna en el sentido de una función de control de la liberación.

- El núcleo puede comprender, alternativamente, un nódulo en forma de una matriz polimérica en la que se une el ingrediente activo. El núcleo puede comprender un nódulo no recubierto o gránulo que consiste en un ingrediente activo cristalizado. El núcleo puede ser también un comprimido, mini-comprimido o cápsula que contiene ingrediente activo. En estos casos, el ingrediente activo se puede colocar más o menos distribuido al azar en todo el núcleo
20 como un todo.

Capas de revestimiento

La composición farmacéutica o nutracéutica comprende, comprende esencialmente o consiste en el núcleo, la capa de revestimiento interna sobre el núcleo y la capa de revestimiento externa sobre la capa de revestimiento interno.

- 25 Las capas de revestimiento tienen la función de controlar la liberación del ingrediente activo, que se coloca en el núcleo o en la superficie del núcleo. Las capas de revestimiento tienen también la función de proporcionar la resistencia de las tasas de liberación contra el etanol presente o en contra de la presencia de iones de calcio.

Preferiblemente, la composición farmacéutica o nutracéutica comprende, comprende esencialmente o consiste en el núcleo, la capa de revestimiento interior y la capa de revestimiento exterior y no hay capas de revestimiento adicionales presentes, que controlen adicionalmente la liberación del ingrediente activo.

30 La capa de revestimiento interna

- La capa de revestimiento interna se encuentra sobre el núcleo. Una sub-capa puede estar situada entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. Una sub-capa puede tener la función de separar sustancias del núcleo a partir de sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La sub-capa no tiene esencialmente influencia en las características de liberación del ingrediente activo. Preferiblemente no hay ninguna sub-capa entre
35 el núcleo y la capa de revestimiento interna. En este caso la capa de revestimiento interna está en contacto directo con el núcleo.

La cantidad total de la capa de revestimiento interna puede estar en el intervalo de 2 a 90, 4 a 80 o de 5 a 60% en peso en relación con el peso del núcleo.

- 40 La cantidad absoluta de polímero de la capa de revestimiento interna puede ser en el caso de nódulos o gránulos con un tamaño en el intervalo de 50 a 1000 μm (diámetro medio) en el intervalo de 2 a 50, preferiblemente de 5 a 40 mg/cm^2 .

La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento interna puede ser en el caso de comprimidos con un tamaño en el intervalo de más de 1 y hasta 25 mm (diámetro medio o longitud) en el intervalo de 0,5 a 10, preferiblemente 1 a 6 mg/cm².

- 5 La capa de revestimiento interna comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90% en peso de una o más sales de ácido algínico.

Las sales de ácido algínico se pueden seleccionar de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de magnesio, alginato de litio o alginato de amonio o mezclas de los mismos.

Las sales de ácido algínico utilizadas para la capa de revestimiento interna pueden tener preferiblemente una viscosidad de 30 a 720 cP de una disolución acuosa al 1% (peso/peso).

- 10 La capa de revestimiento interna puede comprender hasta 70, hasta 60, hasta 50, hasta 40% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticos o nutracéuticamente aceptables en la capa de revestimiento interna son diferentes de las sales del ácido algínico. Preferiblemente, la capa de revestimiento interna comprende menos de 10% en peso, menos de 5% en peso, menos de 1% en peso o cualquiera (0%) polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos.

- 15 Una capa de revestimiento interna típica puede comprender o contener por ejemplo, 40 a 60% en peso de una o más sales de ácido algínico y 40 a 60% en peso de un deslizante, por ejemplo talco.

La capa de revestimiento externa

La capa de revestimiento externa se encuentra sobre la capa de revestimiento interna.

- 20 Una sub-capa puede estar situada entre la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa. La sub-cap no tiene esencialmente influencia en las características de liberación del principio activo. Preferiblemente no hay ninguna sub-cap entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. En este caso, la capa de revestimiento externa está en contacto directo con la capa de revestimiento interna.

- 25 Una capa superior puede estar situada en la parte superior de la capa de revestimiento externa. La capa superior puede ser preferiblemente soluble en agua, esencialmente soluble en agua o dispersable. Una capa superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de las influencias ambientales, por ejemplo, de la humedad durante el almacenamiento. La capa superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo un polímero soluble en agua tal como un polisacárido o HPMC, o un compuesto de azúcar tal como sacarosa. La capa superior puede contener, además, excipientes farmacéuticos o nutracéuticos tales como pigmentos o agentes de deslizamiento en altas cantidades. La capa superior no tiene esencialmente influencia alguna sobre las características de liberación. Preferiblemente no hay ninguna capa superior sobre la capa de revestimiento exterior.

La composición farmacéutica o nutracéutica se pueden caracterizar porque, a excepción de la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa no hay más capas de control presentes que controlen la liberación del ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico.

- 35 La capa de revestimiento externa comprende al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90% o en peso de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos. Preferiblemente, los grupos laterales aniónicos son grupos laterales carboxílicos.

- 40 La capa de revestimiento externa puede comprender hasta 60, hasta 50, hasta 40% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables en la capa de revestimiento externa son diferentes de los polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos. Preferiblemente, la capa de revestimiento externa comprende menos de 10% en peso, menos de 5% en peso, menos de 1% en peso o cualquier (0%) de sales del ácido algínico.

Una capa de revestimiento externa típica puede comprender, por ejemplo, 30 - 50% en peso de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos, por ejemplo EUDRAGIT® L100-55, 5 a 25%

en peso de un plastificante, por ejemplo citrato de trietilo (TEC) y 40 a 60% en peso de un agente deslizando, por ejemplo talco.

La cantidad total de la capa de revestimiento externa puede estar en el intervalo de 2 a 90, 4 a 80 o 5 a 60% en peso en relación al peso del núcleo.

- 5 La cantidad absoluta de polímero de la capa de revestimiento externa puede estar, en el caso de nódulos o gránulos con un tamaño en el intervalo de 50 a 1000 μm (diámetro medio), en el intervalo de 2 a 50, preferiblemente 5 a 40 mg/cm^2 .

- 10 La cantidad absoluta de polímero en la capa de revestimiento externa puede estar, en el caso de comprimidos con un tamaño en el intervalo de más de 1 y hasta 25 mm (diámetro medio o longitud), en el intervalo de 0,5 a 10, preferiblemente 1 a 6 mg/cm^2 .

Relación revestimiento exterior/interior

La cantidad de la capa de revestimiento interna puede ser preferiblemente al menos igual o mayor que la cantidad de la capa de revestimiento externa.

- 15 Cuando las capas de revestimiento interna y externa se calculan en conjunto como 100%, la cantidad de la capa de revestimiento interna puede ser de al menos 50% en peso o más, al menos 60% en peso o más, al menos 70% en peso o más, al menos 80% en peso o más, al menos 90% en peso o más en relación con ambas capas de revestimiento.

Polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos

- 20 El uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos que se pueden utilizar preferiblemente para la capa de revestimiento externa se pueden seleccionar del grupo de los copolímeros de (met)acrilato o polímeros o copolímeros de polivinilo o celulosas. Los polímeros o copolímeros aniónicos utilizados para el revestimiento exterior están preferiblemente no reticulados. Grupos laterales aniónicos son preferiblemente grupos carboxílicos.

Celulosas aniónicas

- 25 Polímeros o copolímeros aniónicos adecuados pueden ser carboximetil-celulosa y sus sales (CMC, Na-CMC, Blanose®, Tylopur®), carboximetiletilcelulosa y sus sales, acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP, HP50, HP55) o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS-LF, -MF, -HF).

Polímeros de polivinilo aniónicos

- 30 Polímeros o copolímeros de polivinilo adecuados pueden comprender unidades estructurales que se derivan de ácidos carboxílicos insaturados distintos de ácido acrílico o ácido metacrílico tal como se ejemplifica por acetato-ftalato de polivinilo, un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico 9:1 o acetato-succinato de polivinilo

Copolímeros de (met)acrilato aniónicos

- 35 El uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos pueden comprender 25 a 95, preferiblemente 40 a 95, en particular 60 a 40, % en peso de ésteres alquílicos C_1 a C_{18} polimerizados en los radicales libres, preferiblemente ésteres alquílicos C_1 a C_8 o C_1 a C_4 de ácido acrílico o de ácido metacrílico y de 75 a 5, preferiblemente de 60 a 5, en particular de 40 a 60% en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo lateral aniónico, respectivamente un grupo lateral carboxílico.

- 40 Las proporciones mencionadas suman normalmente el 100% en peso. Sin embargo, también es posible, además, sin que esto conduzca a un deterioro o alteración de las propiedades esenciales, que estén presentes pequeñas cantidades en la región de 0 a 10, por ejemplo 1 a 5, % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización

vinílica tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. Se prefiere que no estén presentes otros monómeros capaces de copolimerización vinílica. Ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acrílico o metacrílico son, en particular, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

- 5 Un monómero de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico, respectivamente un grupo lateral carboxílico, puede ser, por ejemplo, ácido acrílico, con preferencia ácido metacrílico.

Ejemplos de copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados

Un copolímero de (met)acrilato aniónico adecuado puede comprender, comprender esencialmente, contener o consistir en unidades polimerizadas de

- 10 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente 0 a 60% en peso de otro monómeros vinílicos sin cadenas laterales de reticulación.

Ésteres alquílicos C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico se eligen preferentemente entre metacrilato de n-butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isodecilo y metacrilato de laurilo.

- 15 Otro monómero vinílico es un monómero vinílico que no es ácido acrílico o metacrílico o un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico. Otro monómero vinílico puede ser preferiblemente un éster alquílico C₁ a C₃ de ácido acrílico o metacrílico, que son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o metacrilato de propilo. Otro monómero vinílico puede ser metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de poli(etilenglicol)metiléter, metacrilato de poli(etilenglicol)metiléter, acrilato de poli(propilenglicol)metiléter, metacrilato de poli(propilenglicol)metiléter o estireno.
- 20

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 10 a 40% en peso de ácido acrílico o metacrílico
10 a 50% en peso de acrilato de etilo
25 10 a 80% en peso de un éster alquílico C₄ a C₁₈ de ácido acrílico o metacrílico y opcionalmente 0 a 20 en peso de metacrilato de metilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 30 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 40% en peso de metacrilato de n-butilo y
30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 35 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
30 a 50% en peso de acrilato de 2-etilhexilo,
15 a 40% en peso de acrilato de etilo y opcionalmente
0 a 20% en peso de metacrilato de metilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 40 10 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
10 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 5 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 50% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
20 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 10 10 a 35% en peso de ácido metacrílico,
40 a 70% en peso de metacrilato de 2-etilhexilo y
10 a 30% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 15 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 40% en peso de metacrilato de isodecilo y
40 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato aniónico comprende, comprende esencialmente o contiene unidades polimerizadas de

- 20 20 a 40% en peso de ácido metacrílico,
20 a 40% en peso de metacrilato de laurilo y
30 a 50% en peso de acrilato de etilo.

Características adicionales de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos

Características adicionales del copolímero de (met)acrilato aniónico, especialmente de los copolímeros de (met)acrilato aniónico descritas anteriormente se pueden resumir como sigue.

- 25 Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura media de transición vítrea de 25 a 120 o 40 a 80°C (determinado por DSC de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11357).
Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por una temperatura mínima de formación de película de 50°C o menos (determinada de acuerdo con la norma DIN ISO 2115).
Preferiblemente, el copolímero de (met)acrilato se puede caracterizar por un peso molecular medio M_w de 80.000 o más (determinado por cromatografía de permeación en gel, GPC) .

30 Copolímeros adicionales de (met)acrilato aniónicos adecuados

- 35 Copolímeros de (met)acrilato aniónicos adecuados son aquellos compuestos de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40% en peso de metacrilato de metilo o 60 a 40% en peso de acrilato de etilo (tipos EUDRAGIT[®] L o EUDRAGIT[®] L100-55). EUDRAGIT[®] L es un copolímero de 50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico. El pH del comienzo de la liberación del principio activo específico en el jugo intestinal o jugo intestinal simulado puede especificarse con pH 6,0.

- 40 EUDRAGIT[®] L 100-55 es un copolímero de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT[®] L30 D-55 es una dispersión que comprende 30% en peso EUDRAGIT[®] L 100-55. El pH al comienzo de la liberación de ingrediente activo específico en el jugo intestinal o jugo intestinal simulado puede establecerse en pH 5,5. Igualmente, son adecuados copolímeros aniónicos de (met)acrilato compuestos por 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo (tipo EUDRAGIT[®] S). El pH del comienzo de la liberación del principio activo específico en el jugo intestinal o jugo intestinal simulado puede establecerse en pH 7,0.

Copolímeros de (met)acrilato adecuados son los que consisten en 10 a 30% en peso de metacrilato de metilo, 50 a 70% en peso de acrilato de metilo y 5 a 15% en peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT[®] FS). El pH al comienzo

de la liberación del ingrediente activo específico en el jugo intestinal o jugo intestinal simulado puede establecerse en pH 7,0.

5 EUDRAGIT® FS es un copolímero de 25% en peso de metacrilato de metilo, 65% en peso de acrilato de metilo y 10% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT® FS.

Adicionalmente adecuado es un copolímero compuesto de

10 20 a 34% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
20 a 69% en peso de acrilato de metilo y
0 a 40% en peso de acrilato de etilo y/o cuando sea apropiado
0 a 10% en peso de otros monómeros sin cadenas laterales reticulantes capaces de copolimerización vinílica, con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, sub-sección 3.3.3 (temperatura de punto medio T_{mg}), no sea mayor que 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado, debido a su buenas propiedades de alargamiento a la rotura, para la compresión de nódulos para formar comprimidos.

15 Adicionalmente adecuado es un copolímero compuesto de

20 a 33% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
5 a 30% en peso de acrilato de metilo y
20 a 40% en peso de acrilato de etilo y
20 más de 10 a 30% en peso de metacrilato de butilo y cuando sea apropiado
0 a 10% en peso de otros monómeros sin cadenas laterales reticulantes capaces de copolimerización vinílica, en donde las proporciones de los monómeros suman 100% en peso,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, sub-sección 3.3.3 (temperatura de punto medio T_{mg}) sea 55 a 70°C.
25 Copolímeros de este tipo son particularmente adecuados, debido a sus buenas propiedades mecánicas, para la compresión de nódulos para formar comprimidos.

El copolímero antes mencionado se compone, en particular, de unidades polimerizadas en los radicales libres de 20 a 33, preferiblemente 25 a 32, con especial preferencia 28 a 31% en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, con preferencia por el ácido metacrílico,
30 5 a 30, preferiblemente de 10 a 28, de manera particularmente preferida de 15 a 25% en peso de acrilato de metilo, 20 a 40, preferiblemente 25 a 35, con especial preferencia 18 a 22% en peso de acrilato de etilo, y más de 10 a 30, preferiblemente 15 a 25, de manera particularmente preferida de 18 a 22% en peso de metacrilato de butilo,
en donde la composición de los monómeros se elige de modo que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70°C, preferiblemente 59 a 66, con especial preferencia 60 a 65°C.

35 Temperatura de transición vítrea significa, en este contexto, en particular, la temperatura de punto medio T_{mg} de acuerdo con la norma ISO 11357-2, sub-sección 3.3.3. La medición tiene lugar sin plastificante añadido, con contenidos en monómeros residuales (REMO) de menos de 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min y bajo una atmósfera de nitrógeno. El copolímero se compone de preferencia, esencial a exclusivamente de 90, 95 o 99 a 100% en peso de los monómeros de ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y
40 metacrilato de butilo en los intervalos de cantidades que se indican anteriormente.

Sin embargo, es posible, sin que esto conduzca necesariamente a un deterioro de las propiedades esenciales, que estén adicionalmente presentes pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, p. ej., 1 a 5% en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica tales como, por ejemplo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o
45 derivados de los mismos.

Preparación de copolímeros de (met)acrilato de alquilo aniónicos

Los copolímeros de (met)acrilato aniónicos se pueden preparar de una manera conocida por se por polimerización en los radicales libres de los monómeros (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 704 207 A2 y EP 0 704 208 A2) mediante polimerización en los radicales de los monómeros en presencia de iniciadores de la polimerización y opcionalmente reguladores del peso molecular. Los copolímeros de acuerdo con la invención se preparan por polimerización en emulsión en los radicales libres en fase acuosa en presencia de, preferentemente, emulsionantes aniónicos. El proceso de polimerización en emulsión es bien conocido en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento DE-C 2 135 073.

5 El peso molecular Mw (peso medio, determinado por ejemplo midiendo la viscosidad de la disolución) medio de los copolímeros de (met)acrilato aniónicos puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 80 000 a 1 000 000 (g/mol).

10 Procedimiento de preparación de un copolímero de (met)acrilato aniónico

Un copolímero de (met)acrilato aniónico se puede producir por polimerización en los radicales de los monómeros en presencia de iniciadores de la polimerización. Pueden añadirse reguladores del peso molecular. El método de polimerización preferido es la polimerización en emulsión.

Propiedades de la composición farmacéutica o nutracéutica

15 La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar debido a que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10%, preferiblemente no es más de 5% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol al 40% (v/v).

La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es no más de 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP con y sin la adición de iones calcio mM.

20

La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 75, preferiblemente 80% en condiciones in-vitro a pH 6,8 durante 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP.

25 La composición farmacéutica o nutracéutica se puede caracterizar porque la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 75, preferiblemente 80% en condiciones in-vitro a pH 5,5 durante 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP.

Sales del ácido alginico

Las sales del ácido alginico se pueden seleccionar de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de magnesio, alginato de litio o alginato de amonio o cualesquiera mezclas de los mismos.

30 Viscosidad

Las sales de ácido alginico pueden tener una viscosidad de 30 a 720, preferiblemente de 40 a 450, preferiblemente 40 a 400 o, preferiblemente, 50 a 300 centipoises (cp) de una disolución acuosa al 1% (peso/peso).

La metodología de determinar la viscosidad de una disolución polimérica, por ejemplo una disolución de una sal de ácido alginico, es bien conocida por la persona experta. La viscosidad se determina preferentemente de acuerdo con la Farmacopea Europea 7ª edición, capítulo general 2, métodos de análisis, 2.2.8 y 2.2.10, página 27 y siguientes. La prueba se realiza utilizando un viscosímetro de husillo.

35

La viscosidad de una disolución de alginato al 1% se puede determinar mediante la adición de 3 g de producto a 250 ml de agua destilada en un vaso de precipitados mientras se agita a 800 rpm utilizando un agitador de varilla. Después se añadieron 47 ml adicionales de agua con aclarado de las paredes del vaso de precipitados. Después de agitar durante 2 horas y conseguir una disolución completa, la viscosidad se mide utilizando un modelo LV del viscosímetro Brookfield a 25°C (77°F) a 60 rpm con husillo del nº 2 para muestras con una viscosidad de más de 100 cP y a 60 rpm con husillo del nº 1 para muestras con viscosidad inferior a 100 cP. Puesto que el peso de agua es casi exactamente 1 g/ml, incluso a 25°C "peso/peso" se considera como igual o idéntica a "peso/volumen" en el sentido de la invención. Diferencias marginales teóricamente posibles se consideran insignificantes.

40

Adición de otros polímeros a la capa de revestimiento gastrorresistente

5 La composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender, además, uno o más polímeros o copolímeros diferentes de una o más sales de ácido algínico y diferentes de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos. Por ejemplo, pueden estar comprendidos o contenidos uno o más polímeros o copolímeros insolubles en agua, siempre y cuando las propiedades de la composición farmacéutica o nutracéutica según se describe en esta memoria no se vena influenciadas negativamente.

El uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos pueden contener preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente no más de 2% en peso, más preferiblemente no más de 1 ó 0,05 a 1% en peso, de residuos monoméricos con grupos laterales aniónicos.

10 El uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos pueden contener preferiblemente menos de 12% en peso, preferiblemente no más de 10% en peso, más preferiblemente no más de 5% en peso, de residuos monoméricos con grupos laterales catiónicos.

15 Habitualmente, la capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa puede comprender o contener menos de 10, menos de 5, menos de 2, menos de 1% en peso de polímeros o copolímeros insolubles en agua, calculada ya sea en base al contenido de una o más sales del ácido algínico en la capa de revestimiento interna o, respectivamente, en base al contenido de los uno o más polímeros o copolímeros con grupos laterales aniónicos en la capa de revestimiento externa. Por lo general, se prefiere que la capa de revestimiento interna o la capa de revestimiento externa de la composición farmacéutica o nutracéutica no comprenda o contenga polímeros o copolímeros adicionales, lo más preferiblemente ningún polímero o copolímero insoluble en agua.

20 Polímeros insolubles en agua

25 Polímeros insolubles en agua en el sentido de la invención son polímeros o copolímeros que no se disuelven en agua o que solamente son expandibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1 - 14. Los polímeros insolubles en agua pueden ser al mismo tiempo polímeros que contienen no más de o del 5% de residuos de monómeros con grupos laterales aniónicos o menos de 12% de grupos laterales catiónicos tales como, por ejemplo, polímeros EUDRAGIT® NE/NM o EUDRAGIT® RL/RS.

Otros tipos de polímeros insolubles en agua en el sentido de la invención pueden ser copolímeros de vinilo como poli(acetato de vinilo), incluyendo derivados de poli(acetato de vinilo). El poli(acetato de vinilo) puede estar presente en forma de una dispersión. Un ejemplo es el tipo Kollicoat® SR 30 D (BASF), dispersión de poli(acetato de vinilo), estabilizada con povidona y laurilsulfato de Na.

30 Los polímeros insolubles en agua pueden pertenecer preferiblemente al grupo de copolímeros de (met)acrilato.

Polímeros de tipo EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® NM 30D

35 La capa de revestimiento gastrorresistente puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto por unidades polimerizadas en los radicales libres de más de 95% en peso, en particular, en un grado de al menos 98% en peso, preferiblemente en un grado de al menos 99% en peso, en particular en un grado de al menos 99% en peso, más preferiblemente en un grado de 100% en peso, de monómeros de (met)acrilato con radicales neutros, especialmente radicales alquilo C₁ a C₄. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expandibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1 - 14.

40 Monómeros de (met)acrilato adecuados con radicales neutros son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo. Se da preferencia a metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

Monómeros de metacrilato con radicales aniónicos, por ejemplo ácido acrílico y/o ácido metacrílico, pueden estar presentes en pequeñas cantidades de menos de 5% en peso, preferiblemente no más de 2% en peso, más preferiblemente no más de 1 ó 0,05 a 1% en peso.

Ejemplos adecuados son copolímeros de (met)acrilato neutros o virtualmente neutros compuestos de 20 a 40% en peso de acrilato de etilo, 60 a 80% en peso de metacrilato de metilo y 0 a menos de 5% en peso, preferiblemente 0 a 2 ó 0,05 a 1% en peso de ácido metacrílico o cualquier ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE 30D o EUDRAGIT® NM 30D).

- 5 EUDRAGIT® NE 30D y EUDRAGIT® NM 30D son dispersiones que contienen 30% en peso de copolímeros constituidos por unidades polimerizadas en los radicales libres de 30% en peso de acrilato de etilo y 70% en peso de metacrilato de metilo.

10 Se da preferencia a copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutros que, de acuerdo con el documento WO 01/68767, han sido preparados como dispersiones utilizando 1 - 10% en peso de un emulsionante no iónico que tiene un valor de HLB de 15,2 a 17,3. Este último ofrece la ventaja de que no hay ninguna separación de fases con formación de estructuras cristalinas por parte del emulsionante (tipo EUDRAGIT® NM 30D).

15 De acuerdo con el documento EP 1 571 164 A2, copolímeros de (met)acrilato correspondientes, virtualmente neutros con pequeñas proporciones de 0,05 a 1% en peso de ácidos carboxílicos C3-C8 monoolefinicamente insaturados pueden, sin embargo, también prepararse por polimerización en emulsión en presencia de cantidades comparativamente pequeñas de emulsionantes aniónicos, por ejemplo de 0,001 a 1% en peso.

Polímeros de tipo EUDRAGIT® RL/RS

20 La capa de revestimiento gastrorresistente puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas en los radicales libres de 85 a 98% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados en los radicales libres y de 15 a 2 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo. Estos tipos de polímeros no se disuelven en agua o solamente son expandibles en agua a lo largo de todo el intervalo de pH 1 - 14.

Polímeros celulósicos

25 Polímeros adecuados también pueden pertenecer al grupo de los polímeros celulósicos, preferiblemente al grupo de las celulosas solubles en agua. El polímero celulósico es preferiblemente una celulosa soluble en agua. Un polímero celulósico adecuado es hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC).

Ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico

Nutracéuticos

30 La invención es preferiblemente útil para formas de dosificación nutracéuticas. Los nutracéuticos se pueden definir como extractos de alimentos que se afirma que tienen efectos médicos sobre la salud humana. El nutracéutico está habitualmente contenido en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos de nutracéuticos son resveratrol de productos de la uva como un antioxidante, productos de fibra dietéticas solubles tales como cáscara de semilla de psyllium para reducir la hipercolesterolemia, brócoli (sulfano) como un conservante contra el cáncer y la soja o el trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutracéuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de la semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas.

35 A veces, el término nutracéuticos se utiliza como sinónimo de nutracéuticos.

40 La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico. El ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico puede ser un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico que puede ser inactivado bajo la influencia de los fluidos gástricos a pH 1,2 o un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico que puede irritar la mucosa del estómago cuando es liberado en el estómago.

Ingredientes activos farmacéuticos

La invención también es preferiblemente útil para formas de dosificación farmacéuticas con revestimiento entérico.

Clases terapéuticas y químicas de fármacos utilizadas en formas de dosificación farmacéuticas con revestimiento entérico son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o agentes anti-infecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, betabloqueantes, derivados de bencimidazol, beta-bloqueantes, fármacos cardiovasculares, productos quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, p. ej., inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o sólidos, oligonucleótidos, proteínas de hormonas peptídicas, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, inhibidores de la bomba de protones, sales (metálicas), p. ej., aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos de urología, vacunas.

Ejemplos de fármacos, que son lábiles frente a los ácidos, irritantes o que necesitan una liberación controlada, pueden ser: Acamprosat, escina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-aminosalicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta caroteno, bicatulamid bisacodilo, bromelaina, bromelaina, budesonida, calcitonina, carbamacipina, carboplatino, cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorzepato, cromalina, 1-deaminocisteina-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dextansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos digitálicos, dihidroestreptomina, dimeticona, divalproex, drospirona, duloxetina, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite de ajo, glucagón, factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona del crecimiento humana (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleucina, Intron A, ketoprofeno, lansoprazol, leuprolidacetato lipasa, ácido lipoico, litio, cinina, memantina, mesalazina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantoína, novobiocina, olsalazina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroidea, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, preglumetacina progabida, pro-somatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, reboxetina, rutósido, somatostatina estreptomina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, zinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos, o cualquier tipo de mezclas o combinaciones de los mismos.

Composición farmacéutica o nutracéutica

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria puede ser un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos, o una cápsula revestida llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos.

La expresión comprimido revestido incluye comprimidos que contienen nódulos o tabletas comprimidas y es bien conocida para una persona experta. Un comprimido de este tipo puede tener un tamaño de alrededor de 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen gránulos ingrediente activo se comprimen en el mismo junto con excipientes de unión para dar la forma de comprimidos bien conocida. Después de la ingestión oral y del contacto con el fluido corporal, la forma de comprimido se rompe y los nódulos se liberan. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis única para la ingestión con las ventajas de las formas múltiples, por ejemplo la exactitud de dosificación.

La expresión mini-comprimido revestido es bien conocido por la persona experta. Un mini-comprimido es más pequeño que el comprimido tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. El mini-comprimido es, al igual que un nódulo, una forma de dosificación individual a utilizar en múltiples dosis. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, los mini-comprimidos tienen habitualmente la ventaja de tener más superficies regulares que pueden recubrirse con más precisión y más uniformemente. Los mini-comprimidos pueden proporcionarse encerrados en cápsulas, tales como cápsulas de gelatina. Tales cápsulas se rompen después de la ingestión oral y contactan con los fluidos gástricos o intestinales y se liberan los mini-comprimidos. Otra aplicación de mini-comprimidos es el ajuste preciso individual de la dosis de ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir un número definido de mini-comprimidos que coincide directamente con la gravedad de la enfermedad a curar, pero también con su peso corporal individual. Un mini-comprimido es diferente de tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó anteriormente.

El término bolsita es bien conocido por la persona experta. Se refiere a un pequeño envase sellado que contiene el ingrediente activo a menudo en forma de líquido que contiene nódulos o también en forma de nódulo seco o de polvo. La bolsita en sí está sólo la forma del envase y no está destinada a ser ingerida. El contenido de la bolsita se puede disolver en agua, o como una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se ingiere en una situación en donde no hay agua disponible. La bolsita es una forma de dosificación alternativa a comprimidos, mini-comprimidos o cápsulas.

Los nódulos revestidos se pueden llenar en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina o HPMC. Una cápsula que contiene nódulos también se puede revestir con la capa de revestimiento entérico de acuerdo con la invención.

5 La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente está presente preferiblemente en forma de una disolución, suspensión o dispersión de revestimiento acuosa. El contenido de peso en seco de la disolución, suspensión o dispersión puede estar en el intervalo de 10 a 50, preferiblemente 15 a 35%.

Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables

10 La composición farmacéutica o nutracéutica puede comprender excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables, seleccionados del grupo de los antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes de deslizamiento, agentes fomentadores de la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, diferentes de las sales de ácido algínico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o polímeros celulósicos, agentes formadores de poros o estabilizantes, o combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden estar comprendidos en el núcleo y/o en la capa de revestimiento interna y/o en la capa de revestimiento externa.

15 La capa de revestimiento interna y/o de revestimiento externa comprende hasta 60, hasta 50, hasta 40% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.

20 Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo de los antioxidantes, abrillantadores, agentes de unión, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, agentes de deslizamiento, agentes fomentadores de la penetración, polímeros (diferentes de las sales de ácido algínico y diferentes de los polímeros o copolímeros que comprende grupos laterales aniónicos; polímeros de excipientes pueden ser, por ejemplo, disgregantes tales como polivinilpirrolidona reticulada), pigmentos, plastificantes, agentes formadores de poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.

Procedimiento para producir una forma farmacéutica o nutracéutica

25 Un procedimiento adecuado para producir la composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe aquí puede ser formando el núcleo que comprende el ingrediente activo por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación en húmedo o en seco, por granulación directa o por unión de polvos sobre perlas exentas de ingrediente activo o núcleos neutros o partículas con contenido en ingrediente activo y mediante la aplicación de la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa en forma de dispersiones acuosas o disoluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluidizado.

30 Capa Superior y Sub-Capas

La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria se puede revestir adicionalmente con una sub-capa o una capa superior, o con ambas.

35 Una sub-capa puede estar situada entre el núcleo y la capa de revestimiento interna. Una sub-capa puede tener la función de separar sustancias del núcleo de sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La sub-capa no tiene esencialmente influencia alguna sobre las características de liberación de ingrediente activo. Una sub-capa es de preferencia esencialmente soluble en agua, por ejemplo puede consistir en sustancias tales como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC) como un formador de película. El espesor medio de la sub-capa es muy delgado, por ejemplo, no más de 15 μm , preferiblemente no más de 10 μm .

40 Una capa superior puede estar situada en la parte superior de la capa de revestimiento exterior. Una capa superior también es, de preferencia, esencialmente soluble en agua. Una capa superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de las influencias ambientales, por ejemplo de la humedad durante el almacenamiento. La capa superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo un polímero soluble en agua tal como un polisacárido o HPMC, o un compuesto de azúcar tal como sacarosa. La capa superior puede contener, además, excipientes farmacéuticos o nutracéuticos tales como pigmentos o agentes de deslizamiento en altas cantidades. La capa superior no tiene esencialmente influencia alguna sobre las características de liberación.

45

Las expresiones sub-capa y capa superior son bien conocidas por la persona experta en la técnica.

Nódulo / Gránulo / Comprimido / Mini-comprimido / Bolsita / Cápsula

5 La composición farmacéutica o nutracéutica puede ser un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula, llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos, o una cápsula revestida.

10 Los nódulos o gránulos se pueden usar como núcleos o en tabletas comprimidas. Como una estimación aproximada, los nódulos pueden tener un tamaño en el intervalo de 50 a 1000 µm (diámetro medio), mientras que los comprimidos revestidos pueden tener un tamaño en el intervalo de por encima de 1000 µm hasta 25 mm (diámetro o longitud). Como regla general se puede decir que cuanto menor sea el tamaño de los núcleos de los nódulos, mayor será la ganancia en peso necesaria del revestimiento de los nódulos. Esto es debido a la superficie específica comparativamente mayor de los nódulos en comparación con los comprimidos.

15 La expresión comprimido o tableta comprimida que contiene nódulos es bien conocida para una persona experta. Un comprimido de este tipo puede tener un tamaño de alrededor de 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, pluralidades definidas de pequeños nódulos que contienen ingrediente activo se comprimen en el mismo junto con excipientes de unión para dar la forma de comprimidos bien conocida. Después de la ingestión oral y del contacto con el fluido corporal, la forma de comprimido se rompe y se liberan los gránulos. La tableta comprimida combina la ventaja de la forma de dosis única para la ingestión con las ventajas de las formas múltiples, por ejemplo la exactitud de dosificación. En los revestimientos de comprimidos cantidades comparativamente bajas de excipientes, preferiblemente talco, pero también otros excipientes, se puede utilizar en contraste con los nódulos.

20 El término mini-comprimido es bien conocido por la persona experta. Un mini-comprimido es más pequeño que el comprimido tradicional y puede tener un tamaño de alrededor de 1 a 4 mm. El mini-comprimido es, al igual que un nódulo, una forma de dosificación única a utilizar en múltiples dosis. En comparación con los nódulos, que pueden ser del mismo tamaño, los mini-comprimidos tienen habitualmente la ventaja de tener más superficies regulares que pueden revestirse con más precisión y más uniformemente. Mini-comprimidos pueden proporcionarse encerrados en cápsulas tales como cápsulas de gelatina. Tales cápsulas se rompen después de la ingestión oral y contactan con los fluidos gástricos o intestinales y se liberan los mini-comprimidos. Otra aplicación de los mini-comprimidos es el ajuste preciso individual de la dosis de ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir un número definido de mini-comprimidos que coincide directamente con la gravedad de la enfermedad a curar, pero también con su peso corporal individual. Un mini-comprimido es diferente de una tableta comprimida que contiene nódulos tal como se comentó anteriormente.

35 El término bolsita es bien conocido por la persona experta. Se refiere a un pequeño envase sellado que contiene el ingrediente activo a menudo en forma líquida que contiene nódulos o también en forma de nódulo seco o de polvo. La bolsita en sí es sólo la forma de envase y no está destinada a ser ingerido. El contenido de la bolsita se puede disolver en agua o, como una característica ventajosa, puede ser empapada o ingerida directamente sin más líquido. Esto último es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma de dosificación se ha de ingerir en una situación en la que no hay agua disponible. La bolsita es una forma de dosificación alternativa a comprimidos, mini-comprimidos o cápsulas.

40 El término cápsula es bien conocido por la persona experta. Una cápsula es, al igual que la bolsita, un recipiente para líquidos que contienen gránulos o también nódulos o polvos secos. Sin embargo, en contraste con la bolsita, la cápsula consiste en excipientes farmacéuticamente aceptables tales como gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa y está destinada a ser ingerida como un comprimido. Las cápsulas se rompen después de la ingestión oral y contactan con los fluidos gástricos o intestinales y se liberan las unidades múltiples contenidas. Las cápsulas para fines farmacéuticos están comercialmente disponibles en diferentes tamaños estandarizados.

Uso

45 La composición farmacéutica o nutracéutica tal como se describe en esta memoria se pueden utilizar como una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente con resistencia contra la influencia de etanol y con resistencia contra la influencia de iones calcio.

Ejemplos

Abreviaturas:

L30D-55 = EUDRAGIT® L30D-55

L100-55 = EUDRAGIT® L100-55

FS30D = EUDRAGIT® FS30D

5 NM30D = EUDRAGIT® NM30D

Cálculos:

Cantidad de Revestimiento de Polímero [%]: % en peso calculado en base al peso del núcleo

Relación Revestimiento Externo/Interno: % en peso de revestimiento externo de polímero dividido por % en peso de revestimiento interno de polímero multiplicado por 100. Niveles iguales dan 100.

10 Otros excipientes: % en peso calculado en base al peso del polímero

PREPARACIÓN DEL NÚCLEO

NÓDULOS DE CAFEÍNA

Estratificación del fármaco

15 **Núcleo utilizado** : semillas de placebo (tamaño 707-841 micras)
Cantidad tomada : 600,0 g

Fórmula:

Ingredientes	Fabricante	Contenido en sólidos (g)	Cant. lote (g)
Cafeína anhidra	Aarti Drugs	600	600
Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat 603)	Shin-Etsu	85,5	85,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	3	3
Agua			7917,75
Total		688,5	8606,25

Contenido total en sólidos : 8% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación del fármaco

- 20 1. La cafeína se hizo pasar a través del tamiz de 149 micras (100 #)
 2. La hidroxipropilmetil-celulosa se pesó con precisión y se disolvió en 7000 g de agua utilizando un agitador de varilla.
 3. La cafeína de la etapa 1 se añadió a la disolución de la etapa 2, bajo homogeneización.
 4. La homogeneización de la etapa 2 se continuó durante 60 minutos.
 25 5. Se lavó el homogeneizador con el agua restante y se añadió a la suspensión final.
 6. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
 7. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
 8. Después de completar la pulverización, los nódulos se secaron en un procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

30 **Equipos y parámetros de revestimiento en proceso:**

Parámetros de la máquina : GPCG 3.1

	Altura de la columna	: 20-30 mm
	Orificio de la boquilla	: 0,8 mm
	Modo de flujo de aire	: Automático
5	Temp. de entrada	: 62 - 66°C
	Temp. del Producto	: 38 - 43°C
	Presión de atomización	: 1,0-1,1 bares
	Tasa de pulverización	: 17-31 g/min
	Tubo de silicio DI	: 5 mm
10	Modo de agitación del filtro	: Asíncrono
	Agitación del filtro	: 5 s
	Pausa de agitación del filtro	: 50 s
	Flujo de aire	: 130 - 142 m ³ /h

Tasa de liberación de los nódulos no revestidos:

Liberación de fármaco de 96% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

15 **NÓDULOS DE SUCCINATO DE METOPROLOL**

Estratificación del fármaco

Núcleo utilizado :semillas de placebo (tamaño 707-841 micras)
Cantidad tomada : 600,0 g

Fórmula:

Ingredientes	Fabricante	Contenido en sólidos (g)	Cant. lote (g)
Succinato de metoprolol	Polydrug lab Pvt Ltd	600	600
Polivinilpirrolidona (Colidón 30)	BASF	120	120
Óxido de hierro amarillo	BASF	4,2	4,2
Agua			1679
Total		724,2	2403,2

20

Contenido total en sólidos : 30,13% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación del fármaco

1. La polivinilpirrolidona se pesó con precisión y se disolvió en 1200 g de agua utilizando un agitador de varilla.
- 25 2. Se añadió Aerosil a la disolución de la etapa 2 con agitación
3. Se añadió succinato de metoprolol a la suspensión de la etapa 1 y se continuó agitando durante 30 minutos.
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
- 30 6. Después de completar la pulverización, los nódulos se secaron en un procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

Equipos y parámetros de revestimiento en proceso:

	Parámetros de la máquina	: GPCG 3.1
35	Altura de la columna	: 20 mm
	Orificio de la boquilla	: 0,8 mm
	Modo de flujo de aire	: Automático

	Temp. de entrada	: 60 - 63°C
	Temp. del Producto	: 44 - 52°C
	Presión de atomización	: 1 -1,1 bares
	Tasa de pulverización	: 5-9,7 g/min
5	Tubo de silicio DI	: 5 mm
	Modo de agitación del filtro	: Asíncrono
	Agitación del filtro	: 5 s
	Pausa de agitación del filtro	: 150 s
	Flujo de aire	: 128 - 135 m ³ /h

10 **Tasa de liberación de los nódulos no revestidos:**

Liberación de fármaco de 94% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

NÓDULOS DE LANSOPRAZOL

1. Estratificación del fármaco

2. Revestimiento barrera

15 **Estratificación del fármaco**

Núcleo utilizado	: semillas de placebo (tamaño 600-710 micras)
Cantidad tomada	: 600,0 g

Fórmula:

Ingredientes	Fabricante	Contenido en sólidos (g)	Cant. lote (g)
Lansoprazol	Metrochem API Pvt Ltd	450	450
Sacarosa	M.B Sugars and Pharmaceuticals Ltd.	750	750
Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat 606)	Shin-Etsu	105	105
L-HPC LH 21	Shin-Etsu	195	195
Agua			3500
Total		1500	5000

Contenido total en sólidos : 30% p/p

20 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación del fármaco**

1. L-HPC LH21 se pesó con precisión y se suspendió en 200 g de agua utilizando un agitador de varilla y la agitación se continuó durante 20 minutos.
2. Hidroxipropilmetil-celulosa se disolvió en 1000 g de agua con agitación y se continuó la agitación durante 20 minutos y después se añadió a la suspensión de la etapa 1
- 25 3. Lansoprazol y sacarosa se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 5 minutos y después se añadieron a la suspensión de la etapa 1
4. Se añadió el agua restante a la etapa 1 y se continuó agitando durante 20 minutos.
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
- 30 7. Después de completar la pulverización, los nódulos se secaron en un procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

Equipos y parámetros de revestimiento en proceso:

	Parámetros de la máquina	: GPCG 3.1
	Altura de la columna	: 16-25 mm
	Orificio de la boquilla	: 0,8 mm
	Modo de flujo de aire	: Automático
5	Temp. de entrada	: 52 - 61°C
	Temp. del Producto	: 35 -44°C
	Presión de atomización	: 1,0 -1,3 bares
	Tasa de pulverización	: 3,5-24,8 g/min
	Tubo de silicio DI	: 4 mm
10	Modo de agitación del filtro	: Asíncrono
	Agitación del filtro	: 5 s
	Pausa de agitación del filtro	: 200 s
	Flujo de aire	: 75 - 135 m ³ /h

Tasa de liberación de los nódulos no revestidos:

15 Liberación de fármaco de 97% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

Revestimiento barrera

Núcleo utilizado :Nódulos de lansoprazol estratificados con fármaco
Cantidad tomada : 800,0 g

Fórmula: 20% de revestimiento en nódulos de 800 g

Ingredientes	Fabricante	Contenido en sólidos (g)	Cant. lote (g)
Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat 606)	Shin-Etsu	160	160
Carbonato de magnesio ligero	SCORA.S.A	320	320
Talco	Luzenac	32	32
Agua			2901,33
Total		512	3413,33

20 Contenido total en sólidos : 15% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación del fármaco

1. Hidroxipropilmetil-celulosa se disolvió en 1400 g de agua con agitación utilizando un agitador de varilla y se continuó la agitación durante 30 minutos
- 25 2. Talco y Carbonato de magnesio ligero se homogeneizaron en 1400 g durante 30 minutos y se añadieron a una disolución de la etapa 1
3. Se añadió el agua restante a la etapa 1 y se continuó agitando durante 20 minutos.
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
- 30 6. Después de completar la pulverización, los nódulos se secaron en un procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

Equipos y parámetros de revestimiento en proceso:

	Parámetros de la máquina	: GPCG 3.1
	Altura de la columna	: 17-23 mm
	Orificio de la boquilla	: 1,2 mm
35	Modo de flujo de aire	: Automático
	Temp. de entrada	: 58 - 65°C

- Temp. del Producto : 41 -44°C
 Presión de atomización : 1,0 -1,3 bares
 Tasa de pulverización : 3-17 g/min
 Tubo de silicio DI : 4 mm
 5 Modo de agitación del filtro : Asíncrono
 Agitación del filtro : 5 s
 Pausa de agitación del filtro : 300 s
 Flujo de aire : 110 - 135 m³/h

Resultados:

- 10 Liberación de fármaco de 96% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

**REPARACIÓN DEL NÚCLEO
 DE NÓDULOS DE HIDROCLORURO DE DULOXETINA**

Estratificación del fármaco

- 15 **Núcleo utilizado** : semillas de placebo (tamaño 707-841 micras)
Cantidad tomada : 350 g

Fórmula:

Ingredientes	Fabricante	Contenido en sólidos (g)	Cant. lote (g)
Duloxetina HCl	Aurbindo Pharma	200	200
Polyplasdone® XL-10	ISP	117	117
Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat 603)	Shin-Etsu	24	24
Agua			1276
Total		341	1617

Contenido total en sólidos : 21,08% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de estratificación del fármaco:

- 20 1. Hidroxipropilmetil-celulosa se disolvió en 795 g de agua utilizando un agitador de varilla.
 2. Se añadió Polyplasdone® XL-10 a la disolución de la etapa 1 y se continuó agitando durante 15 minutos.
 3. Duloxetina HCl se pesó con precisión y se añadió a la suspensión de la etapa I con agitación y se continuó agitando durante 15 minutos.
 25 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
 5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
 6. Después de completar la pulverización, los nódulos se secaron en un procesador de lecho fluido hasta que la LOD era menor que 2% p/p

Equipos y parámetros de revestimiento en proceso:

- 30 Parámetros de la máquina : GPCG 1.1
 Altura de la columna : 20-30 mm
 Orificio de la boquilla : 0,8 mm
 Modo de flujo de aire : Automático
 Temp. de entrada : 44 - 49°C
 35 Temp. del Producto : 29 - 38°C

- 5 Presión de atomización : 1 bar
 Tasa de pulverización : 5-16 g/min
 Tubo de silicio DI : 5 mm
 Modo de agitación del filtro : Asíncrono
 Agitación del filtro : 5 s
 Pausa de agitación del filtro : 50 s
 Flujo de aire : 52 - 64 CFM

Tasa de liberación de los nódulos no revestidos:

Liberación de fármaco de 89% obtenida después de 30 minutos en tampón de pH 6,8

10

MINI-COMPRIMIDOS DE CAFÉINA

Fórmula: 200.000 comprimidos

Granulación: Fórmula para 200000 comprimidos

Ingrediente	Fabricante	mg/comp..	Cantidad requerida para 200000 comprimidos
Cafeína	Aarti Drugs Ltd.	3,50	700
Avicel 101	FMC Biopolymer	1,50	300
Polivinilpirrolidona (Colidón 30)	BASF	1,50	300
Glicolato de Almidón Sódico	Roquette	0,12	24
Extragranular			
Avicel 200	FMC Biopolymer	0,25	50
Aerosil		0,06	12
Talco	Luznac	0,07	14
Estearato de magnesio	Ferro Corporation	0,03	6
Total		7,03	1406

Proceso de Granulación:

- 15 1. La cafeína se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #) y se pesó con precisión.
 2. Disolución de PVP K 30 se preparó disolviendo la cantidad pesada en 480 g de agua utilizando un agitador de varilla.
 3. SSG y Avicel 101 se pesaron y se mezclaron con la cafeína en mezclador planetario durante 10 minutos.
 4. La mezcla de la etapa 3 se granuló con una disolución de PVP K30 utilizando un mezclador planetario.
 20 5. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz de 1680 micras (12 #) y se tomaron para el secado.

Proceso de compresión:

- 25 1. Avicel 200, SSG y Aerosil se hicieron pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #) y se pesaron con precisión.
 2. Los gránulos se hicieron pasar a través de un tamiz de 595 (30 #) y se pesaron con precisión y se mezclaron con Avicel 200, SSG y Aerosil en una bolsa de polietileno durante 5 minutos.
 3. Estearato de Magnesio se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #) y se pesó con precisión.
 4. Talco y Estearato de Magnesio se añadieron a la mezcla de la etapa 2 y se mezclaron en una bolsa de polietileno durante 1 min.

5. La mezcla se comprimió en una máquina de compresión giratoria estación 16 utilizando punzones cóncavos estándares circulares de 2 mm

Parámetros del comprimido:

Nº Sr.	Ensayos	Valores
1.	Peso del comprimido (en mg)	6-8
2.	Dureza	30-40 Kg/cm ²
3.	Friabilidad (a 500 rpm)	Cero
4.	Grosor de los comprimidos	1,4-1,7 mm
5.	Tiempo de desintegración	1-2 minutos

5 **Tasa de liberación de los mini-comprimidos no revestidos:**

Liberación de fármaco de 89% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE CAFEÍNA

Fórmula para 5000 comprimidos

Ingrediente	Fabricante	mg/comp.	Cantidad requerida para 5000 comprimidos
Cafeína	Aarti Drugs Ltd.	200	1000
Avicel 101	FMC Biopolymer	84	420
Avicel 200	FMC Biopolymer	84	420
PVPK 30	BASF	14	70
Glicolato de Almidón Sódico	Roquette	8	40
Aerosil	Evonik Industries	4	20
Talco	Luznac	6	30
Estearato de magnesio	Ferro Corporation	2	10
		402	2010

10 **Proceso para la preparación de comprimidos:**

1. Todos los ingredientes se tamizaron a través de tamiz de malla 40 (425 micras) y se pesaron con precisión.
2. La cafeína, Avicel[®] 101, Avicel[®] 200, glicolato de almidón sódico y PVP K 30 se mezclaron en una mezcladora cónica durante 3 minutos
3. Talco y aerosol se tamizaron juntos a través de tamiz de malla 60 (250 micras) y se mezclaron con mezcla de la etapa 2 en una mezcladora cónica durante 2 minutos.
4. Se añadió Aerosil a la mezcla de la etapa 2 y se mezcló durante 2 minutos en una mezcladora cónica
5. La pérdida tras el secado de la mezcla se comprobó en un equilibrio de la humedad. (Si LOD era de más de 2% p/p entonces la mezcla se secó en un secador de bandejas a 40°C hasta que la LOD era inferior a 2% p/p)
6. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla 80 (177 micras) y se mezcló con la mezcla de la etapa 2 y se lubricó con estearato de magnesio en una mezcladora cónica durante 2 minutos.
7. La mezcla se comprimió en una máquina de compresión giratoria estación 16 utilizando punzones cóncavos estándares circulares de 11 mm

Parámetros del comprimido:

Nº Sr.	Ensayos	Valores
1.	Peso del comprimido (en mg)	400 ± 5%
2.	Dureza	7-9 Kg/cm ²
3.	Friabilidad (a 500 rpm)	< 1%
4.	Grosor de los comprimidos	4,69 ± 0,1mm
5.	Tiempo de desintegración	< 1 minuto

Resultados:

Liberación de fármaco de 81% obtenida después de 10 minutos en tampón de pH 6,8

PROCESO DE REVESTIMIENTO

5 **ÁCIDO ALGÍNICO Y SALES UTILIZADAS EN LOS EJEMPLOS**

Nombre Comercial	Suministrador	Viscosidad Especificación	Viscosidad Calculada para una disolución comparativa al 1%
Alginato sódico			
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	100-300 cP para una disolución al 2% p/p	50-150 cP para una disolución al 1% p/p
Alginato potásico			
PROTANAL® KF 200 FTS	FMC Biopolymers	200-400 cP para una disolución al 1% p/p	200-400 cP para una disolución al 1% p/p
Alginato de amonio			
ALGIN® NH-LV	KIMICA CORPORATION	250-550 cP para una disolución al 1% p/p	250-550 cP para una disolución al 1% p/p

METODOLOGÍA ANALÍTICA

1. **Nódulos de Cafeína**

10 **A) Condiciones de Disolución**

1) Parámetros de Disolución

Aparato	:	USP Tipo II
Medio de Disolución	:	medio en fase ácida durante 2 h, seguido de medio en fase tampón (1 h)
Volumen de Medio	:	750 mL para la fase ácida, 1000 mL para la fase tampón
15 Velocidad	:	50 rpm
Temperatura	:	37°C ± 0,5°C
Retirada de volumen	:	10 ml
Punto de muestreo	:	Fase ácida - 2 horas, fase tampón - 45 minutos

2) Medios de Disolución

- 20 I. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8
 II. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón acetato pH 5,5
 III. Medio en fase ácida – HCl alcohólico 0,1 N (5%, 10%, 20%, 40%); medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8
 IV. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N con Ca; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8 con Ca

V. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N con Ca; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8

3) Composición de los medios de disolución

1) Tampón pH 6,8-

5 19,01 g de Fosfato Trisódico se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A esto se añadieron 500 mL de agua y 6,37 mL de ácido clorhídrico conc. y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a $6,8 \pm 0,05$ utilizando NaOH 2 N o HCl 2N.

2) Tampón pH 5.5-

10 5,99 g de acetato de sodio trihidrato se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A esto se añadió agua y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a $5,5 \pm 0,05$ utilizando ácido acético glacial.

3) Tampones con calcio-

0,185 g de cloruro de calcio dihidrato se pesaron y se mezclaron con disoluciones de tampón de 1 litro.

4) Proceso de Disolución:

15 Fase ácida: Nódulos de cafeína pesados con precisión fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

20 Fase Tampón: Los nódulos después de la fase ácida se transfirieron a medio de la fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de $0,45 \mu\text{m}$, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

B) Condiciones Cromatográficas

25 Columna : Columna Agilent Zorbax Eclipse XDB C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente
 Fase móvil : Agua:acetonitrilo: (80:20)
 Longitud de onda : 273 nm
 Temperatura de la columna : 25°C
 Volumen de inyección : 10 μL
 Caudal : 1 mL/minuto
 Tiempo de ejecución : 5 minutos

C) Criterios de aceptación

30 Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas
 Fase tampón : liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

2. Mini-comprimidos de Cafeína

A) Condiciones de Disolución

35 **1) Parámetros de Disolución**

Aparato : USP Tipo I
 Medio de Disolución : medio en fase ácida durante 2 h, seguido de medio en fase tampón (1 h)
 Volumen de Medio : 750 mL para la fase ácida, 1000 mL para la fase tampón
 Velocidad : 100 rpm
 40 Temperatura : 37°C \pm 0,5°C
 Retirada de volumen : 10 ml
 Punto de muestreo : Fase ácida - 2 horas, fase tampón - 45 minutos

2) Medios de Disolución

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

45 **3) Composición de los medios de disolución**

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

4) Proceso de Disolución:

5 Fase ácida: Mini-comprimidos de cafeína pesados con precisión fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

10 Fase Tampón: Los mini-comprimidos después de la fase ácida se transfirieron a medio de la fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

B) Condiciones Cromatográficas

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

C) Criterios de aceptación

15 Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas
 Fase tampón : liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

3. Cápsulas de Cafeína

A) Condiciones de Disolución

1) Parámetros de Disolución

20 Aparato : USP Tipo I
 Medio de Disolución : medio en fase ácida durante 2 h, seguido de medio en fase tampón (1 h)
 Volumen de Medio : 750 mL para la fase ácida, 1000 mL para la fase tampón
 Velocidad : 100 rpm
 Temperatura : 37°C ± 0,5°C
 25 Retirada de volumen : 10 ml
 Punto de muestreo : Fase ácida - 2 horas, fase tampón - 45 minutos

2) Medios de Disolución

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

3) Composición de los medios de disolución

30 Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

4) Proceso de Disolución:

Fase ácida: Cápsulas de cafeína pesadas con precisión fueron transferidas a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

35 Fase Tampón: Las cápsulas después de la fase ácida se transfirieron a medio de la fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

B) Condiciones Cromatográficas

40 Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

C) Criterios de aceptación

Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas
 Fase tampón : liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

4. Comprimidos de Cafeína**A) Condiciones de Disolución****1) Parámetros de Disolución**

	Aparato	:	USP Tipo II
5	Medio de Disolución	:	medio en fase ácida durante 2 h, seguido de medio en fase tampón (1 h)
	Volumen de Medio	:	750 mL para la fase ácida, 1000 mL para la fase tampón
	Velocidad	:	50 rpm
	Temperatura	:	37°C ± 0,5°C
	Retirada de volumen	:	10 ml
10	Punto de muestreo	:	Fase ácida - 2 horas, fase tampón - 45 minutos

2) Medios de Disolución

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

3) Composición de los medios de disolución

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

15 4) Proceso de Disolución:

Fase ácida: Comprimidos de cafeína pesados con precisión fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

20 Fase Tampón: Los comprimidos después de la fase ácida se transfirieron a medio de la fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

25 B) Condiciones Cromatográficas

Como se menciona en los nódulos de Cafeína.

C) Criterios de aceptación

	Fase ácida	:	liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas
	Fase tampón	:	liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

30 5. Nódulos de Lansoprazol**A) Condiciones de Disolución****1) Parámetros de Disolución****a) Fase Ácida**

	Aparato	:	USP Tipo II
35	Medio de Disolución	:	HCl 0,1N
	Volumen de Medio	:	500 ml
	Velocidad	:	75 rpm
	Temperatura	:	37°C ± 0,5°C
	Retirada de volumen	:	25 ml
40	Tiempo	:	60 minutos
	Longitud de onda de Detección	:	306 nm

b) Fase Tampón

	Aparato	:	USP Tipo II
	Medio de Disolución	:	Medio en fase tampón pH 6,8 (remitirse a la nota de más adelante)
45	Volumen de Medio	:	900 ml
	Velocidad	:	75 rpm
	Temperatura	:	37°C ± 0,5°C

Retirada de volumen : 10 ml
 Tiempo : 60 minutos
 Longitud de onda de Detección : Diferencia entre absorbancia a 286 nm y 650 nm

Medio de fase de tampón:

- 5 El medio de fase tampón es una mezcla de medio de fase ácida (475 mL) y tampón fosfato concentrado (425 mL) con pH ajustado a 6,8.

2) Medios de Disolución

- I. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón pH 6,8
 10 II. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón pH 5,5
 III. Medio en fase ácida – HCl alcohólico 0,1 N (5%, 10%, 20%, 40%)

3) Composición de los medios de disolución

- 1) Preparación de concentrado de tampón de fosfato -

Con precisión pesaron 16,3 g de fosfato de sodio monobásico, 7,05 g de hidróxido de sodio, 3,0 g de dodecilsulfato de sodio y se disolvieron en agua y el volumen se completó hasta un litro y se mezclaron bien.

- 15 2) Tampón pH 6,8-
 Medio de fase tampón se preparó mezclando 475 mL de HCl 0,1 N y 425 mL de concentrado de tampón fosfato, el pH se ajustó a 6,8.

- 3) Tampón pH 5,5-
 20 Medio de fase tampón se preparó mezclando 475 mL de HCl 0,1 N y 425 mL de concentrado de tampón fosfato, el pH se ajustó a 5,5 con ácido ortofosfórico.

4) Proceso de Disolución:

- Fase ácida: Nódulos de lansoprazol pesados con precisión (equivalentes a 30 mg) fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 1 hora se separaron 25 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.
 25

- Fase Tampón: 425 mL de concentrado tampón fosfato se añadieron al medio de fase ácida (Fase Tampón- Esto proporcionará un total de 900 mL de medio pH 6,8). El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior. Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.
 30

En caso de disolución con Tampón pH 5,5, los nódulos se transfirieron después de la fase ácida a 900 mL de disolución tampón pH 5,5.

C) Criterios de aceptación

- 35 Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 1 hora
 Fase tampón : liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

6. Nódulos de Duloxetine

A) Condiciones de Disolución

1) Parámetros de Disolución

- 40 Aparato : USP Tipo I
 Medio de Disolución : Medio de fase ácida durante 2 h, seguido de medio de fase tampón (1 h)
 Volumen de Medio : 1000 mL para fase ácida, 1000 mL para fase tampón
 Velocidad : 100 rpm

Temperatura	:	37°C ± 0,5°C
Retirada de volumen	:	10 ml
Punto de muestreo	:	Fase ácida – 2 horas, fase tampón - 90 minutos

2) Medios de Disolución

- 5 I. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8
 II. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón Acetato pH 5,5
 III. Medio en fase ácida – HCl alcohólico 0,1 N (5%, 10%, 20%, 40%)

3) Composición de los medios de disolución

- 1) Tampón pH 6,8-
 10 19,01 g de Fosfato Trisódico se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A ello se añadieron 500 mL de agua y 6,37 mL de ácido clorhídrico conc. y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a 6,8 ± 0,05 utilizando NaOH 2N o HCl 2N.

- 2) Tampón pH 5,5-
 15 5,99 g de acetato de sodio trihidrato se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A esto se añadió agua y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a 5,5 ± 0,05 utilizando ácido acético glacial.

4) Proceso de Disolución:

- 20 Fase ácida: Nódulos de duloxetina pesados con precisión fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 horas se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

Fase Tampón: Los nódulos después de la fase ácida se transfirieron a medio de fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 µm, descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

B) Condiciones Cromatográficas

- 25 Columna : Columna Agilent Zorbax Eclipse XDB C8, 150 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente
 Fase móvil : Tampón:acetonitrilo: (60:40)
 Longitud de onda : 230 nm
 Temp. de la columna : 25°C
 30 Volumen de inyección : 10 µL
 Caudal : 1 mL/minuto

Preparación de Tampón para la Fase Móvil:

1,36 gramos de dihidrógeno-fosfato de potasio se disolvieron en 1000 ml de agua y se filtraron a través de un filtro de membrana de nilón de 0.45 µm.

C) Criterios de aceptación

- 35 Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas
 Fase tampón : liberación del fármaco de más de 60% en el espacio de 90 minutos en tampón 6,8

7. Nódulos de Succinato de Metoprolol

A) Condiciones de Disolución

1) Parámetros de Disolución

- 45 Aparato : USP Tipo II
 Medio de Disolución : Medio de fase ácida durante 2 h, seguido de medio de fase tampón (1 h)
 Volumen de Medio : 750 mL para fase ácida, 1000 mL para fase tampón
 Velocidad : 50 rpm
 Temperatura : 37°C ± 0,5°C
 Retirada de volumen : 10 ml
 Punto de muestreo : Fase ácida – 2 horas, fase tampón - 45 minutos

2) Medios de Disolución

VI. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8

VII. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N; medio en fase tampón - tampón Acetato pH 5,5

VIII. Medio en fase ácida – HCl etanólico 0,1 N (5%, 10%, 20%, 40%); medio en fase tampón – tampón PO4 pH 6,8

5 IX. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N con Ca; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8 con Ca

X. Medio en fase ácida – HCl 0,1 N con Ca; medio en fase tampón - tampón PO4 pH 6,8

3) Composición de los medios de disolución

1) Tampón pH 6,8-

10 19,01 g de Fosfato Trisódico se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A ello se añadieron 500 mL de agua y 6,37 mL de ácido clorhídrico conc. y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a $6,8 \pm 0,05$ utilizando NaOH 2N o HCl 2N.

2) Tampón pH 5,5-

15 5,99 g de acetato de sodio trihidrato se pesaron y se transfirieron a un vaso de precipitados de 1 litro. A esto se añadió agua y el volumen se completó hasta 1000 mL con agua. El pH se ajustó a $5,5 \pm 0,05$ utilizando ácido acético glacial.

3) Tampones con calcio-

0,185 g de cloruro de calcio di-hidrato se pesaron y mezclaron con 1 litro de disoluciones tampón.

4) Proceso de Disolución:

20 Fase ácida: Nódulos de metoprolol pesados con precisión fueron transferidos a seis frascos de disolución diferentes y luego se realizó el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (Fase Ácida). Después de 2 h se separaron 10 mL de una parte alícuota y se analizaron como disolución de muestra de la fase ácida.

25 Fase Tampón: Los nódulos después de la fase ácida se transfirieron a medio de fase tampón pH 6,8. El ensayo de disolución se continuó según los parámetros dados en el método anterior (Fase Tampón). Las partes alícuotas de cada uno de los intervalos se filtraron a través de un filtro de jeringa con membrana de nilón de 0,45 μm , descartando los primeros pocos mL del filtrado y se analizaron como disolución de muestra de fase tampón.

B) Condiciones Cromatográficas

Columna : Columna Agilent Zorbax Eclipse XDB C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente

Fase móvil : Tampón:Acetonitrilo: (75:25)

Longitud de onda : 280 nm

30 Temp. de la columna : 30°C

Volumen de inyección : 20 μL

Caudal : 1 mL/minuto

Preparación de Tampón para la Fase Móvil:

35 9,0 gramos de dihidrógeno-fosfato de sodio se disolvieron en 1000 ml de agua y el pH de la disolución se ajustó a 3,0 con ácido ortofosfórico. El tampón se filtró a través de un filtro de membrana de nilón de 0.45 μm .

C) Criterios de aceptación

Fase ácida : liberación de fármaco de menos de 10% después de 2 horas

Fase tampón : liberación del fármaco de más de 75% en el espacio de 45 minutos en tampón 6,8

40 **NÓDULOS DE CAFÉINA**

Ejemplo 1C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para una disolución al 1% p/p) con Aerosil (10% en peso con relación a Alginato de Potasio)

Revestimiento de 30% de alginato de potasio

Fórmula para revestimiento polimérico al 30% p/p en nódulos de 600 g

45

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	180	180
Talco	Luzenac	270	270
Aerosil®	Evonik Industries	18	18
Agua Purificada		11232	
Total		11700	468

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

- 5 1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 2%.
2. Talco y Aerosil se homogeneizaron con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 10 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
Altura de la columna:	10-30 mm
15 Orificio de la boquilla:	0,8 mm
Modo agitación del filtro:	Asíncrono
Agitación del filtro:	10 s
Pausa agitación del filtro:	100 s
Modo de flujo de aire:	Automático
20 Flujo de aire:	120-180 m ³ /h
Presión de atomización:	1,0-1,5 bares
Temperatura de entrada:	46-72°C
Temperatura del producto:	32°C - 49°C
Tasa de pulverización:	5-17 g/min

Observación:

- 25 ■ Se observó una aglomeración de nódulos en tampón de pH 6,8.

Ejemplo 2C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para una disolución al 1% p/p) con Sipernate 160 PQ (15% en peso con relación a Alginato de Potasio)

Revestimiento de 30% de alginato de potasio

30 Fórmula para revestimiento polimérico al 30% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	180	180
Talco	Luzenac	360	360
Sipernate 160 PQ	Evonik Industries	27	27
Agua Purificada		13608	
Total		14175	567

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 2%.
- 5 2. Sipernate 160 PQ se dispersó en 500 g de agua utilizando un agitador de varilla y luego se añadió disolución de alginato de potasio.
3. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
4. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato de potasio y se continuó agitando durante otros 30 min.
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
- 10 6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
15	Altura de la columna:	10-25 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	10 s
	Pausa agitación del filtro:	100 s
20	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	160-175 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,3 bares
	Temperatura de entrada:	65-68°C
	Temperatura del producto:	41°C - 45°C
	Tasa de pulverización:	18-21 g/min

Observación:

- Se observó una aglomeración de nódulos en tampón de pH 6,8.

Ejemplo 3C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para una disolución al 1% p/p) con Hidroxipropilmetil-celulosa (10% en peso con relación a Alginato de Potasio)

Revestimiento de 15% de alginato de potasio

Fórmula para revestimiento polimérico al 15% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	90	90
Talco	Luzenac	180	180
Hidroxipropilmetil-celulosa)Pharmacoat 603)	Shin-Etsu	9	9
Agua Purificada		6696	
Total		6975	279

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p**Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

- 35 1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 2%.
2. Hidroxipropilmetil-celulosa se dispersó en 500 g de agua utilizando un agitador de varilla y luego se añadió disolución de alginato de potasio.
3. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- 40 4. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato de potasio y se continuó agitando durante otros 30 min.
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	15-25 mm
5	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	10 s
	Pausa agitación del filtro:	100 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
10	Flujo de aire:	150-170 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,0-1,4 bares
	Temperatura de entrada:	51 - 69°C
	Temperatura del producto:	37°C - 47°C
	Tasa de pulverización:	2-19 g/min

15 **Observación:**

▪ Se observó una aglomeración de nódulos en tampón de pH 6,8.

Ejemplo 4C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para una disolución al 1% p/p) con Crospovidona (25% en peso con relación a Alginato de Potasio)

Revestimiento de 30% de alginato de potasio

20 **Fórmula para revestimiento polimérico al 30% p/p en nódulos de 500 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	150	150
Crospovidona (Polyplasdone XL)	ISP technologies Inc.	37,5	37,5
Talco	Luzenac	300	300
Agua Purificada		11700	
Total		12187,5	487,5

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

- 25 1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 2%.
2. Talco y Polyplasdone XL se homogeneizaron con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato de la etapa 1 y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 30 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 300 micras (60 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	10-20 mm
35	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	10 s
	Pausa agitación del filtro:	100 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
40	Flujo de aire:	150-200 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,0-1,2 bares

Temperatura de entrada: 60 - 70°C
 Temperatura del producto: 46°C - 51°C
 Tasa de pulverización: 2-20 g/min

Observación:

- 5 ▪ Se observó una ligera formación de gel y una aglomeración de nódulos en tampón de pH 6,8.

Ejemplo 5C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para una disolución al 1% p/p) con Crospovidona (35% en peso con relación a Alginato de Potasio) y Polisorbato 80 (2% en peso con relación a Alginato de Potasio)

Revestimiento de 25% de alginato de potasio

10 **Fórmula para revestimiento polimérico al 25% p/p en nódulos de 600 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	150	150
Crospovidona (Polyplasdone XL)	Interantional Specialty Products.	52,5	52,5
Polisorbato 80	Merck KGaA	3	3
Talco	Luzenac	300	300
Agua Purificada		12132	
Total		12637,5	505,5

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

- 15 1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 2%.
2. Talco y Polyplasdone XL se homogeneizaron con la cantidad restante de agua (a la que previamente se había añadido Polisorbato 80) durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato de la etapa 1 y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 20 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 300 micras (60 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado: GPCG 3.1

25 Tubo de silicona: 5,0 mm diámetro interno

Altura de la columna: 10-15 mm

Orificio de la boquilla: 0,8 mm

Modo agitación del filtro: Asíncrono

Agitación del filtro: 10 s

Pausa agitación del filtro: 100 s

30 Modo de flujo de aire: Automático

Flujo de aire: 195-200 m³/h

Presión de atomización: 1,1 bares

Temperatura de entrada: 60 - 65°C

Temperatura del producto: 45°C - 50°C

35 Tasa de pulverización: 8-10 g/min

Observación:

- Se observó una ligera formación de gel y una aglomeración de nódulos en tampón de pH 6,8.

Ejemplo 6C (comparativo): Alginato de potasio pleno (100-300 cP para una disolución al 2% p/p) con Glicerina (15% en peso con relación a alginato de sodio)

Revestimiento de 70% de alginato de sodio pleno polimérico

Fórmula para revestimiento polimérico al 70% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	420	420
Talco	Luzenac	210	210
Glicerina	Merch KGaA	63	63
Agua Purificada		16632	
Total		17325	693

5

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Parámetro de curado: Fluidización durante 2 h a 60°C

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
2. Talco y color se homogeneizaron con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Se añadió glicerina a la suspensión de talco homogeneizada y la homogeneización se continuó durante 10 minutos.
4. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

10

15

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
20 Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
Altura de la columna:	10-20 mm
Orificio de la boquilla:	0,8 mm
Modo agitación del filtro:	Asíncrono
Agitación del filtro:	6 s
25 Pausa agitación del filtro:	120 s
Modo de flujo de aire:	Automático
Flujo de aire:	110-195 m ³ /h
Presión de atomización:	1,0-1,4 bares
30 Temperatura de entrada:	63 - 72°C
Temperatura del producto:	48°C - 51°C
Tasa de pulverización:	2-19 g/min

Ejemplo 7C (comparativo): Alginato de potasio pleno (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

Revestimiento de 180% de alginato de sodio pleno polimérico

Fórmula para revestimiento polimérico al 180% p/p en nódulos de 600 g

35

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
-------------	------------	-------------------	-----------------------

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	1080	1080
Talco	Luzenac	540	540
Agua Purificada		38880	
Total		40500	1620

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

- 5 1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
2. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 10 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
Altura de la columna:	20-40 mm
15 Orificio de la boquilla:	0,8 mm
Modo agitación del filtro:	Asíncrono
Agitación del filtro:	5 s
Pausa agitación del filtro:	120 s
Modo de flujo de aire:	Automático
20 Flujo de aire:	120-170 m ³ /h
Presión de atomización:	1,5-1,6 bares
Temperatura de entrada:	68 - 81°C
Temperatura del producto:	48°C - 57°C
Tasa de pulverización:	2-18 g/min

25 Ejemplo 8C (comparativo): EUDRAGIT®NM 30D:Alginato de Sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p) 1:3

Revestimiento de 100% de EUDRAGIT®NM 30D:alginato de sodio 1:3

Fórmula para revestimiento polimérico al 100% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	450	450
EUDRAGIT®NM 30D	Evonik Industries	500	150
Talco	Luzenac	300	300
Agua Purificada		21250	
Total		22500	900

30 Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
2. Talco y color se homogeneizaron con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
4. EUDRAGIT®NM 30D se añadió a disolución de alginato bajo agitación durante 10 minutos
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

10	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	20-40 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
15	Agitación del filtro:	5 s
	Pausa agitación del filtro:	120 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	105-160 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,4-1,6 bares
20	Temperatura de entrada:	70 - 78°C
	Temperatura del producto:	49°C - 57°C
	Tasa de pulverización:	2-14 g/min

Ejemplo 9C (comparativo): EUDRAGIT® L 30D 55:Alginato de Sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p):: 1:1,5

25 Revestimiento de 140% de EUDRAGIT® L30D 55:alginato de sodio: 1:1,5

Fórmula para revestimiento polimérico al 140% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	504	504
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	1119,88	336
Talco	Luzenac	420	420
Agua Purificada		29456,12	
Total		31500	1260

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
2. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
4. EUDRAGIT® L30D 55 se añadió a disolución de alginato bajo agitación durante 10 minutos
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

40	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	20-40 mm

	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	5 s
	Pausa agitación del filtro:	300 s
5	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	140-175 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,4-1,5 bares
	Temperatura de entrada:	68 - 73°C
	Temperatura del producto:	47°C - 52°C
10	Tasa de pulverización:	2-21 g/min

Ejemplo 10C (comparativo): EUDRAGIT® L 30D 55:Alginato de Sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p): 1:0,5

Revestimiento de 125% de EUDRAGIT® L30D 55:alginato de sodio: 1:0,5

Fórmula para revestimiento polimérico al 125% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	250	250
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	1666,67	500
Talco	Luzenac	375	375
Citrato de trietilo	Vertellius Specialities Inc.	25	25
Agua Purificada		26433,33	
Total		28750	1150

15

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
- 20 2. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 20 minutos.
3. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizada y la homogeneización se continuó durante 10 minutos.
4. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 25 5. EUDRAGIT® L30D 55 se añadió a disolución de alginato bajo agitación durante 10 minutos
6. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
7. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
30	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	20-40 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	5 s
35	Pausa agitación del filtro:	300 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	130-175 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,4 bares
	Temperatura de entrada:	66 - 73°C
40	Temperatura del producto:	44°C - 50°C

Tasa de pulverización: 2-21 g/min

Ejemplo 11C (comparativo): EUDRAGIT® L 30D 55 Pleno

Revestimiento de 20% de EUDRAGIT® L30D 55

Fórmula para revestimiento polimérico al 20% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	400	120
Talco	Luzenac	60	60
Citrato de trietilo	Vertellus Specialities Inc.	12	12
Agua Purificada		808	
Total		1280	192

5

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Talco y citrato de trietilo se homogeneizaron en agua durante 20 minutos.
2. Suspensión de talco y citrato de trietilo homogeneizada se añadió a la dispersión de EUDRAGIT® L30D 55 bajo agitación utilizando un agitador de varilla y se continuó agitando durante otros 10 min.
3. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
4. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

10

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

- Instrumento utilizado: GPCG 3.1
- 15 Tubo de silicona: 5,0 mm diámetro interno
- Altura de la columna: 20-40 mm
- Orificio de la boquilla: 0,8 mm
- Modo agitación del filtro: Asíncrono
- Agitación del filtro: 5 s
- 20 Pausa agitación del filtro: 100 s
- Modo de flujo de aire: Automático
- Flujo de aire: 120-150 m³/h
- Presión de atomización: 1,0-1,1 bares
- Temperatura de entrada: 45 - 49°C
- 25 Temperatura del producto: 31°C - 33°C
- Tasa de pulverización: 2-10 g/min

Ejemplo 12 C (Comparativo) Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

Revestimiento de alginato de sodio al 75%

Ejemplo 13 C (Comparativo) Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

Revestimiento de alginato de sodio al 55%

Ejemplo 14 C (Comparativo) Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)

Revestimiento de alginato de sodio al 10%

30

Ejemplo 12C

35

Fórmula para revestimiento polimérico al 75% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	300	300
Talco	Luzenac	150	150
Agua Purificada		10800	
Total		11250	450

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p**Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

- 5 1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
2. Talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Suspensión de talco homogeneizada se añadió a la disolución de Alginato y se continuó agitando durante otros 30 min.
- 10 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 1.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
15	Altura de la columna:	20-40 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	4 s
	Pausa agitación del filtro:	50 s
20	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	70-84 CFM
	Presión de atomización:	1,2-1,4 bares
	Temperatura de entrada:	61 - 65°C
	Temperatura del producto:	47°C - 56°C
25	Tasa de pulverización:	4-13,5 g/min

Ejemplo 13C**Revestimiento de alginato de sodio al 55%****Fórmula para revestimiento polimérico al 55% p/p en nódulos de 400 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	220	220
Talco	Luzenac	110	110
Agua Purificada		7920	
Total		8250	330

30 Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el Ejemplo 12C

Ejemplo 14C

Revestimiento de alginato de sodio al 10%

Fórmula para revestimiento polimérico al 10% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	40	40
Talco	Luzenac	20	20
Agua Purificada		1440	
Total		1500	60

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

5 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el Ejemplo 12C**

Ejemplo 15,16, 17 y 18 (Invención)

Revestimiento bicapa

Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)

Capa externa: EUDRAGIT® L 30D 55

10 **Ejemplo 15: Capa interna: 75% de Alginato de sodio (30 mg/cm²)**

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 (4 mg/cm²)

Capa externa 13,33% en peso con relación a la capa interna

Ejemplo 16: Capa interna: 55% de Alginato de sodio (22 mg/cm²)

Capa externa: 20% de EUDRAGIT® L 30D 55 (8 mg/cm²)

15 Capa externa 36,36% en peso con relación a la capa interna

Ejemplo 17: Capa interna: 10% de Alginato de sodio (4 mg/cm²)

Capa externa: 70% de EUDRAGIT® L 30D 55 (28 mg/cm²)

Capa externa 700% en peso con relación a la capa interna

20 **Ejemplo 18: Capa interna: 30% de Alginato de sodio (12 mg/cm²)**

Capa externa: 40% de EUDRAGIT® L 30D 55 (16 mg/cm²)

Capa externa 133,34% en peso con relación a la capa interna

Ejemplo 15

Capa interna

Revestimiento de 75% de alginato de sodio

25 **Fórmula, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 12C**

Capa externa

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L 30D 55

30 **Fórmula y procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento para nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C**

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado: Huttlim Mycolab

Tubo de silicona: 2,0 mm diámetro interno

Orificio de la boquilla: 0,8 mm

35 Modo de flujo de aire: Automático

Flujo de aire: 19-23 m³/h

Presión de atomización: 0,9 -1,0 bares

Temperatura de entrada: 33 – 39,5°C

Temperatura del producto: 29°C - 31°C

40 Presión de microclima: 0,6 bares

Tasa de pulverización: 0,4- 2,0 g/min

Ejemplo 16

Capa interna

Revestimiento de 55% de alginato de sodio

5 **Fórmula y procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 13C**

Capa externa

Revestimiento de 20% de EUDRAGIT® L 30D 55

10 **Fórmula y procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento para nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C**
Equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 15

Ejemplo 17

Capa interna

Revestimiento de 10% de alginato de sodio

15 **Fórmula y procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 14C**

Capa externa

Revestimiento de 70% de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula para revestimiento polimérico al 70% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	1400	420
Talco	Luzenac	210	210
Citrato de trietilo	Vetellus Specialties Inc.	42	42
Agua Purificada		2828	
Total		4480	672

20 **Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p**

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento el mismo que en el ejemplo 11C
Equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C

Ejemplo 18

Revestimiento de alginato de sodio al 30%

25 **Fórmula para revestimiento polimérico al 30% p/p en nódulos de 400 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	120	120
Talco	Luzenac	60	60
Agua Purificada		2160	
Total		2340	180

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Fórmula, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que 13C

Capa externa

- 5 Revestimiento de 40% de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula para revestimiento polimérico al 40% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	800	240
Talco	Luzenac	120	120
Citrato de trietilo	Vetellus Specialties Inc.	24	24
Agua Purificada		1616	
Total		2560	384

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p

- 10 **Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C.**

Ejemplo 19 Invencción): Capa interna: 75% de Alginato de sodio (30 mg/cm²)

Capa externa: 20% de HPMCAS-LF (8 mg/cm²)

Capa externa 26,67% en peso con relación a la capa interna

Capa interna

- 15 Revestimiento de 75% de alginato de sodio

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 12C.

Capa externa

Revestimiento de 20% de HPMCAS-LF

- 20 **Fórmula para revestimiento polimérico al 20% p/p en nódulos de 100 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
HPMCAS-LF	Shin-Etsu	20	20
Talco	Luzenac	6	6
Citrato de trietilo	Vetellus Specialties Inc.	4	4
Lauril-sulfato de sodio	Cognis	0,6	0,6
Agua Purificada		275,4	
Total		306	30,6

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 10% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Lauril-sulfato de sodio y citrato de trietilo se disolvieron en agua mantenida a temperatura por debajo de 25°C utilizando un agitador de varilla y se continuó la agitación hasta que el citrato de trietilo se disolvió completamente
2. HPMCAS - LF se añadió a la disolución de la etapa 1 y se continuó agitando durante 15 minutos
3. Se añadió talco a la etapa 1 y se continuó agitando durante 15 minutos
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.
6. El post-secado se realizó a 60°C durante 30 minutos

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	Huttlim Mycrolab
Tubo de silicona:	2,0 mm diámetro interno
Orificio de la boquilla:	0,8 mm
Modo de flujo de aire:	Automático
Flujo de aire:	18-20 m ³ /h
Presión de atomización:	0,8 bares
Temperatura de entrada:	28°C
Temperatura del producto:	20°C - 24°C
Tasa de pulverización:	1,6 - 2,0 g/min

Ejemplo 20 (Invención): Capa interna: 75% de Alginato de sodio (30 mg/cm²)

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L100 55 (4 mg/cm²)

Capa externa 13,33% en peso con relación a la capa interna

Capa interna

Revestimiento de 75% de alginato de sodio

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 12C.

Capa externa

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L100 55

Fórmula para revestimiento polimérico al 20% p/p en nódulos de 300 g

Preparación de EUDRAGIT® L 30D 55 a partir de EUDRAGIT® L100 55

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L100 55	Evonik Industries	74	74
NaOH 1	Merck Ltd.	25	1
Agua Purificada		151	
Total		250	75

74 g de EUDRAGIT® L100 55 están presentes en 250 g de suspensión

20 g de EUDRAGIT® L100 55 están presentes en 66,67 g de suspensión

Fórmula para revestimiento polimérico al 20% en nódulos de 100 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	66,67	20
Talco	Luzenac	10	10
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2	2
Agua Purificada		134,66	
Total		213,33	32

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 10% p/p

- 5 Para el revestimiento del 20% en nódulos de 100 g se requieren 213,33 g de suspensión de revestimiento
 Por lo tanto para el revestimiento del 10% en gránulos de 80g se requieren 85,332 g de suspensión

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Se homogeneizó talco con 100 g de agua durante 20 minutos.
2. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizado y la homogeneización se continuó durante 10 minutos
- 10 3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la dispersión de EUDRAGIT® L 30D 55 bajo agitación durante 10 minutos
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

- 15 Instrumento utilizado: Huttlim Mycolab
 Tubo de silicona: 2,0 mm diámetro interno
 Orificio de la boquilla: 0,8 mm
 Modo de flujo de aire: Automático
 Flujo de aire: 31-34 m³/h
 20 Presión de atomización: 1,0 bar
 Temperatura de entrada: 39-41°C
 Temperatura del producto: 31°C - 33°C
 Tasa de pulverización: 0,4 – 0,8 g/min

- 25 **Ejemplo 21 (Invención): Capa interna: 75% de Alginato de sodio (30 mg/cm²)
 Capa externa: 10% de EUDRAGIT® FS 30D (4 mg/cm²)
 Capa externa 13,33% en peso con relación a la capa interna**

Capa interna

Revestimiento de 75% de alginato de sodio

- 30 **Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en 12C.**

Capa externa

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® FS 30D

Fórmula para revestimiento polimérico al 10% p/p en nódulos de 80 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® FS 30D	Evonik Industries	26,67	8
Talco	Luzenac	4	4
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	0,4	0,4
Agua Purificada		51,6	
Total		82,67	12,4

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p**Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

1. Se homogeneizó talco con 40 g de agua durante 20 minutos.
- 5 2. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizado y la homogeneización se continuó durante 10 minutos
3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la dispersión de EUDRAGIT® FS 30D bajo agitación durante 10 minutos
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
- 10 5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	Huttlim Mycrolab
Tubo de silicona:	2,0 mm diámetro interno
Orificio de la boquilla:	0,8 mm
15 Modo de flujo de aire:	Automático
Flujo de aire:	31-34 m ³ /h
Presión de atomización:	1,0 bar
Temperatura de entrada:	39-41°C
Temperatura del producto:	31°C - 33°C
20 Tasa de pulverización:	0,4 – 0,8 g/min

Ejemplo 22 (Comparativo): Revestimiento de EUDRAGIT® FS 30D pleno

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® FS 30D (4 mg/cm²)

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 21

25 Ejemplo 23 (Invención): Capa interna: 50% de Alginato de potasio (20 mg/cm²)

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 (4 mg/cm²)

Capa externa 20% en peso con relación a la capa interna

Revestimiento de 50% de alginato de sodio

Fórmula para revestimiento polimérico al 50% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de potasio (PROTANAL® KF 200 FTS)	FMC Biopolymers	300	300
Talco	Luzenac	150	150
Óxido de hierro amarillo	BASF	1,5	1,5
Agua Purificada		16913,88	
Total		17365,38	451,5

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 2,6% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Alginato de potasio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 3%.
- 5 2. Se homogeneizó talco con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la disolución de Alginato y la agitación se continuó durante 30 min más.
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

10 **Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:**

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	20-30 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
15	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	5 s
	Pausa agitación del filtro:	300 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	130-165 m ³ /h
20	Presión de atomización:	1,4-1,5 bares
	Temperatura de entrada:	65 - 76°C
	Temperatura del producto:	45°C - 54°C
	Tasa de pulverización:	6-18 g/min

Capa externa

25 Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C

Ejemplo 24 (Invención): Capa interna: 55% de Alginato de amonio (22 mg/cm²)

Capa externa: 15% de EUDRAGIT® L 30D 55 (6 mg/cm²)

30 **Capa externa 27,27% en peso con relación a la capa interna**

Revestimiento de 55% de alginato de amonio

Fórmula para revestimiento polimérico al 55% p/p en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Alginato de amonio (ALGIN® NH-LV)	Kimica corporation	330	330
Talco	Luzenac	165	165
Óxido de hierro amarillo	BASF	1,65	1,65
Agua Purificada		16058,35	
Total		16555	496,65

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 3% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

- 35 1. Alginato de amonio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 3%.
2. Se homogeneizó talco con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.

3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la disolución de Alginato y la agitación se continuó durante 30 min más.
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

5 Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	GPCG 3.1
	Tubo de silicona:	5,0 mm diámetro interno
	Altura de la columna:	20-30 mm
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
10	Modo agitación del filtro:	Asíncrono
	Agitación del filtro:	5 s
	Pausa agitación del filtro:	300 s
	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	130-150 m ³ /h
15	Presión de atomización:	1,4-1,5 bares
	Temperatura de entrada:	61 - 65°C
	Temperatura del producto:	51°C - 57°C
	Tasa de pulverización:	10-16,7 g/min

Capa externa

20 Revestimiento de 15% de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C

Ejemplo 25 (Invención)

Revestimiento bicapa

25 **Capa interna: Alginato de sodio (100-300 cP para una disolución al 2% p/p)**

Capa externa: EUDRAGIT® L 30D 55 modificado

Capa interna: 55% de Alginato de sodio (22 mg/cm²)

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 modificado (4 mg/cm²)

Capa externa: 18,18% con respecto a la capa interna

30 **Capa interna**

Fórmula, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento y equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 13C.

Capa externa:

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 modificado

35 **Fórmula para revestimiento polimérico al 20% p/p en nódulos de 100 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55 modificado	Evonik Industries	66,66	20
Talco	Luzenac	10	10
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2	2
Agua Purificada		134,67	
Total		213,13	32

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Se homogeneizó talco con 85 g de agua durante 20 minutos.
 2. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizado y la homogeneización se continuó durante 10 minutos
- 40

3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la dispersión de EUDRAGIT® L 30D 55 modificado bajo agitación utilizando un agitador de varilla, y la agitación continuó durante 10 min.
4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #). Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

5 Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

Instrumento utilizado:	Huttlim Mycrolab
Tubo de silicona:	2,0 mm diámetro interno
Orificio de la boquilla:	0,8 mm
Modo de flujo de aire:	Automático
10 Flujo de aire:	17-19 m ³ /h
Presión de atomización:	0,8-0,9 bares
Temperatura de entrada:	33°C-36°C
Temperatura del producto:	29°C - 31°C
Tasa de pulverización:	0,4 – 1,2 g/min

15 NÓDULOS DE LANSOPRAZOL

Ejemplo 26 (Comparativo): Capa interna: 40% de Alginato de sodio (16 mg/cm²)

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 (4 mg/cm²)

Capa externa 25% en peso con relación a la capa interna

Capa interna

20 Fórmula para revestimiento polimérico al 40% p/p en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	160	160
Talco	Luzenac	80	80
Agua Purificada		5760	
Total		6000	240

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 12C.

Capa externa

25 Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L 30D55

Fórmula para revestimiento polimérico al 10% en nódulos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	133,33	40
Talco	Luzenac	20	20
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	4	4
Agua Purificada		269,33	
Total		426,66	64

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C

Ejemplo 27 (Invención): Capa interna: 40% de alginato de sodio (16 mg/cm²)

Capa externa: 20% de EUDRAGIT® L 30D 55 (8 mg/cm²)

Capa externa: 50% con respecto a la capa interna

5 Capa interna

Fórmula, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 26.

Capa externa:

Revestimiento de 20% de EUDRAGIT® L 30D 55

10 Fórmula, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 11C.

Ejemplo 28 (Comparativo): Capa interna: 5% de EUDRAGIT® L 100 55 neutralizado a PH 6

Capa exterior: 30% de EUDRAGIT® L 30D 55

Capa interna

15 Parte 1: Preparación de dispersión de EUDRAGIT® L 100 55 a partir de EUDRAGIT® L 100 55

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 10055	Evonik Industries	74	74
Hidróxido de sodio 1N	Merck Ltd.	25	1
Agua Purificada		151	
Total		250	75

Procedimiento para la preparación de una solución de hidróxido de sodio 1 N

10 g de hidróxido de sodio se pesaron con precisión y se disolvieron en 250 g de agua

Nutralización de EUDRAGIT L 100 55

- 20
- 1) EUDRAGIT® L 100-55 se añadió lentamente en el agua y se agitó durante 5 minutos utilizando un agitador de varilla
 - 2) NaOH 1N se añadió lentamente en la suspensión de EUDRAGIT® y se continuó la agitación durante aproximadamente 30 minutos.
 - 3) La dispersión de la etapa 2 se utilizó como una dispersión de EUDRAGIT® L 100-55 en la Parte 2

25 74 g de EUDRAGIT® L 10055 están presentes en 250 g de suspensión

40 g de EUDRAGIT® L 10055 están presentes en 135,14 g de suspensión

Parte 2: Fórmula para revestimiento del 20% en gránulos de 200 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Dispersión de EUDRAGIT® L 10055	Evonik Industries	135,14	40
Talco	Luzenac	20	20
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties	4	4

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
	Inc.		
Agua Purificada		267,53	
Total		426,67	64

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 15% p/p

Para el revestimiento del 20% en gránulos de 200 g se requieren 426,67 g de suspensión de revestimiento
 Por lo tanto, para el revestimiento de 5% en gránulos de 50g se requieren 26,67 g de suspensión

5 Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Se homogeneizó talco con 200 g de agua durante 20 minutos.
2. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizado y la homogeneización se continuó durante 10 minutos
3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la dispersión de EUDRAGIT® L 30D 55 bajo agitación durante 10 minutos.
- 10 4. El pH de la suspensión de EUDRAGIT® L 30D 55 se ajustó a 6,0 con disolución de hidróxido de sodio 1N.
5. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
6. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

- | | | |
|----|---------------------------|-------------------------|
| 15 | Instrumento utilizado: | Huttlim Mycrolab |
| | Tubo de silicona: | 2,0 mm diámetro interno |
| | Orificio de la boquilla: | 0,8 mm |
| | Modo de flujo de aire: | Automático |
| | Flujo de aire: | 19-21 m ³ /h |
| 20 | Presión de atomización: | 1,0-1,2 bares |
| | Temperatura de entrada: | 47-56°C |
| | Temperatura del producto: | 39°C – 48°C |
| | Tasa de pulverización: | 0,4 g/min |

Capa externa

25 Revestimiento de 30% de EUDRAGIT L 30D 55

Fórmula para revestimiento del 20% en gránulos de 200 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
Dispersión de EUDRAGIT® L 10055	Evonik Industries	135,14	40
Talco	Luzenac	20	20
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	4	4
Agua Purificada		267,53	
Total		426,67	64

Para el revestimiento del 20% en gránulos de 200 g se requieren 426,67 g de suspensión de revestimiento
 Por lo tanto, para el revestimiento de 30% en gránulos de 50g se requieren 160,01 g de suspensión

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	Huttlim Mycrolab
	Tubo de silicona:	2,0 mm diámetro interno
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
5	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	21-22 m ³ /h
	Presión de atomización:	0,9-1,2 bares
	Temperatura de entrada:	34-40°C
	Temperatura del producto:	29°C – 32°C
10	Tasa de pulverización:	0,4 – 1,6 g/min

Ejemplo 29 (Comparativo): Capa interna: 5% de EUDRAGIT® L 100 55 neutralizado a PH 6,0 + citrato trisódico al 20%

Capa exterior: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55

Capa interna**15 Fórmula para revestimiento del 10% en gránulos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 10055	Evonik Industries	100	30
Citrato trisódico	Merck Ltd.	6	6
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	3	3
Talco	Luzenac	15	15
NaOH 1N	Merck Ltd.	60	2,4
Agua Purificada		416	
Total		600	56,4

Contenido de sólidos: 9,4%

Para el revestimiento de 5% en gránulos de 50 g se pulverizaron 50 g de suspensión de revestimiento

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:

1. Se homogeneizó talco con 200 g de agua durante 20 minutos.
2. Citrato de trietilo se añadió a la suspensión de talco homogeneizado y la homogeneización se continuó durante 10 minutos
3. Citrato sódico se disolvió en 60,0 g de agua y se añadió a la dispersión de EUDRAGIT® L 30D 55 con agitación utilizando un agitador de varilla.
4. Se añadió dispersión de talco homogeneizado a EUDRAGIT® L 30D 55 bajo agitación
5. El pH de la suspensión de EUDRAGIT® L 30D 55 se ajustó a 6,0 con disolución de hidróxido de sodio 1N.
6. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 250 micras (60 #).
7. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:

	Instrumento utilizado:	Huttlim Mycrolab
30	Tubo de silicona:	2,0 mm diámetro interno
	Orificio de la boquilla:	0,8 mm
	Modo de flujo de aire:	Automático
	Flujo de aire:	20-22 m ³ /h
	Presión de atomización:	1,1-1,2 bares

Temperatura de entrada: 62°C
 Temperatura del producto: 50 - 54°C
 Tasa de pulverización: 0,4 g/min

Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55

- 5 **Fórmula de revestimiento, cálculo, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros de revestimiento los mismos que en el ejemplo 28 (parte 2)**

Para el revestimiento del 10% en gránulos de 50 g se requiere 53,33 g suspensión de revestimiento

Nódulos de metoprolol

- 10 **Ejemplo 30C (Comparativo): Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)**
Revestimiento de 75% de alginato de sodio (30 mg/cm²)
Ejemplo 31C (Comparativo): Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)
Revestimiento de 100% de alginato de sodio (40 mg/cm²)
Ejemplo 32C (Comparativo): Alginato de sodio (100-300 cP para disolución al 2% p/p)
Revestimiento de 120% de alginato de sodio (48 mg/cm²)

- 15 **Fórmula para 120% p/p revestimiento polimérico en gránulos de 600 g**
Misma que para el ejemplo 30C, 31C y 32C

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	720	720
Talco	Luzenac	360	360
Agua Purificada		25920	
Total		27000	1080

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

- 20 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento:**

1. Alginato de sodio se pesó y se mantuvo bajo agitación con agua durante 60 minutos en un agitador de varilla para preparar una disolución al 4%.
 2. El talco se homogeneizó con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
 25 3. Se añadió la suspensión de talco homogeneizado a la disolución de Alginato y la agitación continuó durante 30 min.
 4. La suspensión preparada final se hizo pasar a través de un tamiz de 420 micras (40 #).
 5. Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre nódulos en un procesador de lecho fluido.

Equipo y parámetros de revestimiento en proceso para nódulos:
Mismos que el ejemplo 7C

- 30 **Ejemplo 33C (Comparativo):**
Fármaco utilizado: Nódulos de succinato de Metoprolol
Revestimiento bicapa
Capa interna: 100% de Alginato de sodio (40 mg/cm²)
Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 (4 mg/cm²)
 35 **Capa externa 10% con respecto a la capa interna**

Capa interna
Revestimiento de Keltone LVCR:
Fórmula

Fórmula para 100% p/p revestimiento polimérico en gránulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	600	600
Talco	Luzenac	300	300
Agua Purificada		21600	
Total		22500	900

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

- 5 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso mismos que el ejemplo 7C.**

Capa externa

Revestimiento de 10% de EUDRAGIT® L 30D 55

- 10 **Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso para la capa interna y la capa externa los mismos que el ejemplo 15.**

Ejemplo 34C (Invención):

Fármaco utilizado: Nódulos de succinato de Metoprolol

Revestimiento bicapa

- 15 **Capa interna: 100% de Alginato de sodio (40 mg/cm²)**
Capa externa: 20% de EUDRAGIT® L 30D 55 (8 mg/cm²)
Capa externa 20% con respecto a la capa interna

Capa interna

Revestimiento de Keltone LVCR:

- 20 **Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso los mismos que el ejemplo 33.**

Capa externa

Revestimiento de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso los mismos que el ejemplo 16.

- 25 **Ejemplo 35 (Invención):**

Fármaco utilizado: Nódulos de succinato de Metoprolol

Revestimiento bicapa

- 30 **Capa interna: 75% de Alginato de sodio (30 mg/cm²)**
Capa externa: 20% de EUDRAGIT® L 30D 55 (8 mg/cm²)
Capa externa 26,67% con respecto a la capa interna

Capa interna

Revestimiento de Keltone LVCR:

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso los mismos que el ejemplo 33.

- 35 **Capa externa**

Revestimiento de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso los mismos que el ejemplo 16.

REVESTIMIENTO DE MINI-COMPRIMIDOS

Ejemplo 36 (Invención): Capa interna: 40% de alginato de sodio (18 mg/cm²)
 Capa externa: 10% de EUDRAGIT® L 30D 55 (6 mg/cm²)
 Capa externa: 25% con respecto a la capa interna

Capa interna

5 **Revestimiento de Keltone LVCR**

Fórmula para la suspensión de revestimiento, la misma que en el Ejemplo 27

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 27.

Capa externa:

10 **Revestimiento de EUDRAGIT® L 30D 55**

Fórmula para la suspensión de revestimiento, la misma que en el Ejemplo 15

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso de nódulos, los mismos que en el ejemplo 15.

Ejemplo 37 (Invención): Capa interna: 25% de alginato de sodio (12 mg/cm²)

15 **Capa externa: 15% de EUDRAGIT® L 30D 55 (10 mg/cm²)**

Capa externa: 60% con respecto a la capa interna

Capa interna

Revestimiento de Keltone LVCR

Fórmula para la suspensión de revestimiento

20 **Fórmula para 25% p/p revestimiento polimérico en gránulos de 400 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	100	100
Talco	Luzenac	50	50
Agua Purificada			3600
Total		150	3750

Contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento: 4% p/p

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso mismos que el ejemplo 15.

25 **Capa externa**

Revestimiento de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula para la suspensión de revestimiento, la misma que en el Ejemplo 15

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso, los mismos que en el ejemplo 15.

30 **Ejemplo 38 (Comparativo):** Capa interna: 40% de alginato de sodio (18 mg/cm²)

Capa externa: 4% de EUDRAGIT® L 30D 55 (3 mg/cm²)

Capa externa: 10% con respecto a la capa interna

Capa interna

Revestimiento de Keltone LVCR

35 **Fórmula para la suspensión de revestimiento, la misma que en el Ejemplo 27**

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso, los mismos que en el ejemplo 15.

Capa externa:

Revestimiento de 4% de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula para el revestimiento de 20% en gránulos de 100 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30D 55	Evonik Industries	66,67	20
Talco	Luzenac	10	10
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2	2
Agua Purificada		134,66	
Total		213,33	32

Contenido en sólidos:

- 5 Para el revestimiento del 20% en gránulos de 100 g se requieren 213,33 g de suspensión de revestimiento
 Por lo tanto, para el revestimiento de 4% en gránulos de 70 g se requieren 42,67 g de suspensión

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso, los mismos que en el ejemplo 15.

- 10 **Ejemplo 39 (Invención): Capa interna: 40% de alginato de sodio (18 mg/cm²)
 Capa externa: 7% de EUDRAGIT® L 30D 55 (4 mg/cm²)
 Capa externa: 17,5% con respecto a la capa interna**

Capa interna

Revestimiento de Keltone LVCR

Fórmula para la suspensión de revestimiento, la misma que en el Ejemplo 27

- 15 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso, los mismos que en el ejemplo 15.**

Resultados:

▪ Resistencia al vertido de la dosis de alcohol se observó con un nivel de revestimiento del 40% con 1% de liberación del fármaco después de 120 minutos en HCl alcohólico al 40%.

Capa externa:

- 20 **Revestimiento de 7% de EUDRAGIT® L 30D 55**

7% de revestimiento en nódulos de 70 g, 52,26 g de suspensión pulverizados

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso, los mismos que en el ejemplo 15.

REVESTIMIENTO DE CÁPSULAS

- 25 **Ejemplo 40 (Invención): Revestimiento bicapa
 Capa interna: 5,17% (6 mg/cm²) de alginato de sodio
 Capa externa: 4,97% (6 mg/cm²) de EUDRAGIT® L 30D 55
 Capa externa: 96,13% con respecto a la capa interna**

Capa interna

- 30 **Núcleo utilizado:** cápsula de gelatina dura, llena de nódulos de cafeína

Forma de la cápsula: oblonga

Tamaño de la cápsula: 1

Fórmula para el 8% p/p de revestimiento polimérico en cápsulas de 500 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	40	40
Talco	Luzenac	20	20
Agua Purificada		1440	
Total		1500	60

Contenido total en sólidos: 4% p/p

5 Cálculos:

Nivel de revestimiento : 6 mg/cm²
 Peso de la cápsula : 494,72 mg
 Superficie específica de la cápsula : 410,0 mm²

$$\begin{aligned} \% \text{ Polímero} &= \frac{\text{Nivel de revestimiento (mg/cm}^2\text{)} \times \text{Superficie específica}}{\text{Peso de la cápsula}} \\ &= \frac{6 \times 410}{494,72} \\ &= 4,97 \% \text{ p/p} \end{aligned}$$

10 40,0 g de polímero está presente en 60,0 g de sólidos totales que están presentes en 1500,0 g de suspensión de revestimiento. Por lo tanto, 4,97 g de polímero están presentes en 7,46 g de sólidos totales que están presentes en 186,5 g de suspensión de revestimiento.

Para el revestimiento de 4,97% en cápsulas de 100,0 g se requieren 186,5 g de suspensión de revestimiento

15 Por lo tanto, para 4,97% de revestimiento de cápsulas de 500,0 g se requieren 932,5 g de suspensión de revestimiento

% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso requerida	
			Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
4,97	7,46	932,5	531,63	10,63

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento

Igual que en los Ejemplos 16, 17 y 18

Instrumento utilizado: Neocota

Parámetros de revestimiento:

Parámetros de pulverización:

- 5 Orificio de la tobera : 1,0 mm
- Bandeja de revestimiento : 14 pulgadas
- Deflectores : Presentes
- Tubo de silicona od/id : 6/3 mm
- Escape : ENCENDIDO
- 10 Soplador : ENCENDIDO
- Presión de aire pulverización : 1,5 bares

Parámetros en proceso

- Intervalo de rpm de bandeja : 7 - 8 rpm
- Intervalo de rpm de bomba : 6 - 8 rpm
- 15 Temperatura de entrada del aire : 37 - 45°C
- Temperatura del producto : 24 - 27°C
- Temperatura de escape : 30 - 33°C
- Intervalo de velocidad de pulverización : 3,55 - 4,73 g/min

Parámetros de secado

- 20 Intervalo de rpm de bandeja : 4 rpm
- Temperatura de entrada del aire : 32 - 33°C
- Temperatura del producto : 29 - 30°C
- Temperatura de escape : 31 - 32°C

25 **Capa externa**

Núcleo utilizado: cápsula de gelatina dura revestida con Keltone LVCR, llena de nódulos de cafeína

Forma de la cápsula: oblonga

Tamaño de la cápsula: 1

Fórmula para el 10% p/p de revestimiento polimérico en cápsulas de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30 D55	Evonik Industries	166,67	50
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	10,0	10
Talco	Luzenac	25,0	25
Agua		1498,33	
		1700,0	85

30

Contenido total en sólidos: 5% p/p

Cálculos:

Peso de la cápsula : 531,63 mg
 Superficie específica de la cápsula : 410 mm²

5	Nivel de revestimiento (mg/cm ²)	% de polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso	
					Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
	6	4,63	7,87	787,0	573,47	11,47

Procedimiento para la preparación de suspensión de revestimiento igual al ejemplo 11C

Instrumento utilizado: Neocota

Parámetros de revestimiento:

10 **Parámetros de pulverización:**

Orificio de la tobera : 1,0 mm
 Bandeja de revestimiento : 14 pulgadas
 Deflectores : Presentes
 Tubo de silicona od/id : 6/3 mm

15 Escape : ENCENDIDO
 Soplador : ENCENDIDO
 Presión de aire pulverización : 1 bar

Parámetros en proceso

20 Intervalo de rpm de bandeja : 8 rpm
 Intervalo de rpm de bomba : 6 rpm
 Temperatura de entrada del aire : 32 - 42°C
 Temperatura del producto : 22 - 29°C
 Temperatura de escape : 27 - 35°C
 Intervalo de velocidad de pulverización : 2,94 – 3,30 g/min

25 **Parámetros de secado**

Intervalo de rpm de bandeja : 4 rpm
 Temperatura de entrada del aire : 32 - 33°C
 Temperatura del producto : 28 - 29°C
 Temperatura de escape : 31 - 32°C

30 **Ejemplo 41 (Invención): Revestimiento bicapa**

Capa interna: 5,17% (6 mg/cm²) de alginato de sodio
Capa externa: 0,8% (6 mg/cm²) de EUDRAGIT® L 30D 55
Capa externa: 15,47% con respecto a la capa interna

Capa interna

35 **Núcleo utilizado:** cápsula de gelatina dura, llena de nódulos de cafeína

Forma de la cápsula: oblonga

Tamaño de la cápsula: 1

Fórmula para el 8% p/p de revestimiento polimérico en cápsulas de 500 g

40

ES 2 625 017 T3

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	40	40
Talco	Luzenac	20	20
Agua Purificada		1940	
Total		2000	60

Contenido total en sólidos: 3% p/p

Cálculos:

- 5 Nivel de revestimiento : 6 mg/cm²
 Peso de la cápsula : 475,41 mg
 Superficie específica de la cápsula : 410,0 mm²

$$\begin{aligned} \% \text{ Polímero} &= \frac{\text{Nivel de revestimiento (mg/cm}^2\text{)} \times \text{Superficie específica}}{\text{Peso de la cápsula}} \\ &= \frac{6 \times 410}{475.41} \\ &= 5.17 \% \text{ p/p} \end{aligned}$$

- 10 40,0 g de polímero está presente en 60,0 g de sólidos totales que están presentes en 2000,0 g de suspensión de revestimiento. Por lo tanto, 5,17 g de polímero están presentes en 7,76 g de sólidos totales que están presentes en 258,67 g de suspensión de revestimiento.

Para el revestimiento de 5,17% en cápsulas de 100,0 g se requieren 258,67 g de suspensión de revestimiento

Por lo tanto, para 5,17% de revestimiento de cápsulas de 500,0 g se requieren 1293,35 g de suspensión de revestimiento

% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso requerida	
			Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
5,17	7,76	1293,35	521,30	10,25

- 15 Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento Igual que en los Ejemplos 16, 17 y 18

Instrumento utilizado: Neocota
Parámetros de revestimiento:

Parámetros de pulverización:

- Orificio de la tobera : 1,0 mm
- Bandeja de revestimiento : 14 pulgadas
- Deflectores : Presentes
- 5 Tubo de silicona od/id : 6/3 mm
- Escape : ENCENDIDO
- Soplador : ENCENDIDO
- Presión de aire pulverización : 1,5 bares

Parámetros en proceso

- 10 Intervalo de rpm de bandeja : 7 - 8 rpm
- Intervalo de rpm de bomba : 6 - 8 rpm
- Temperatura de entrada del aire : 37 - 45°C
- Temperatura del producto : 24 - 27°C
- Temperatura de escape : 30 - 33°C
- 15 Intervalo de velocidad de pulverización : 3,55 - 4,73 g/min

Parámetros de secado

- Intervalo de rpm de bandeja : 4 rpm
- Temperatura de entrada del aire : 32 - 33°C
- Temperatura del producto : 29 - 30°C
- 20 Temperatura de escape : 31 - 32°C

Capa externa

Núcleo utilizado: cápsula de gelatina dura revestida con Keltone LVCR, llena de nódulos de cafeína

Forma de la cápsula: oblonga

Tamaño de la cápsula: 1

25 **Fórmula para el 2% p/p de revestimiento polimérico en cápsulas de 500 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30 D55	Evonik Industries	33,33	10,0
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2,0	2,0
Talco	Luzenac	5,0	5,0
Agua		526,34	17

Contenido total en sólidos: 3% p/p

Fórmula de revestimiento,

Cálculo:

- 30 Nivel de revestimiento: 1 mg/cm²
- Peso de la cápsula: 514,0 mg
- Superficie específica de la cápsula: 410 mm

% de polímero = 0,8% p/p

Nivel de revestimiento (mg/cm ²)	% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso	
				Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
1	0,80	1,36	226,65	520,99	10,42

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento Igual que en el Ejemplos 11C

Instrumento utilizado: Neocota

Parámetros de revestimiento:

5 Parámetros de pulverización:

Orificio de la tobera : 1,0 mm
 Bandeja de revestimiento : 14 pulgadas
 Deflectores : Presentes
 Tubo de silicona od/id : 6/3 mm

10 Escape : ENCENDIDO
 Soplador : ENCENDIDO
 Presión de aire pulverización : 1 bar

Parámetros en proceso

15 Intervalo de rpm de bandeja : 8 rpm
 Intervalo de rpm de bomba : 6 rpm
 Temperatura de entrada del aire : 37 - 41°C
 Temperatura del producto : 23 - 26°C
 Temperatura de escape : 29 - 32°C
 Intervalo de velocidad de pulverización : 3,30 g/min

20 Parámetros de secado

Intervalo de rpm de bandeja : 4 rpm
 Temperatura de entrada del aire : 32 - 33°C
 Temperatura del producto : 28 - 29°C
 Temperatura de escape : 31 - 32°C

25

Ejemplo 42 (Invención): Revestimiento bicapa

Capa interna: 3,5% (4 mg/cm²) de alginato de sodio
Capa externa: 0,8% (1 mg/cm²) de EUDRAGIT® L 30D 55
Capa externa: 22,86% con respecto a la capa interna

30 Capa interna

Alginato de sodio al 3,5% p/p

Núcleo utilizado: cápsula de gelatina dura, llena de nódulos de cafeína

Forma de la cápsula: oblonga

Tamaño de la cápsula: 1

35 Fórmula de revestimiento, cálculo, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros de revestimiento, los mismos que en el ejemplo 41.

Capa externa: 0,8% p/p de EUDRAGIT® L 30D 55

Fórmula de revestimiento, cálculo, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros de revestimiento, los mismos que en el ejemplo 11C.

Ejemplo 43 (Invención):

Fármaco utilizado: Nódulos de hidrocloreto de Duloxetina

5 **Revestimiento bicapa**

Capa interna: 60% de alginato de sodio

Capa externa: 15% de EUDRAGIT® L 30D 55

Capa externa: 25% con respecto a la capa interna

Capa interna

10 **Revestimiento de Keltone LVCR:
capa interna**

Fórmula para el 60% p/p de revestimiento polimérico en nódulos de 600 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	360	360
Talco	Luzenac	180	180
Agua Purificada		12960	
Total		13500	540

Contenido total en sólidos: 4% p/p

15 **Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso para la capa interna, los mismos que en el ejemplo 7C.**

Fórmula para la suspensión de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento en proceso como en el ejemplo 15.

Capa externa

20 **Revestimiento de EUDRAGIT® L 30D 55**

Fórmula de revestimiento, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, equipo y parámetros de revestimiento para la capa interna y la capa externa como en el ejemplo 33C.

COMPRIMIDOS DE CAFEÍNA

25 **Ejemplo 44 (Invención): Revestimiento bicapa**

Capa interna: 1,78% (2 mg/cm²) de alginato de sodio

Capa externa: 1,78% (2 mg/cm²) de EUDRAGIT® L 30D 55

Capa externa: 100% con respecto a la capa interna

Capa interna

30 **Núcleo utilizado: Comprimidos de cafeína**

Forma del comprimido: Circular

Tamaño del comprimido: 11 mm

Fórmula para el 5% p/p de revestimiento polimérico en comprimidos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
KELTONE® LCVR	FMC Biopolymers	20	20
Talco	Luzenac	10	10
Agua Purificada		720	
Total		750	30

Contenido total en sólidos: 4% p/p

Cálculos:

- 5 Nivel de revestimiento : 2 mg/cm²
 Peso de la cápsula : 398 mg
 Superficie específica del comprimido : 354,26 mm²

$$\begin{aligned} \% \text{ Polímero} &= \frac{\text{Nivel de revestimiento (mg/cm}^2\text{) X Superficie específica}}{\text{Peso del comprimido}} \\ &= \frac{2 \times 354,26}{398} \\ &= 1,78\% \text{ p/p} \end{aligned}$$

- 10 20,0 g de polímero están presentes en 30,0 g de sólidos totales que están presentes en 750,0 g de suspensión de revestimiento. Por lo tanto, 1,78 g de polímero están presentes en 2,67 g de sólidos totales que están presentes en 66,75 g de suspensión de revestimiento.

Para el revestimiento de 1,78% en comprimidos de 100,0 g se requieren 66,75 g de suspensión de revestimiento

Por lo tanto, para 1,78% de revestimiento de comprimidos de 330,0 g se requieren 220,28 g de suspensión de revestimiento

% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso requerida	
			Por comprimido (mg)	20 comprimido (g)
1,78	2,67	220,28	408,63	8,17

- 15 Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento

Igual que el Ejemplo 7C

Instrumento utilizado: Bandeja de revestimiento

Parámetros de revestimiento:

- 20 **Parámetros de pulverización:**
 Orificio de la tobera : 1,0 mm
 Bandeja de revestimiento : 12 pulgadas

- Deflectores : Presentes
- Tubo de silicona od/id : 6/3 mm
- Escape : ENCENDIDO
- Soplador : ENCENDIDO
- 5 Presión de aire pulverización : 1,0 bares

Parámetros en proceso

- Intervalo de rpm de bandeja : 15 rpm
- Intervalo de rpm de bomba : 1 - 2 rpm
- Temperatura de entrada del aire : 48 - 52°C
- 10 Temperatura del producto : 37 - 41°C
- Intervalo de velocidad de pulverización : 2,9 – 5,8 g/min

Capa externa

Núcleo utilizado: Comprimidos de Keltone LVCR, de cafeína

Forma de la cápsula: Circular

- 15 **Tamaño de la cápsula:** 11 mm

Fórmula para el 5% p/p de revestimiento polimérico en comprimidos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30 D55	Evonik Industries	66,67	20
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2	2
Talco	Luzenac	10	10
Agua		561,33	
		640	32

Contenido total en sólidos: 5% p/p

Cálculos:

- 20 Nivel de revestimiento : 2 mg/cm²
- Peso de la cápsula : 409 mg
- Superficie específica de los comprimidos : 354,26 mm²

$$\begin{aligned} \% \text{ Polímero} &= \frac{\text{Nivel de revestimiento (mg/cm}^2\text{)} \times \text{Superficie específica}}{\text{Peso del comprimido}} \\ &= \frac{2 \times 354,26}{409} \\ &= 1,73 \% \text{ p/p} \end{aligned}$$

20,0 g de polímero están presentes en 32,0 g de sólidos totales que están presentes en 640,0 g de suspensión de revestimiento. Por lo tanto, 1,73 g de polímero están presentes en 2,77 g de sólidos totales que están presentes en 55,4 g de suspensión de revestimiento.

Para el revestimiento de 1,73% en comprimidos de 100,0 g se requieren 55,4 g de suspensión de revestimiento

- 5 Por lo tanto, para 1,73% de revestimiento de comprimidos de 307,0 g se requieren 170 g de suspensión de revestimiento

Nivel de revestimiento (mg/cm ²)	% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso	
				Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
2	1,73	2,77	170	420,34	8,41

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, igual que el Ejemplo 11C

- 10 **Instrumento utilizado: Bandeja de revestimiento**
Parámetros de revestimiento:

Parámetros de pulverización:

- Orificio de la tobera : 1,0 mm
 Bandeja de revestimiento : 12 pulgadas
 Deflectores : Presentes
 15 Tubo de silicona od/id : 5/3 mm
 Escape : ENCENDIDO
 Soplador : ENCENDIDO
 Presión de aire pulverización : 1 bar

Parámetros en proceso

- 20 Intervalo de rpm de bandeja : 19 rpm
 Intervalo de rpm de bomba : 1 rpm
 Temperatura de entrada del aire : 39 - 43°C
 Temperatura del producto : 28 - 32°C
 Intervalo de velocidad de pulverización : 2,22 g/min

- 25 **Ejemplo 45 (Invención): Revestimiento bicapa**
Capa interna: 1,78% (2 mg/cm²) de alginato de sodio
Capa externa: 0,87% (1 mg/cm²) de EUDRAGIT® L 30D 55
Capa externa: 50% con respecto a la capa interna

Capa interna

- 30 **Núcleo utilizado:** Comprimidos de cafeína

Forma del comprimido: Circular

Tamaño del comprimido: 11 mm

Fórmula, cálculos, procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, parámetros de revestimiento igual que en el ejemplo 44.

- 35 **Capa externa**

ES 2 625 017 T3

Núcleo utilizado: Comprimidos de Keltone LVCR, de cafeína

Forma de la cápsula: Circular

Tamaño de la cápsula: 11 mm

Fórmula para el 5% p/p de revestimiento polimérico en comprimidos de 400 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/Lote [g]	Contenido Sólidos [g]
EUDRAGIT® L 30 D55	Evonik Industries	66,67	20
Citrato de trietilo	Vertellus Specialties Inc.	2	2
Talco	Luzenac	10	10
Agua		561,33	
		640	32

5

Contenido total en sólidos: 5% p/p

Cálculos:

10 Nivel de revestimiento : 1 mg/cm²
 Peso de la cápsula : 409 mg
 Superficie específica de los comprimidos : 354,26 mm²

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Polímero} &= \frac{\text{Nivel de revestimiento (mg/cm}^2\text{)} \times \text{Superficie específica}}{\text{Peso del comprimido}} \\
 &= \frac{1 \times 354,26}{409} \\
 &= 0,87 \% \text{ p/p}
 \end{aligned}$$

20,0 g de polímero están presentes en 32,0 g de sólidos totales que están presentes en 640,0 g de suspensión de revestimiento. Por lo tanto, 0,87 g de polímero están presentes en 1,39 g de sólidos totales que están presentes en 27,8 g de suspensión de revestimiento.

15 Para el revestimiento de 0,87% en comprimidos de 100,0 g se requieren 27,8 g de suspensión de revestimiento

Por lo tanto, para 0,87% de revestimiento de comprimidos de 307,0 g se requieren 85,35 g de suspensión de revestimiento

ES 2 625 017 T3

Nivel de revestimiento (mg/cm ²)	% Polímero (g)	% Sólidos totales (g)	Suspensión requerida (g)	Ganancia de peso	
				Por cápsula (mg)	20 cápsulas (g)
1	0,87	1,39	85,35	414,67	8,29

Procedimiento para la preparación de la suspensión de revestimiento, igual que en el ejemplo 11C.

Instrumento utilizado: Bandeja de revestimiento

Parámetros del revestimiento igual que en el ejemplo 44

NÓDULOS DE CAFEÍNA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico [%]	Relación	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
						Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
1C	-	Alginato de Potasio	30	-	Aerosil (10%), Talco (150%)	25	-	57(60 aglomeración nódulos)	Falla
2C	-	Alginato de Potasio	30	-	Sipernate (15%), Talco (200%)	19	-	54(60 aglomeración nódulos)	Falla
3C	-	Alginato de Potasio	15	-	HPMC (10%), Talco (200%)	49	-	72 aglomeración nódulos	Falla
4C	-	Alginato de Potasio	30	-	Polyplasdone XL (25%), Talco (200%)	19	-	58 aglomeración y gelificación nódulos	Falla

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico [%]	Relación	Otros excipientes	Liberación API	Tampón pH	Tampón pH	pasó/fallo
5C	-	Alginato Potasio	de 25		Polyplasdone XL (35%), Talco (200%), Polisorbato 80 (2%)	Entérico pH 1,2 - 120 min	5,5 45 min	6,8 45 min	pasó/fallo
6C	-	Alginato Sódico	70	-	Glicerina (15%), Talco (50%)	86	-	-	Falla
7C	-	Alginato Sódico	180	-	Talco (50%)	50	-	77 aglomeración de nódulos	Falla
8C	-	NM30D: Alginato Sódico	100	1:3	Talco (50%)	51	-	77	Falla
9C	-	L 30D 55: Alginato Sódico	140	1:1.5	Talco (50%)	44	-	85	Falla

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min					Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH					pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		
5C	-	-	-	-		-	-	-	-		-
6C	-	-	-	-		-	-	-	-		-
7C	-	-	-	-		-	-	-	-		-
8C	-	-	-	-		-	-	-	-		-
9C	28	20	8	1		-	-	-	-		Falla

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Relación	Otros excipientes	Liberación API				pasó/falló
						Entérico pH 1,2-120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	pH	
10C	-	L30D 55:Alginato Sódico	125	1:0.5	Talco (50%),TE C(5%)	20	-	77		Falla
11C	-	L 30D 55	20	-	Talco (50%), TEC (10%)	0	-	95		Pasa

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
10C	15	17	20	18	-	-	-	-	Falla
11C	2	9	52	99	-	-	-	-	Falla

Ejemplo Nº	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Otros excipientes	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min	pasó/falló
12C	Alginato Sódico	75	Talco 50%	Entérico pH 1,2 - 120 min	Falla
13C	Alginato Sódico	55	Talco 50%		Falla
14C	Alginato Sódico	10	Talco 50%		Falla

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
12C	94	91	70	Falla
13C	-	-	-	Falla
14C	-	-	-	Falla

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Interno/Externo	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
15	Capa interna	Alginato Sódico	75	30	13.33	Talco 50%	0	94	100	Pasa
	Capa externa	L30D 55	10	4		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
15	0	0	3	100	100	100	Pasa
	0	0	2	100	100	89	

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
15	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	Subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente Tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
	0	93	94	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
16	Capa Interna	Alginato Sódico	55	22	36.36	Talco 50%	0	95	97	Pasa
	Capa Externa	L 30D 55	20	8						

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH	Liberación API			pasó/falló
			5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
			5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
			40% EtOH	40% EtOH	40% EtOH	

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
16	0	0	1	4	96	94	93	85	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min			
16	0	98	96	Pasa	

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Interno/Externo	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
17	Capa interna	Alginato Sódico	10	4	700	Talco 50%	0	0	90	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	70	28		Talco 50%, TEC 10%				
Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló	
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		
17	0	0	0	6	88	89	97	82	Pasa	

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
17	0	87	91	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Interno/Externo	Otros excipientes	Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	pasó/falló
18	Capa interna	Alginato Sódico	30	12	133.3 4	Talco 50%	0	80	89	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	40	16		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min		Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH		pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
18	0	0	0	6	88	89	93	84	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	
18	0	89	Pasa

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Interno/Externo	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2- 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
19	Capa interna	Alginato Sódico	75	30	26.67	Talco 50% Talco 30%, TEC 20% SLS 3%	0	94	95	Pasa
	Capa externa	HPMC AS LF	20	8						

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH			pasó/falló
		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
19	0	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	pasó/falló
		0	0	8	
		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
		95	97	96	
		95	78	78	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
19	0	95	93	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2-120 min	Tampón pH 5,5-45 min	Tampón pH 6,8-45 min	
20	Capa interna	Alginato Sódico	75	30	13.33	Talco 50%	0	91	97	Pasa
	Capa externa	L100 55	10	4		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº		Liberación API		pasó/falló
	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH		
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH
		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH
		40% EtOH	5% EtOH	40% EtOH

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
20	0	1	4	2	97	94	96	79	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min			
20	0	97	98	Pasa	

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2- 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 7,5 45 min	
21	Capa interna	Alginato Sódico	75	30	13.33	Talco 50%	0	-	89	Pasa
	Capa externa	FS 30D	10	4						

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 7,5/ 45 min sin EtOH			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
21	0	0	0	89	88	82	Pasa
						88	

Ejemplo N°	Liberación API Ensayos de Calcio			pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 7,5 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 7,5 sin Ca / 45 min	
21	0	94	94	Pasa

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Entérico pH 1,2- 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 7,5 45 min	pasó/falló
22C	-	FS 30D	10	4	-	Talco 50% TEC 5%	0	-	-	Pasa

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 7,5 / 45 min sin EtOH			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH
22C	4	1	0	100	-	-	-
							Falla

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
23	Capa interna	Alginato Potasio	de 50	20	20	Talco 50%	0	-	76	pasó/falló
	Capa externa	L 30D 55	10	4		Talco 50%, TEC 10%				Pasa

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
23	2	8	8	2	-	-	-	-	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
23	0	83	79	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/ Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2-120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
24	Capa interna	Alginato amonio	de 55	22	27.27	Talco 50%	0	96	85	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	15	6		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
24	0	0	2	7	93	92	95	89	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	
24	0	91	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló	
25	Capa interna	Alginato Sódico	55	22	18.18	Talco 50%	0	4	Tampón pH 5,5 - 45 min	Tampón pH 6,8 - 45 min	Pasa
	Capa externa	Modificado 30D 55	L 10	4		Talco 50%, TEC 10%					

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH			Liberación API			pasó/falló
25	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	83	Pasa
	0	0	0	0	98	100	96			

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio			pasó/falló
25	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min		Pasa
	0	94	98	

NÓDULOS DE LANSOPRAZOL

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2-60 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
26C	Capa interna	Alginato Sódico	40	16	25	Talco 50%	3	98	100	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	10	4						

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 60 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
26C	0	0	0	1	-	-	-	-	Pasa
	0	0	0	1	-	-	-	-	

Ejemplo N°		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2/60 min	Subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
26C	0	52	92	Falla

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Entérico pH 1,2-60 min	Tampón pH 5,5-45 min	Tampón pH 6,8-45 min	pasó/falló
27	Capa interna	Alginato Sódico	40	16	50	Talco 50%	0	100	91	Pasa

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min		Liberación API pH 1,2 + EtOH / 60 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH		pasó/falló				
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
27	0	0	0	0	-	-	-	-	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2/60 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
27	0	95	100	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
						Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
28C	Capa interna	L100 55 neutralizado (neutralizado a pH 6,0)	5	-	Talco 50% TEC 10%	1	-	-	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	30		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 60 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
28C	1	1	1	87	-	-	-	-	Falla

NÓDULOS DE CAFEÍNA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Polimérico	Revestimiento	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Relación Revestimiento Interno/Externo	Otros excipientes	Liberación API				
29C	Capa interna	L30D 55 (neutralizado a pH 6,0) + Ácido cítrico al 20%	5	-	Talco 50% TEC 10%	Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	100	Pasa	
	Capa externa	L 30D 55	10								Talco 50%, TEC 10%
29C	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min		Liberación API								pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH			
	17	17	45	100	-	-	-	-	Falla		

NÓDULOS DE SUCCINATO DE METOPROLOL

Ejemplo Nº	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Otros excipientes	Liberación API pH 1,2 + EtOH/120 min	pasó/falló
30C	Alginato Sódico	75	Talco 50%	40% EtOH	Falla
31C	Alginato Sódico	100	Talco 50%	60	Falla
32C	Alginato Sódico	120	Talco 50%	43	Falla

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	pasó/falló
33C	Capa interna	Alginato Sódico	100	40	10	Talco 50%	0	-	99	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	10	4		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min						Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH	pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH		
33C	-	-	48	1	-	-	-	Falla

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
34	Capa interna	Alginato Sódico	100	40	20	Talco 50%	0	98	100	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	20	8		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min						Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		
34	0	0	0	0	100	100	98	81		Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2/60 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min		subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
34	0	98	100		Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API										pasó/falló
	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min		
35	Capa interna	Alginato Sódico	75	30	26.67	Talco 50%	0	93	100		Pasa
	Capa externa	L 30D 55	20	8		Talco 50%, TEC 10%					

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min					Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
35	2	0	6	5		100	100	98	85	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min		
35	0	100	97		Pasa

MINI-COMPRIMIDOS DE CAFEÍNA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	pasó/falló
36	Capa interna	Alginato Sódico	40	18	25	Talco 50%	38	-	-	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	10	6		Talco 50%, TEC 10%	0	91	95	

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min					Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		
36	Capa interna	30	23	16	4	-	-	-	-		
	Capa externa	0	0	0	0	98	100	98	97		Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
36	0	85	90	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
37	Capa interna	Alginato Sódico	25	12	60	Talco 50%	0	84	98	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	15	10		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
37	0	0	0	0	97	95	98	98	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min			
37	0	99	97	Pasa	

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
38C	Capa interna	Alginato Sódico	40	18	10	Talco 50%	0	97	94	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	4	3		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsecuente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
38C	0	1	2	1	97	96	96	97	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
38C	0	30	88	Falla

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
39	Capa interna	Alginato Sódico	40	18	17,50	Talco 50%	0	96	95	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	7	4		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH	Liberación API			pasó/falló
			5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
			5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
			40% EtOH	5% EtOH	40% EtOH	

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
39	0	0	1	0	99	99	97	93	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min			
39	0	93	91	Pasa	

CÁPSULAS DE CAFEÍNA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
40	Capa interna	Alginato Sódico	5.17	6	96.13	Talco 50%	0	7	99	Pasa 6,8, Falla 5,5
	Capa externa	L 30D 55	4.97	6		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
40	0	0	0	0	-	-	-	-	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio			pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min		
40	0	89	97		Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
41	Capa interna	Alginato Sódico	5.17	6	15.47	Talco 50%	0	93	100	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	0.8	1		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min			Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	
41	0	0	3	99	99	95	Pasa
			1				

Ejemplo N°		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
41	0	97	95	Pasa

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
42	Capa interna	Alginato Sódico	3.5	4	22.86	Talco 50%	0	95	94	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	0.8	1		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
42	0	0	2	4	99	98	96	96	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min			
42	0	97	97	97	Pasa

NÓDULOS DE DULOXETINA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 1 hour 30 min	Tampón pH 6,8 1 hour 30 min	
43	Capa interna	Alginato Sódico	60		25	Talco 50%	1	61	91	Pasa 6,8, Falla 5,5
	Capa externa	L 30D 55	15							
Ejemplo N°	Liberación API									
	pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH									
43	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH		
	2	0	0	3	-	-	-	-	-	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 1 hora 30 min	
43	0	89	90 Pasa

COMPRIMIDOS DE CAFEÍNA

Ejemplo N°	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			pasó/falló
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
44	Capa interna	Alginato Sódico	1.78	2	100	Talco 50%	0	35	88	Pasa en 6,8,
	Capa externa	L 30D 55	1.78	2		Talco 50%, TEC 10%				Falla en 5,5

Ejemplo N°	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
44	1	1	3	5	88	87	91	92	Pasa

Ejemplo Nº		Liberación API Ensayos de Calcio		pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min	subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min	subsiguiente tampón pH 6,8 sin Ca / 45 min	
44	0	91	90	Pasa

Ejemplo Nº	Capa Interna/Externa	Tipo Revestimiento Polimérico	Cantidad Revestimiento Polimérico[%]	Cantidad Revestimiento Polimérico(mg/cm ²)	Relación Revestimiento Externo/Interno	Otros excipientes	Liberación API			
							Entérico pH 1,2 - 120 min	Tampón pH 5,5 45 min	Tampón pH 6,8 45 min	
45	Capa interna	Alginato Sódico	1.78	2	100	Talco 50%	4	92	92	Pasa
	Capa externa	L 30D 55	1.78	1		Talco 50%, TEC 10%				

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min		Liberación API			pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	
	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH		5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH

Ejemplo Nº	Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min				Liberación API pH 1,2 + EtOH / 120 min con subsiguiente tampón pH 6,8 / 45 min sin EtOH				pasó/falló
	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	5% EtOH	10% EtOH	20% EtOH	40% EtOH	
45	4	4	5	5	92	87	94	75	Pasa

Ejemplo Nº	Liberación API Ensayos de Calcio				pasó/falló
	HCl + Ca pH 1,2 / 120 min		subsiguiente tampón pH 6,8 con Ca / 45 min		
45	4		91		Pasa

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica o nutracéutica, que comprende
 - a) un núcleo que comprende un ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico y
 - b) una capa de revestimiento interna que comprende al menos 30% en peso de una o más sales del ácido algínico, y
 - c) una capa de revestimiento externa que comprende al menos 30% en peso de uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos, en donde el polímero o copolímero aniónico en la capa de revestimiento externa se selecciona de copolímeros de (met)acrilato o acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa.
2. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de la capa de revestimiento interna es al menos igual o mayor que la cantidad de la capa de revestimiento externa.
3. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde, excepto la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa, no existen capas de control adicionales presentes que controlen la liberación del ingrediente activo farmacéutico o uno nutracéutico.
4. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más sales del ácido algínico utilizadas para la capa de revestimiento interna tienen una viscosidad de 30 a 720 mPa.s (cP) de una disolución acuosa al 1% peso/peso.
5. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la capa de revestimiento interna y/o la externa comprende hasta 60% en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.
6. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP, con y sin la adición de etanol al 40% v/v.
7. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico no es más de 10% bajo condiciones in-vitro a pH 1,2 durante 2 horas en un medio tamponado de acuerdo con la USP, con y sin la adición de iones calcio 1,25 mM.
8. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 75% bajo condiciones in-vitro a pH 6,8 o a pH 7,5 durante 45 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP.
9. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es al menos 60% bajo condiciones in-vitro a pH 5,5 durante 90 min en un medio tamponado de acuerdo con la USP.
10. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde las sales de ácido algínico se seleccionan de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de magnesio, alginato de litio o alginato de amonio, o mezclas de las mismas.
11. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en donde uno o más polímeros o copolímeros que comprenden grupos laterales aniónicos en la capa de revestimiento externa comprende 25 a 95% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₁₈ de ácido acrílico o de ácido metacrílico y 75 a 5% en peso de monómeros de (met)acrilato que tienen un grupo aniónico.
12. Composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica o nutracéutica gastroresistente es un comprimido revestido, un mini-comprimido revestido, un nódulo revestido, un gránulo revestido, una bolsita, una cápsula, llena de nódulos revestidos o con polvo o con gránulos, o una cápsula revestida.

- 5 13. Procedimiento para producir la composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, al formar el núcleo que comprende el ingrediente activo mediante compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, mediante extrusión y subsiguiente redondeamiento, mediante granulación en húmedo o en seco, nodulación directa o uniendo polvos sobre perlas libres del ingrediente activo o núcleos neutros o partículas con contenido en ingrediente activo, y aplicando la capa de revestimiento interna y la capa de revestimiento externa en forma de dispersiones acuosas o disoluciones orgánicas en procesos de pulverización o por granulación por pulverización en lecho fluido.
- 10 14. Uso de una composición farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, como una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente con resistencia contra la influencia de etanol y con resistencia contra la influencia de iones calcio.