

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 429**

51 Int. Cl.:

C09D 103/04 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2006 PCT/FR2006/051114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2007 WO07048982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06831306 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 1940983**

54 Título: **Agente de recubrimiento**

30 Prioridad:

28.10.2005 FR 0553294

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

20.10.2017

73 Titular/es:

PARIS, LAURENCE (50.0%)

24, rue du Progrès

03600 Commentry, FR y

CARE & PHARMA PERSPECTIVES SA (50.0%)

72 Inventor/es:

PARIS, LAURENCE y

VAURES, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 638 429 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).

5

DESCRIPCIÓN

Agente de recubrimiento

Campo de aplicación

10

[0001] La presente invención se refiere al campo farmacéutico, cosmético, nutracéutico y alimentario y más particularmente al de las composiciones listas para usar destinadas al revestimiento de comprimidos, grageas, cápsulas y otras formas sólidas o semisólidas normalmente utilizadas en estos campos de aplicaciones diferentes.

15

Descripción del estado de la técnica anterior

20

[0002] Ciertas formas sólidas o semisólidas destinadas a ser administradas bien por vía oral, o bien por vía parenteral, u otra, necesitan estar aisladas del entorno ambiental con el objetivo:

- de evitar un deterioro con el tiempo de los componentes activos frente a la luz, el oxígeno del aire y la humedad,
- de enmascarar un sabor desagradable en el momento de la absorción del producto,
- de enmascarar un olor,
- etc.

25

[0003] Estas formas sólidas o semisólidas están habitualmente comprimidas de todas formas, grageas, cápsulas blandas, microgránulos, granulados, pastas (gomas de mascar), etc

30

[0004] El aislamiento de estas formas frente al ambiente exterior se obtiene por su revestimiento o recubrimiento con la ayuda de diferentes ingredientes.

[0005] Se entiende por "revestimiento o recubrimiento", la formación de una película continua en la superficie de la forma sólida o semisólida.

35

[0006] Este depósito se hace en general por pulverización de ingredientes específicos disuelto o suspendido en un solvente acuoso u orgánico.

40

[0007] Estas sustancias tienen la particularidad de ser agentes filmógenos.

[0008] Se entiende por "agente filmógeno", sustancias que, disueltas, dan lugar a una película continua en la superficie de una forma sólida o semisólida, por evaporación del solvente bajo el efecto de un fenómeno térmico.

45

[0009] En la mayoría de casos, el fenómeno térmico es un aumento de temperatura del ambiente circundante. El espesor de dichas películas depositadas en la superficie del sólido, es del orden del micrón y depende del depósito efectuado sobre el soporte.

[0010] Los agentes filmógenos normalmente utilizados son:

50

- Derivados de origen natural como:

- * celulosas: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, etc ...
- * almidones: maltodextrinas, polidextrosas, etc..

55

- Polímeros sintéticos tales como alcoholes de polivinilo, acetato de polivinilo, resinas metacrilicas, etc

[0011] Estas diferentes sustancias se pueden utilizar solas en solución o dispersión acuosa u orgánica o en mezcla con otros ingredientes con el fin de reforzar las propiedades de las películas formadas.

60

[0012] Así se asocian a los agentes filmógenos:

- plastificantes con el fin de dar una cierta elasticidad a la película evitando así un agrietamiento por retracción de la película en el momento de su secado,
- cargas que tienen como objetivo aumentar la concentración en materia sólida en la película con el fin de disminuir el tiempo de secado de este último,
- opacificantes para proteger los núcleos de la acción de la luz,
- colorantes con el objetivo de mejorar el aspecto final del comprimido,
- etc.

70

[0013] Estos diferentes compuestos se introducen en los preparados listos para usar en índices muy variables en función del objetivo deseado.

[0014] Así se han desarrollado un cierto número de patentes en el caso de mezclas listas para usar con el fin de

5 facilitar la etapa de preparación de la solución o suspensión de revestimiento.

[0015] Entre estos podemos citar las patentes de Colorcon:

- 10 - la patente americana US4704295 señala una película de revestimiento con base de acetato de polivinilo,
- la patente europea EP 0551700 protege el uso de la celulosa y de la lactosa en aplicaciones filmógenas en el caso de los comprimidos destinados al campo de la farmacéutica y la confitería,
- la patente americana US 4828841 utiliza las maltodextrinas como agente filmógeno en asociación con un derivado de alginato,
15 - la patente americana US4802924 se basa en el uso de polidextrosas en asociación con un derivado de alginato con objeto de reducir el índice de calorías que puede aportar un recubrimiento con base de azúcar que se utiliza muy a menudo en confitería.

[0016] Igualmente, la empresa Seppic ha protegido un cierto número de composiciones filmógenas listas para usar cuyo ingrediente principal es la hidroxipropilmetilcelulosa:

- 20 - patentes americanas US5393333; US4665645; US4576646,
- patentes europeas EP0523120; EP0133827.

[0017] Estas patentes se han registrado para aplicaciones farmacéuticas, recubrimientos de comprimidos y otras formas sólidas farmacéuticas o dietéticas, pero también para aplicaciones agronómicas, protección de semillas antes de la germinación.

[0018] El revestimiento de formas sólidas o semisólidas de la naturaleza que sea y en particular en el campo de la farmacéutica, nutracéutica y cosmética sigue siendo una operación larga y delicada.

[0019] En efecto, esta operación pone en práctica material sofisticado tal como turbinas de revestimiento provistas de sistemas de calentamiento y de ventilación eficientes para Las condiciones operativas tales como la cantidad de pulverización y la temperatura de calentamiento deben evitar un secado prematuro de la solución antes de asentarse sobre el soporte sólido.

[0020] Las temperaturas de trabajo son del orden de 35 a 45°C.

[0021] La duración de esta operación va en función de los contenidos que se depositan sobre el soporte sólido y el tiempo de evaporación del solvente.

[0022] En la mayoría de casos el solvente consiste en agua.

[0023] Por lo tanto cuanto mayor sea el contenido de agua de la solución o de la suspensión de recubrimiento, mayor será el tiempo de evaporación.

[0024] En el campo de la farmacéutica y la nutracéutica, cuanto mayor sea el tiempo de exposición de los productos al calor, más importante será el riesgo de deterioro de los principios activos.

[0025] Esta operación se puede reducir si las soluciones o suspensiones de revestimiento son sólidos fuertemente concentrados en materias sólidas, la cantidad de disolvente que se evapora es menor.

Sin embargo, en la mayoría de casos todas las patentes citadas anteriormente así como en las especificaciones de los proveedores de los preparados de revestimiento listos para usar, se recomienda el uso de estas preparaciones en la concentración de sólidos en suspensión o la solución de recubrimiento en el intervalo de 10 a 20%, preferiblemente entre 12 y 15%, expresado en peso con respecto a la masa total de la preparación.

55 <|> En consecuencia, cerca del 85% de agua debe evaporarse en un lapso de tiempo relativamente corto imponiendo un calentamiento relativamente corto y sistemas de ventilación dentro de la turbina muy eficientes. La temperatura del lecho de comprimidos se sitúa normalmente entre 35 y 45°C.

60 <|> "Tal es el caso de un producto de revestimiento desarrollado por la compañía Roquette y sujeto a una patente francesa FR2862654. De hecho, la compañía Roquette especializada en almidones de patata y otros presentó esta patente en el campo del revestimiento cuyo agente formador de película está constituido por almidón de guisante modificado, hidroxipropil almidón de guisante.

[0026] Este almidón modificado tiene la particularidad de ser soluble en frío bajo forma pregelatinizada. Sin embargo, este almidón rico en amilosa tiene tendencia a espesar considerablemente el medio, reduciendo así su concentración en medio acuoso. Por lo tanto, las concentraciones en materias sólidas en las soluciones de recubrimiento propuestas por Roquette no sobrepasan el 20% y en ciertos casos, es necesario calentar la preparación. Así, los contenidos en agua en los preparados de Roquette son casi idénticos (80% de agua) a aquellas soluciones de recubrimientos con derivados celulósicos." Para resolver tal problema, el aumento de la concentración en materias sólidas en la fase acuosa u orgánica sería juiciosa. Pero dos problemas se ponen en función de la naturaleza del agente filmógeno.

[0027] En efecto, en el caso de los agentes filmógenos de origen natural modificados o no o sintético, tales como

5 los derivados celulósicos, la concentración en materia sólida en el medio se limita por la viscosidad de este último. Las suspensiones listas para usar con la concentración de 12 a 15 % presentan una viscosidad del orden de 1000 cPs, la viscosidad máxima permitida para los sistemas de pulverización utilizados habitualmente para este tipo de preparación.

10 [0028] En el caso de los agentes filmógenos de origen sintético tales como las resinas metacrílicas, soluciones o dispersiones demasiado concentradas en materias sólidas causan la aglomeración de los comprimidos dentro de la turbina porque dichas soluciones o suspensiones presentan propiedades adhesivas a fuertes concentraciones.

15 [0029] Así, después de un estudio en profundidad de la literatura científica en el campo de las composiciones de recubrimiento listas para usar, no se posibilitó resaltar una solución eficaz para reducir el tiempo de recubrimiento, esto se debe al tiempo necesario para la evaporación de una gran cantidad de solvente que, en la mayoría de casos, es agua.

Descripción de la invención

20 [0030] Partiendo de este resultado y para remediarlo, la invención propone composiciones filmógenas sólidas listas para usar destinadas a la realización de soluciones o dispersiones de recubrimiento para formas sólidas o semisólidas notables por el hecho de que la viscosidad de estas soluciones o dispersiones después de la reconstitución en frío, es inferior a 1000 centipoises, para una concentración en materias sólidas superior a 20%,
25 esta viscosidad se obtiene por el uso de agentes filmógenos de origen natural, solubles en frío y de débil viscosidad en medio acuoso para altas concentraciones, la elasticidad de las películas se obtiene mediante la adición de plastificantes lipófilos.

30 [0031] Así, la presente invención tiene como objetivo desarrollar composiciones filmógenas que, después de la pulverización de soluciones o dispersiones altamente concentradas en dichas composiciones, permiten obtener películas de revestimiento similares en las propiedades físicas a aquellos obtenidos a partir de soluciones o dispersiones celulósicas de concentraciones débiles, a saber:

- una muy buena adherencia al soporte sólido,
- una elasticidad que evita cualquier agrietamiento por retracción o dilatación de la película en el momento del proceso y de la conservación del sólido recubrimiento,
- una buena disgregación en medio acuoso neutro, ácido y básico.

40 [0032] Esta invención se puede aplicar también en composiciones filmógenas destinadas a proteger el soporte de la luz, de la humedad circundante, de la acción oxidante del aire, a enmascarar un sabor y/o un olor, en función de los aditivos incorporados a dichas composiciones. Esta invención se basa en el hecho de que ciertas composiciones filmógenas solubilizadas o dispersadas en frío en el solvente de pulverización, dan lugar a soluciones o dispersiones de viscosidad débil incluso para concentraciones elevadas contrariamente a las celulosas tales como las hidroxipropilcelulosas.

45 [0033] Así, incluso en fuertes concentraciones, las soluciones o dispersiones así obtenidas en frío quedan pulverizables o aplicables en espray, sin riesgo de obturar el sistema de pulverización. El depósito en la superficie del soporte es más importante en el mismo lapso de tiempo que con las soluciones poco concentradas, el tiempo de trabajo se encuentra así reducido limitando de este modo los riesgos de deterioro de ciertos principios activos.

50 [0034] Se entiende por "pulverizable o aplicable en espray" la posibilidad por administración de aire bajo presión en dichas soluciones o dispersiones de formar una nube de finas gotitas de líquidos. Estas gotitas se caracterizan por que su tamaño y humectabilidad son tales que permiten la formación de una película muy suave y homogénea sobre la superficie del soporte sólido, con ello se facilita la evaporación del solvente. Las sustancias filmógenas puestas en práctica son materias primas de origen natural muy utilizadas en el campo de la farmacéutica, cosmética y dietética.

Descripción en profundidad

60 [0035] La obtención de dichas composiciones filmógenas listas para usar que constituyen el objeto de la presente invención recurren a sustancias de dichos agentes filmógenos, que en solución acuosa u orgánica conducen, después de la solubilización en frío, a preparaciones de viscosidades débiles para concentraciones elevadas en materias sólidas.

65 [0036] Estas sustancias pueden utilizarse solas, en la concentración de 25% y más en solución acuosa, dando lugar después de la pulverización a películas que presentan una cierta resistencia, en las que los activos pueden estar sueltos o dispersos.

70 [0037] Se entiende por "activos" sustancias que confieren a las películas resultantes de dichas composiciones propiedades específicas tal como una protección acrecentada contra la humedad, una resistencia a los jugos gástricos, una permeabilidad modulada, etc.

5 [0038] Estas mismas sustancias pueden utilizarse en asociación con otros excipientes llamados de estructuración, que tienen como objetivo reforzar la solidez de dicha película.

[0039] En asociación con los agentes de estructuración y/o los activos, los agentes filmógenos de dichas composiciones juegan así el papel de "aglomerante".

10 [0040] Se entiende por "aglomerante" sustancias que actúan como cementos entre las partículas de una red con objeto de consolidar una estructura más o menos sólida.

15 [0041] Así, estas sustancias filmógenas por su propiedad aglutinante aseguran en el momento de la pulverización de las soluciones de recubrimiento, la dispersión homogénea de los agentes estructurantes y/o de los activos por su encarcelamiento en la red viscosa de dichas soluciones.

20 [0042] Así, la distribución homogénea de estos componentes diferentes en la superficie del sólido, confiere en la película así formada, una solidez acrecentada o propiedades específicas optimizadas, dependiendo de la concentración de dichos componentes.

[0043] Los agentes filmógenos que permiten obtener dichas composiciones listas para usar y que desempeñan la función de "aglomerante", pertenecen a la clase de polímeros naturales, los polisacáridos.

25 [0044] Los polisacáridos retenidos en el marco de esta invención son los almidones.

[0045] Los almidones son polímeros de glucosa. Estas moléculas están encadenadas ya sea manera:

- Lineal: amilosa
- 30 - Ramificada: amilopectina

[0046] Habitualmente, los almidones llamados nativos, almidones como los que se extraen de las plantas, son una mezcla de estas dos estructuras.

35 [0047] En función de su procedencia, la proporción de estos dos polímeros varía tal y como se muestra en la siguiente tabla.

| | Amilosa % | Amilopectina% |
|----------------------|-----------|---------------|
| Maíz | 25% | 75% |
| Maíz ceroso | 1-5% | 95-99% |
| Trigo | 25% | 75% |
| Patata | 20% | 80% |
| Tapioca | 17% | 83% |
| Maíz rico en amilosa | 50-70% | 30-50% |

40 [0048] Como tal, los almidones nativos no presentan propiedades filmógenas cuando se dispersan en agua fría. Permanecen en estado de partículas.

45 [0049] Su propiedad espesante se exalta solo calentando los granos de almidón en presencia de agua. Esta es la etapa de gelificación de los almidones. Hay un estallido de dichos granos que permite de este modo una hidratación completa del polímero y la formación de una solución coloidal. Esta hidratación se concretiza sobre el plano físico por un aumento de la viscosidad de la solución que, por enfriamiento, da lugar al curso del tiempo en un gel. Este es el fenómeno de retrogradación.

[0050] Sin embargo, estos geles son poco sólidos y liberan el agua de la red por sinéresis.

50 [0051] Estas soluciones se pulverizan habitualmente en caliente sobre el soporte sólido. Las películas obtenidas en estas condiciones son frágiles y raramente transparentes.

55 [0052] La solidez de estas películas depende de la concentración en amilosa en el almidón retenido. Los almidones ricos en amilosa son más aptos para formar películas sólidas que los almidones ricos en amilopectina, pero la viscosidad de tales soluciones es muy importante incluso en concentraciones débiles.

60 [0053] Se han tomado un cierto número de patentes en este dominio tal como la patente WO0200205 que aplica un almidón acetilado pregelatinizado con alto contenido de amilosa. Las soluciones de pulverización necesitan calentarse previamente entre 50 y 60°C y la concentración de estas últimas no es superior a 25%. La patente de Upjohn GB 810,306 aplica un acetofalato de amilosa cuyo contenido en solución es elevado. Este tipo de almidón conduce a la formación de películas gastrorresistentes, no solubles en medio ácido.

[0054] Por otra parte, las soluciones de almidones nativos presentan viscosidades muy elevadas para concentraciones débiles.

5

[0055] En función del tipo de almidón, las temperaturas de gelificación, el aspecto de las películas y el fenómeno de retrogradación varían. Estos datos se presentan en la siguiente tabla.

| TIPO DE ALMIDÓN | TEMP. DE GELIFICACIÓN | ASPECTO DE LA PASTA | | | RETROGRADACIÓN |
|-----------------|-----------------------|---------------------|---------|------------------------|----------------|
| | | Viscosidad | Textura | Aspecto de la película | |
| Maíz | 62-80°C | Media | Corta | Opaco | Fuerte |
| Maíz ceroso | 63-72°C | Media | Larga | Medianamente claro | Débil |
| Trigo | 52-85°C | Débil | Corta | Translúcido | Fuerte |
| Patata | 58-65°C | Alta | Larga | Transparente | Media |
| Tapioca | 60-65°C | Alta | Larga | Muy transparente | Débil |

10 [0056] Así, tales almidones nativos no pueden ser objeto de composiciones filmógenas altamente concentradas para el revestimiento de formas sólidas para el campo de la farmacia, de la cosmética y del nutracéutico debido a:

- 15 - la necesidad de calentar las soluciones de manera que permita a los granos de almidones hidratarse y desarrollar sus propiedades filmógenas. Las temperaturas puestas en práctica son superiores a las temperaturas de gelificación,
- una viscosidad elevada para concentraciones débiles puestas en juego.

20 [0057] Sin embargo, el campo de la alimentación confrontado con los mismos problemas citados previamente tiene permiso de desarrollar un cierto número de almidones llamados almidones modificados para resolver estos últimos.

[0058] Las modificaciones sufridas por los almidones nativos son de diversas naturalezas.

25 [0059] Estas pueden ser:

- físicas,
- químicas,
- enzimáticas.

30 [0060] También son posibles combinaciones de estas diferentes modificaciones. La modificación física más utilizada es la transformación del almidón nativo en almidón pregelatinizado. Esta modificación conduce a la supresión de la etapa de calentamiento de la solución de almidón para obtener la hidratación completa del polímero de glucosa. En consecuencia, cuando se pone en agua fría, el almidón conduce instantáneamente a la formación de una solución que presenta una cierta viscosidad.

[0061] Sobre el plano químico, los almidones pueden sufrir:

- 40 - reacciones de sustitución que conducen a almidones:
 - * reticulados: creación de enlaces entre dos cadenas poliméricas
 - * esterificados y eterificados: sustitución de un grupo OH de la cadena polimérica a través de grupos hidroxipropilo, hidroxietilo o acetilo
 - * sustituidos por grupos químicos como el octenil succinato de sodio

[0062] Estos almidones tienen la particularidad de tener un poder de retrogradación muy débil.

- reacciones de hidrólisis que conducen a almidones que presentan cadenas poliméricas cortas:

- * Las dextrinas: almidón que tiene que sufrir una despolimerización después de recombinarse en polímeros ramificados de cadena corta. Estos almidones no presentan el fenómeno de retrogradación,
- * Los almidones hidrolizados que conducen a polímeros no ramificados de cadenas cortas. Estos almidones presentan un fuerte poder de retrogradación.

55 [0063] Estos almidones pueden someterse posteriormente a reacciones de sustitución como se definió anteriormente.

- reacciones de oxidación conducen a la sustitución de las agrupaciones de hidroxilos a través de grupos COOH o CO. En el momento de estas reacciones de oxidación, hay despolimerización de los almidones que dan lugar a moléculas que tienen cadenas cortas poliméricas. Estos almidones no presentan fenómenos de retrogradación para el volumen estérico de los grupos COOH y CO impidiendo así la formación de enlaces hidrógenos entre las cadenas poliméricas.

60

[0064] Sobre el plano enzimático, los almidones sufren hidrólisis. Las moléculas obtenidas de este modo se

5 denominan maltodextrinas. En función de la intensidad de la hidrólisis enzimática, existen diferentes tipos de maltodextrinas definidos por el número de moléculas de dextrosa presente sobre la cadena polimérica. Estas moléculas son solubles en frío en el agua y conducen a soluciones que presentan viscosidades muy débiles.

10 [0065] Salvo las reacciones enzimáticas, todas las otras reacciones químicas se efectúan sobre el grano de almidón él mismo. En consecuencia, es posible combinar la modificación física, pregelatinización, y la modificación química.

[0066] Así, un mismo almidón sustituido se puede presentar:

- 15 - bajo la forma tradicional: almidón sustituido,
- y bajo la forma pregelatinizada: almidón sustituido pregelatinizado.

[0067] En el primer caso, será necesario calentar la solución para obtener una solución coloidal, pero a una temperatura inferior a la del almidón nativo gracias a la modificación química efectuada sobre el grano.

20 [0068] En el segundo caso, la sencilla dispersión del almidón sustituido pregelatinizado en agua fría conducirá a la formación de la solución coloidal.

25 [0069] Todos estos almidones presentan propiedades filmógenas algunos de los cuales se utilizan en el campo de la alimentación para dar un aspecto brillante al producto acabado tal como las galletas de aperitivo.

[0070] Así, entre estos diferentes tipos de almidones modificados citados previamente, los almidones sustituidos que se han escogido en la presente invención, entre otros, son los almidones esterificados y eterificados, pregelatinizados o no.

30 [0071] Comparados con los almidones nativos, estos almidones sustituidos presentan una débil viscosidad en medio acuoso para una fuerte concentración. Como ejemplo, un hidroxipropil almidón de maíz con una concentración de 15% en el agua conduce a una viscosidad de aproximadamente 150 centipoises.

35 [0072] Tales soluciones se pulverizan fácilmente sobre soportes sólidos tales como comprimidos, cápsulas, etc.

[0073] Además, la forma pregelatinizada permite una solubilización de este almidón, en frío, en agua.

40 [0074] Comparadas con las soluciones filmógenas tradicionales de hidroxipropilmetilcelulosa de misma concentración, las viscosidades de estas últimas son claramente más altas tal como se indica en la siguiente tabla, por lo que resulta imposible aumentar sólidos en dichas soluciones.

| Concentraciones | Phannacoat 645 | Pharmacoat 606 | Pharmacoat 615 |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 2% | 4,50 cPs | 6,00 cPs | 15,00 cPs |
| 4% | 12,50 cPs | 22,50 cPs | 90,00 cPs |
| 6% | 32,00 cPs | 65,00 cPs | 350,00 cPs |
| 8% | 75,00 cPs | 170,00 cPs | 1100,00 cPs |
| 10% | 175,00 cPs | 350,00 cPs | 2500,00 cPs |
| 12% | 300,00 cPs | 650,00 cPs | / |
| 14% | 550,00 cPs | 1200,00 cPs | / |

45 [0075] El procedimiento de recubrimiento de formas sólidas en el campo de la farmacéutica se basa en la dispersión de una solución filmógena más o menos viscosa en forma de una niebla que consiste en gotitas muy finas. Esta niebla se obtiene gracias al aire comprimido que actúa:

- 50 - por una parte, forzando dicha solución a través de un orificio de tamaño definido,
- por otra parte, estallando el chorro que llega más o menos perpendicularmente desde cada lado del chorro de líquido.

[0076] Bajo tales condiciones, el caudal de líquido es del orden de 9 g/min a través de un orificio de 1,2 mm y la presión del aire que estalla el chorro de líquido es del orden de 2 a 3 bar.

55 [0077] Así, es fácil de comprender que si la viscosidad de la solución filmógena aumenta, la presión del aire aplicado sobre esta última deberá ser más importante para estallar un producto más compacto. Por otra parte, para mantener la misma cantidad, será necesario aumentar el orificio del conducto de pulverización. Sin embargo, esto solo puede hacerse en detrimento de la finura de la niebla final. De este modo, para concentraciones superiores a 12% en sólidos en las soluciones tradicionales de recubrimiento con base de hidroxipropilmetilcelulosa, resulta imposible pulverizar porque las viscosidades se vuelven demasiado importantes para obtener una niebla suficientemente fina.

60 El límite de viscosidad que no se debe superar, habitualmente fijada con soluciones de hidroxipropilmetilcelulosa, es de 1200 centipoises para una presión de aire de pulverización del orden de 3 bares.

5 [0078] En cambio, en el caso del hidroxipropil almidón, las soluciones presentan viscosidades relativamente débiles para concentraciones elevadas.

| CONCENTRACIONES | VISCOSIDADES |
|-----------------|--------------|
| 5% | 15.03 cPs |
| 10% | 36.12 cPs |
| 15% | 148.72 cPs |
| 20% | 556.66 cPs |
| 25% | 2829.16 cPs |
| 30% | 7988.88 cPs |

10 [0079] En consecuencia en asociación con otros ingredientes que no tienen ninguna influencia sobre la viscosidad de estas últimas, será posible aumentar la concentración en materias sólidas del medio.

[0080] Esto se pone en evidencia al nivel de las composiciones siguientes:

- 15
- una solución con 20% de hidroxipropil almidón (dispersión 1)
 - una solución con 18% de hidroxipropil almidón pregelatinizado, 6,0% de hidroxipropil almidón, 1,5% dibehenato de glicerol, y 4,5% de dióxido de titanio (dispersión 2).

20 [0081] En ambos casos, las soluciones se han realizado en frío utilizando un agitador de tipo de palas que gira a 700 trs/min. El tiempo de agitación se ha fijado en 120 minutos para asegurar una perfecta hidratación del polímero. La viscosidad de estas dos soluciones se ha determinado con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVT, utilizando un móvil nº3, que gira a velocidad de 20 trs/min. Las medidas se han realizado a la temperatura de 20°C.

25 [0082] Conforme a lo que esperamos, las soluciones altamente concentradas con base de hidroxipropil almidón presentan viscosidades conforme a las características fijadas para soluciones de recubrimiento.

| | Hidroxipropil almidón |
|--------------|-----------------------|
| Dispersión 1 | 556.66 cPs |
| Dispersión 2 | 650.00 cPs |

30 [0083] Si los almidones modificados, entre otros los hidroxipropil almidón son objeto de un cierto número de patentes en campos muy diversos además de la farmacia, la cosmética y la dietética, estos últimos en cambio se utilizan poco en la realización de soluciones de recubrimiento para el dominio farmacéutico y aún menos en la composición de preparados filmógenos listos para usar.

35 [0084] Como ejemplo, el hidroxipropil almidón entra en la composición de colas para la fijación sobre soporte, tal como se describe en la patente americana US 4837314. En el campo de las composiciones listas para usar, podemos citar entre otras la patente europea EP0819387 para el revestimiento de gomas de mascar. Esta patente aplica el hidroxipropil almidón de tapioca que se ha sometido previamente a una hidrólisis para reducir la longitud de las cadenas. El grado de sustitución de los grupos OH a través de grupos hidroxipropilo se sitúa entre 0,05 y 0,20. La concentración en materias sólidas en la solución de recubrimiento está comprendida entre 5 y 60%. La realización de esta solución necesita llevarla entre 60° y 70°C antes de su pulverización y mantener la temperatura entre 30° y 50°C durante la pulverización. Estas soluciones se utilizan sin aditivos porque las películas obtenidas presentan una buena elasticidad, un buen brillo y un muy buen efecto aislante de los núcleos.

45 [0085] La segunda patente que hace mención del hidroxipropil almidón como agente filmógeno, es la patente de Roquette, FR2862654. El hidroxipropil almidón aplicado en la presente invención es un hidroxipropil almidón rico en amilosa resultante de leguminosas tales como el guisante, las alubias, el haba y el haboncillo. Roquette protege una composición amilácea filmógena que contiene un almidón modificado de leguminosa, un plastificante y agua, el agente filmógeno siendo un almidón modificado. El contenido de amilosa en esta composición está comprendido entre 25 y 45% expresado en peso seco respecto al peso seco de almidón. Roquette protege esta composición filmógena para diversas aplicaciones tales como el recubrimiento de comprimidos, la fabricación de películas aromáticas, la fabricación de cápsulas blandas o duras, etc.

55 [0086] Por lo tanto, Roquette reivindica un contenido en almidón de guisante en la composición filmógena comprendida entre 10 y 90% porque los expertos en la técnica saben que para las distintas aplicaciones anteriormente citadas, la concentración en agente filmógeno, va a variar. En el caso de la aplicación, composición filmógena para recubrimiento, Roquette protege una solución que tiene una concentración en almidón modificado de 10 a 15% y preferiblemente, una composición filmógena líquida que contiene 10% de materias sólidas que conducen a una viscosidad inferior a 500 centipoises a 25°C. El 10% de materias secas engloban el almidón de guisante y el plastificante. El contenido plastificado varía de 2,5 a 30% expresado en masa con respecto a la masa total de almidón puesta en práctica, parece evidente que el contenido real en almidón varía de 5.50% a 9.75%.

60 [0087] Por otra parte, el procedimiento descrito para la realización de la solución de recubrimiento preconiza un

5 calentamiento a 90°C y la solución filmógena se mantiene a 55°C durante toda la operación de pulverización.

[0088] Así, en la patente europea EP0819387 y la de Roquette, parece necesario calentar la solución de recubrimiento antes de utilizarlo y esto, a pesar del uso de hidroxipropil almidón.

10 [0089] En cambio, en la presente invención, la solución de recubrimiento se realiza en frío. Esto se basa en la elección juiciosa de los almidones modificados utilizados en la composición. Por lo tanto, contrariamente a la patente de Roquette, los hidroxipropil almidones fueron seleccionados de plantas de cereales, tales como el maíz, el arroz, el trigo así como de algunos tubérculos como la patata y la tapioca, teniendo preferencia el hidroxipropil almidón de maíz transformado genéticamente o no, sin haber escogido la cualidad "rico en amilosa".
15 Todos estos almidones presentan contenidos en amilosa inferiores o iguales a 25% por lo tanto no responden a los criterios recogidos en la patente de Roquette, superiores a 25%, y permiten tener soluciones poco viscosas conservando sus propiedades filmógenas a causa del débil contenido en amilosa y por una elección juiciosa de aditivos.

20 [0090] Sea cual sea el origen vegetal del almidón, el hidroxipropil almidón recogido en la presente invención, posee un grado de sustitución (DS) comprendido entre 0,05 y 0,20, este grado de sustitución correspondiendo al número medio de grupos hidroxipropilo sustituidos para 10 unidades de anhidroglucosa. Además, este hidroxipropil almidón puede haber sufrido antes del injerto una modificación física, pregelatinización, y/o una modificación química tal como una hidrólisis parcial.

25 [0091] La concentración en hidroxipropil almidón en la presente composición sólida lista para usar es superior a 50%. La preferencia se da en una composición lista para usar que contiene de 70 a 95% en masa con respecto a la masa total de la composición filmógena, de hidroxipropil almidón. Teniendo en cuenta que, en la presente invención el contenido en materias sólidas de las soluciones o dispersiones de recubrimiento reconstituidas a partir de dichas composiciones, pueden contener de 25 a 35% de materias secas expresado en masa con respecto a la masa total de la solución, la concentración en hidroxipropil almidón está así, comprendida entre 17,5% y 33,25%, contenido claramente superior al protegido por Roquette, sea 5,50 a 9,75% expresado en masa con respecto a la masa total de la solución, para la aplicación de composiciones filmógenas para recubrimiento.

30 [0092] En un marco general, las composiciones filmógenas listas para usar contienen además del agente filmógeno básico, las sustancias:

- de carga que facilitan el recubrimiento,
- que aumentan la elasticidad de la película,
- 35 - que mejoran el aspecto final del recubrimiento,
- que aportan propiedades específicas a la película.

40 [0093] Se ha demostrado que la adición de ciertos ingredientes a la solución de recubrimiento facilitaba el recubrimiento, tal como una toma de masa más rápida o una reducción del tiempo de secado. Estas sustancias se califican en el caso presente como "cargas".

45 [0094] Se entiende por "cargas" todas las sustancias susceptibles de incorporarse en las mallas de la red filmógena sin modificar su estructura y sus propiedades físicas. Son sustancias calificadas como inertes. Estas no están ahí más que para aumentar el contenido en materias secas de la solución filmógena sin modificar las propiedades finales de esta última. Habitualmente, estas sustancias son insolubles o débilmente solubles en el medio de solubilización del agente filmógeno. Entre las sustancias que pueden actuar de este modo, se han considerado en la presente invención, la celulosa microcristalina, la lactosa, los almidones nativos y los almidones modificados no pregelatinizados. Preferiblemente, se han retenido los almidones nativos y los almidones modificados no pregelatinizados tales como las maltodextrinas. La concentración en estos almidones puede variar de 0,1 a 50% expresada en masa con respecto a la masa total de la composición filmógena lista para usar. Con relación a la elasticidad de las películas, este criterio es muy importante en el caso del recubrimiento. En efecto, se puede utilizar toda sustancia filmógena en el caso de un recubrimiento de formas sólidas. Sin embargo, la mayoría de estas presentan un fuerte poder de retracción al secado. Esta retracción proviene de una evaporación del agua contenida entre las cadenas poliméricas del agente filmógeno. En consecuencia, sobre los ángulos vivos de los comprimidos, el recubrimiento se suelta de su soporte por agrietamiento. En el caso de las cápsulas blandas consideradas como formas sólidas, la elasticidad de la película es primordial para la deformación potencial de la cápsula bajo el efecto de una presión. Así, la película depositada en la superficie de esta última debe tener la capacidad de sufrir una deformación sin romperse.

55 [0095] Para paliar este inconveniente, las sustancias calificadas de plastificantes se adicionan a la solución de recubrimiento. Estas se intercalan entre las cadenas del polímero filmógeno por formación de enlaces hidrógenos como lo hacen las moléculas de agua. Sin embargo en el momento del secado, estas moléculas no se evaporan y dan lugar a una red más flexible. Entre las sustancias que pueden actuar de este modo en la presente invención se encuentran plastificantes de tipo hidrófilo tales como el glicerol, el sorbitol, los anhídridos de sorbitol,
60 el polioxitileno glicol, el trietilcitrate, el propilenglicol, etc.

[0096] Sin embargo, asociados a los almidones que están modificados o no, la mayoría de estos plastificantes conducen a las películas de revestimiento más o menos adhesivos a causa de la fuerte higroscopicidad de estos

5 agentes filmógenos. Así, para paliar este inconveniente también se han considerado las moléculas de cadenas grasas que poseen grupos electroatrayentes que permiten de este modo la formación de enlaces hidrógenos con las cadenas poliméricas del agente filmógeno.

10 [0097] Se entiende por "grupos electroatrayentes", todos los grupos químicos cargados positiva o negativamente que facilitan la creación de enlaces químicos de energía débil tales como los enlaces hidrógenos. Entre estos grupos se retienen aquellos que contienen átomos de hidrógeno o de oxígeno. Estas sustancias son además interesantes fuera de la formación de enlaces hidrógenos con cadenas poliméricas, estas reaccionan en particular con la amilosa para formar complejos que conducen, en función de la concentración, hasta la gelificación del almidón tal como se observa con la gelatina. Esta reacción es muy conocida por los expertos en 15 la técnica de la industria de panificación. En consecuencia, para concentraciones débiles en agentes plastificantes lipófilos, el poder filmógeno del hidroxipropil almidón está reforzado. Se han recogido lipófilos como plastificantes que responden a los criterios precedentes, las familias químicas siguientes:

20 - derivados del glicerol:
 * ésteres de ácido graso del glicerol
 * ésteres de ácido graso del poliglicerol
 * ésteres de ácido graso del glicerol polioxietilenado
 * ésteres de ácido graso del glicerol sustituido

25 - derivados del glicol
 * ésteres de ácido graso del glicol
 * ésteres de ácido graso del propilenglicol
 * ésteres de ácido graso del polioxietileno glicol
 * ésteres de alcoholes grasos del polioxietileno glicol
 30 * ésteres de ácido graso del etileno glicol
 * ésteres de ácido graso del dietileno glicol

- derivados de los polioles
 * los sorbitanos (laurato, oleato, palmitato, estearato, trioleato)
 35 * los sucroésteres de ácidos grasos

- derivados de los aceites vegetales tales como el aceite de ricino, el aceite de soja, etc
 * simples y/o hidroxilados
 * simples, hidroxilados y/o hidrogenados
 40 * simples y/o hidroxilados y/o hidrogenados y/o polioxietilenados

- los diésteres de diácidos y de alcoholes tales como el sebacato de butilo, etc.

45 [0098] Entre los ácidos grasos que pueden jugar la función de cadenas grasas en los plastificantes lipófilos retenidos, nuestra preferencia gira hacia los ácidos esteárico, cetoesteárico, cáprico-caprílico, oleico, láurico, linoléico, linoleico, mirfístico, palmítico, dibehénico, undecilénico, ricinoleico.

[0099] Las cadenas grasas también pueden ser alcoholes grasos de los ácidos grasos correspondientes y mencionados arriba. En el seno de una misma familia, estos plastificantes pueden utilizarse solos o en 50 combinación tal como mezcla de monoestearato de glicerol/monopalmitato de glicerol. En función de su reactividad con el hidroxipropil almidón puesto en práctica, el contenido de plastificantes lipófilos varía de 0,1% a 50% expresado en masa con respecto a la masa de almidón puesto en práctica, esta reactividad es dependiente de la concentración en amilosa contenida en el hidroxipropil almidón.

55 [0100] Además para reducir el aspecto adhesivo del recubrimiento debido a los plastificantes tradicionales hidrófilos, estos últimos pueden combinarse de manera juiciosa con los plastificantes con características lipófilas.

[0101] Las proporciones consideradas en este caso, se distribuyen de 1:99 a 99:1 con respecto a la masa total de agentes plastificantes puestos en práctica.
 60

[0102] Ya sean plastificantes hidrófilos o lipófilos, algunos de ellos se presentan en estado líquido como la glicerina. En consecuencia, su introducción en las composiciones de recubrimiento listas para usar no es posible tal como es. Se ha sorteado la dificultad mediante fijación de estos últimos sobre soportes sólidos que tienen la particularidad de liberarlos en medio líquido. Estos soportes son de origen mineral con un poder absorbente muy fuerte como los sílices coloidales, la levilita, el aluminosilicato de magnesio, el fosfato cálcico dibásico anhidro, etc.
 65

[0103] El porcentaje de fijación del agente plastificante en este soporte es función de la porosidad del soporte aplicado. Así, puede variar de 1% a 60% expresado en masa con respecto a la masa total del soporte.
 70

[0104] En la composición filmógena lista para usar, el porcentaje de la mezcla plastificante/soporte para incorporar variará en función de la elasticidad deseada para la película. Esto puede variar de 5 a 40% expresado en masa con respecto a la masa total de la composición filmógena. Salvo la realización de películas incoloras

5 para dar un brillo final al comprimido u otros soportes sólidos, las composiciones listas para usar pueden contener opacificantes tales como el óxido de titanio y el talco, pero también colorantes utilizados en estado puro o fijados en los soportes como lacas de alúmina. Los óxidos de hierro también se recogen como colorantes al igual que los colorantes puramente naturales tales como el rojo de remolacha, la clorofila, la riboflavina, el caramelo, etc.

10 [0105] Ya sea óxido de titanio, talco y colorantes, su concentración en el medio es función del efecto deseado. Esta varía, en función de la naturaleza del colorante, de 0,1% a 30% expresado en masa respecto al peso total de la composición lista para usar.

15 [0106] De manera general, el recubrimiento de las formas sólidas tales como los comprimidos, tiene como objetivo aislar el núcleo del ambiente exterior. Las películas que contienen óxido de titanio, además del hecho de que este último presenta un poder cubriente no despreciable y conduce a una distribución homogénea del colorante, protege los principios activos sensibles a la acción de la luz.

20 [0107] En la presente invención, el uso de ciertas sustancias permite traer otras características físico-químicas a las películas tales como:

- un enmascaramiento de olor por el uso de sustancias aromatizantes que presentan un componente perfumado pronunciado, tales como mentas, cítricos, ciertos frutos rojos,

25 - un efecto barrera contra la humedad mediante la ejecución de sustancias hidrofóbicas como:

* ácidos grasos: ácido esteárico, palmítico, oleico, etc.

* alcoholes grasos: alcohol cetílico, estearílico, etc.

* siliconas

30 - una mejora del efecto deslizante en el momento de un recubrimiento de comprimidos que presentan un radio de curvatura muy débil. Esta propiedad se obtiene por incorporación en la película de un agente de deslizamiento que pertenece a la familia de los micatitanos, mezcla de aluminio silicato de potasio y de titanio.

35 [0108] Cualquiera que sea el efecto de búsqueda, el enmascaramiento de sabor, la barrera protectora contra la humedad, y la mejora del poder deslizante, la concentración de estas diferentes sustancias varía de 0,1% a 20% expresada en masa respecto al peso total de la composición filmógena lista para usar.

40 [0109] Habitualmente, la composición filmógena lista para usar está destinada a dispersarse en medio acuoso. Contrariamente a las patentes citadas previamente, la puesta en solución o dispersión de dichas composiciones se hace en frío y sobre un lapso de tiempo relativamente corto, de 20 a 30 minutos. El contenido de agua puesto en práctica en el momento de esta dispersión varía de 80% a 60% expresado en masa con respecto a la masa total de la dispersión filmógena, preferiblemente comprendida entre 75% y 55%. La viscosidad de tales dispersiones, se determina a 20°C con la ayuda de un viscosímetro Brookfield, móvil n°3, velocidad 20, está comprendida entre 150 y 900 centipoises.

45 [0110] Al contrario que las dispersiones tradicionales de hidroxipropilmetilcelulosa en la concentración de 12 a 15%, estas dispersiones objeto de la presente invención, presentan en las concentraciones reivindicadas, la particularidad de ser tixotropas que conducen a una estabilidad física muy grande de las dispersiones en reposo: ausencia de sedimentación de los componentes insolubles contenidos en la preparación.

50 [0111] Se entiende por "tixotrópico", la propiedad que tienen ciertos preparados viscosos de licuarse rápidamente (caída de viscosidad) bajo el efecto de una agitación mecánica más o menos intensa y de recuperar un aspecto pseudosólido (aumento de la viscosidad) en el momento del cese de la agitación.

55 [0112] Además, a causa de la alta concentración en materias sólidas en la dispersión reconstituida que causa una disminución de la temperatura de evaporación del agua de 40°C a 30-32°C, estas composiciones filmógenas se adaptan perfectamente al recubrimiento de las cápsulas blandas en medio acuoso. En efecto, actualmente el recubrimiento de las cápsulas blandas no puede hacerse más que en medio alcohólico a causa de la reactividad de la gelatina:

- en cantidades de agua demasiado grandes puestas en práctica en el momento del recubrimiento con soluciones de hidroxipropilmetilcelulosa, que causa la solubilización de esta última

60 - y a una temperatura superior a 40°C puesta en práctica para evaporar los fuertes contenidos en agua, provocando así la toma en masa de las cápsulas por fundición de la gelatina.

65 [0113] Los ejemplos de composiciones listas para utilizar que se enumeran a continuación son fórmulas posibles de composiciones según la presente invención y no las limitan en ninguna manera.

70

ES 2 638 429 T3

EJEMPLO N°1: composición filmógena

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 600 g |
| Hidroxipropil almidón | 150 g |
| Dibehenato de glicerol | 100 g |
| Dióxido de titanio | 100 g |
| Aroma naranja/pomelo | 50 g |
| Amarillo de quinoleína | QS |

5 [0114] Para el recubrimiento de 6 kg de comprimidos con un depósito seco de 5%, una dispersión en 30% de la composición lista para usar descrita arriba se ha realizado:

10 En un vaso de precipitado de 1 litro introducir 770 ml* de agua desmineralizada.

[0115] Agitar el medio a 700 trs/min con ayuda de una pala. Introducir progresivamente 330 g* de la mezcla descrita en "EJEMPLO N°1"

15 [0116] Mantener la agitación durante 30 minutos.

* 10% se han agregado para compensar las pérdidas en fabricación

[0117] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a velocidad de 20trs/min es de 355 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.

20 [0118] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

- cantidad de pulverización comprendida entre 12 y 16 g/min
- presión de pulverización comprendida entre 2,5 y 3 bares
- 25 - temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
- tiempo de recubrimiento: 90 minutos.

30 [0119] Los comprimidos obtenidos después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre el núcleo. Con ayuda de un escalpelo, no ha sido posible separar la película del soporte sólido.

EJEMPLO N°2: dispersión filmógena en 25% para 6 kg de comprimidos

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 198,0 g |
| Hidroxipropil almidón | 49,5 g |
| Dibehenato de glicerol | 16,5 g |
| Dióxido de titanio | 49,5 g |
| Aroma menta | 16,5 g |
| Agua purificada | 990,0 g |
| Amarillo de quinoleína | QS |
| Azul patentado | QS |

35 [0120] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.

[0121] Mezclar los diferentes componentes entre ellos excepto el dióxido de titanio.

[0122] En un vaso de precipitado de 2 litros introducir 990 ml de agua desmineralizada.

40 [0123] Agitar el medio a 700 trs/min con ayuda de una pala. Introducir progresivamente el dióxido de titanio.

[0124] Agitar durante 3 - 5 minutos.

[0125] Introducir a continuación, de manera progresiva, la mezcla de los diferentes componentes.

45 [0126] Añadir los colorantes en último lugar.

[0127] Mantener la agitación durante 30 minutos.

50 [0128] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a la velocidad de 20trs/min es de 300 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.

[0129] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

- 55 - cantidad de pulverización comprendida entre 14 y 18 g/min
- presión de pulverización comprendida entre 2 y 2,5 bar
- temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
- tiempo de recubrimiento: 90 minutos.

5

EJEMPLO N°3: dispersión filmógena a 30% para 6 kg de comprimidos.

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 198,0 g |
| Hidroxipropil almidón | 66,0 g |
| Dibehenato de glicerol | 16,5 g |
| Dióxido de titanio | 49,5 g |
| Agua purificada | 770,0 g |
| Óxido de hierro rojo | QS |

[0130] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.

10 [0131] Mezclar los diferentes componentes entre ellos excepto el dióxido de titanio.

[0132] En un vaso de precipitado de 1 litro introducir 770 ml de agua desmineralizada.

15 [0133] Agitar el medio a 700 trs/min con la ayuda de una pala. Introducir progresivamente el dióxido de titanio y el óxido de hierro rojo.

[0134] Agitar durante 3 - 5 minutos hasta dispersión total del óxido de hierro rojo.

20 [0135] Introducir a continuación de manera progresiva la mezcla de diferentes componentes.

[0136] Mantener la agitación durante 30 minutos

[0137] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a la velocidad de 20trs/min es de 475 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.

25 [0138] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

- cantidad de pulverización comprendida entre 14 y 16 g/min
- presión de pulverización comprendida entre 2,5 y 3 bares
- temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
- 30 - tiempo de recubrimiento: 90 minutos.

[0139] Los comprimidos obtenidos después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre el núcleo.

35 **EJEMPLO N°4 :** Dispersión filmógena en 30% para 6 kg de comprimidos

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 222,75 g |
| Hidroxipropil almidón | 90,75 g |
| Dibehenato de glicerol | 16,50 g |
| Agua purificada | 770,00 g |
| Azul patentado | QS |
| Amarillo anaranjado S | QS |
| Amarillo de quinoleína | QS |

[0140] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.

40 [0141] Mezclar los diferentes componentes entre ellos.

[0142] En un vaso de precipitado de 1 litro introducir 770 ml de agua desmineralizada.

45 [0143] Agitar el medio a 700 trs/min con ayuda de una pala. Introducir progresivamente la mezcla de los diferentes componentes.

[0144] Añadir los colorantes en último lugar.

[0145] Mantener la agitación durante 30 minutos.

50 [0146] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a velocidad de 20trs/min es de 650 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.

[0147] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

- 55 - cantidad de pulverización comprendida entre 14 y 16 g/min
- presión de pulverización se comprende entre 2,5 y 3 bar
- temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
- tiempo de recubrimiento: 90 minutos.

ES 2 638 429 T3

- 5 [0148] Los comprimidos obtenidos después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre el núcleo. A pesar de la ausencia de dióxido de titanio en la composición, la coloración de los comprimidos es homogénea.

EJEMPLO N°5: dispersión filmógena a 30% para 6 kg de comprimidos

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 181,50 g |
| Hidroxipropil almidón | 92,40 g |
| Dibehenato de glicerol | 16,50 g |
| Ácido esteárico | 39,60 g |
| Agua purificada | 770,00 g |
| Carmín de indigotina | QS |
| Eritrosina | QS |

- 10 [0149] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.
- [0150] Mezclar los diferentes componentes entre ellos.
- 15 [0151] En un vaso de precipitado de 1 litro introducir 770 ml de agua desmineralizada.
- [0152] Agitar el medio a 700 trs/min con ayuda de una pala. Introducir progresivamente la mezcla de los diferentes componentes.
- [0153] Añadir los colorantes en último lugar.
- 20 [0154] Mantener la agitación durante 30 minutos
- [0155] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a velocidad de 20trs/min es de 875 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.
- 25 [0156] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo
- cantidad de pulverización comprendida entre 12 y 14 g/min
 - presión de pulverización comprendida entre 3 y 4 bar
 - 30 - temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
 - tiempo de recubrimiento: 80 minutos.
- [0157] Los comprimidos obtenidos después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre el núcleo. A pesar de la ausencia de dióxido de titanio en la composición, la coloración de los comprimidos es homogénea.
- 35

EJEMPLO N°6: dispersión filmógena a 30% para 6 kg de comprimidos

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 181,5 g |
| Hidroxipropil almidón | 49,5 g |
| Dibehenato de glicerol | 16,5 g |
| Dióxido de titanio | 49,5 g |
| Ácido esteárico | 33,0 g |
| Agua purificada | 770,0 g |
| Óxido de hierro rojo | QS |

- 40 [0158] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.
- [0159] Mezclar los diferentes componentes entre ellos excepto el dióxido de titanio
- [0160] En un vaso de precipitado de 1 litro introducir 770 ml de agua desmineralizada.
- 45 [0161] Agitar el medio a 700 trs/min con ayuda de una pala. Introducir progresivamente el dióxido de titanio y el óxido de hierro rojo.
- [0162] Agitar durante 3 - 5 minutos hasta dispersión total del óxido de hierro rojo.
- 50 [0163] Introducir a continuación de manera progresiva la mezcla de diferentes componentes.
- [0164] Mantener la agitación durante 30 minutos.
- [0165] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a velocidad de 20trs/min es de 700 centipoises. Antes de la pulverización, los comprimidos se han calentado previamente a 30°C.
- 55 [0166] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

ES 2 638 429 T3

- 5
- cantidad de pulverización comprendida entre 14 y 18 g/min
 - presión de pulverización comprendida entre 2,5 y 3 bares
 - temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
 - tiempo de recubrimiento: 60 minutos

- 10 [0167] Los comprimidos obtenidos después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre el núcleo.

EJEMPLO N°7: dispersión filmógena a 30% para 2 kg de cápsulas blandas

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Hidroxipropil almidón pregelatinizado | 53,0 g |
| Ácido esteárico | 17,0 g |
| Glicerina | 20,0g |
| Candurin® | 10,0 g |
| Agua purificada | 233,3 g |

- 15 [0168] Pesar los diferentes ingredientes de la fórmula.
[0169] Mezclar los diferentes componentes entre ellos excepto la glicerina
En un vaso de precipitado de 500 ml introducir 233,3 ml de agua desmineralizada.

- 20 [0170] Añadir la glicerina.

[0171] Agitar el medio a 700 trs/min con la ayuda de una pala.

[0172] Agitar durante 3 - 5 minutos.

- 25 [0173] Introducir a continuación de manera progresiva la mezcla de los diferentes componentes.

[0174] Mantener la agitación durante 30 minutos.

- 30 [0175] La viscosidad de la solución a 20°C determinada con el móvil 3 a velocidad de 20trs/min es de 700 centipoises. Antes de la pulverización, lavar las cápsulas blandas en alcohol y precalentarlas a 30°C.

[0176] Durante la pulverización se han establecido los parámetros de trabajo

- 35
- cantidad de pulverización comprendida entre 14 y 18 g/min
 - presión de pulverización comprendida entre 2,5 y 3 bar
 - temperatura de trabajo entre 27°C y 32°C
 - tiempo de recubrimiento: 60 minutos.

- 40 [0177] Las cápsulas blandas obtenidas después del recubrimiento presentan un aspecto muy liso, brillante con una muy buena adherencia de la película sobre la cápsula.

5

REIVINDICACIONES

1. Composiciones filmógenas sólidas, listas para usar, destinadas a la realización en frío de soluciones o dispersiones de recubrimiento, de concentración en materias sólidas comprendida entre 25% y 35%, en materias sólidas, con el objetivo de reducir el tiempo de recubrimiento, **caracterizada por el hecho de que** estas se constituyen por:
- agente filmógeno con una concentración superior a 50% en masa con respecto a la masa total de la mezcla lista para usar y perteneciente a la familia de los almidones modificados resultantes de cereales o tuberosas cuyo contenido en amilosa es inferior a 25% en masa con respecto a la masa total del almidón, este almidón modificado es hidroxipropil almidón.
 - plastificante, con una concentración comprendida entre 0,1% y 50% con respecto a la masa de almidón puesto en práctica
 - cargas que facilitan el recubrimiento, pertenecientes a la familia de los almidones nativos y los almidones modificados no pregelatinizados, con una concentración comprendida entre 0,1% y 50% con respecto a la masa total de la mezcla lista para usar
 - sustancias que aportan otras características físico-químicas a las películas,
 - y colorantes,
- conjunto que conduce a las soluciones o dispersiones que presenta una viscosidad a 20°C, inferior a 1000 Pa.s (Centipoises) para una concentración en materias sólidas comprendida entre 25% y 35% correspondiente a un contenido en almidón modificado del orden de 17,5% a 33,25% con respecto a la masa total de la solución de recubrimiento, estas soluciones o dispersiones están destinadas a ser pulverizadas sobre formas sólidas o semisólidas.
2. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** los almidones modificados son almidones de maíz, de trigo, de patata, de tapioca, de arroz.
3. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** los almidones modificados pueden estar previamente hidrolizados y/o pregelatinizados.
4. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** el hidroxipropil almidón es un hidroxipropil almidón de maíz genéticamente modificado o no.
5. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** el grado de sustitución de los hidroxipropil almidones está comprendido entre 0,05 y 0,2.
6. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** el contenido total en hidroxipropil almidón está comprendido entre 70 y 95% expresado en masa con respecto a la masa total de dichas composiciones.
7. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** las cargas son celulosas micro cristalinas, lactosa de los almidones nativos, almidones modificados no pregelatinizados tales como las maltodextrinas.
8. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** los plastificantes son moléculas hidrófilas y/o moléculas con cadenas grasas.
9. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1 y 8, **caracterizadas por el hecho de que** los plastificantes líquidos, hidrófilos o con cadenas grasas, pueden fijarse sobre soportes sólidos.
10. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1, 8 y 9, **caracterizadas por el hecho de que** los soportes sólidos son minerales tales como el sílice coloidal, la levilita, el aluminosilicato de magnesio, el fosfato cálcico dibásico.
11. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1 y 8, 9 y 10, **caracterizadas por el hecho de que** el porcentaje de fijación de los plastificantes sobre el soporte sólido está comprendido entre 1% y 60% expresado en masa con respecto a la masa total del soporte.
12. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1, 8, 9, 10, 11 y 12, **caracterizadas por el hecho de que** el porcentaje de plastificantes fijados sobre soporte sólido está comprendido entre 5% y 40% expresado en masa con respecto a la masa total de dichas composiciones filmógenas.
13. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1 y 8, **caracterizadas por el hecho de que** los plastificantes hidrófilos son el glicerol, el sorbitol, los anhidridos de sorbitol, el polioxietileno glicol, el trietilcitrato y el propilenglicol.
14. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1 y 8, **caracterizadas por el hecho de que** los

- 5 plastificantes lipófilos pertenecen a los derivados del glicol, del glicerol, de los polioles, de los aceites vegetales, y de los diésteres de diácidos y de alcoholes.
15. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1, 8 y 14, **caracterizadas por el hecho de que** las cadenas grasas de los plastificantes lipófilos pertenecen a la clase de ácidos y los alcoholes grasos, tales como el ácido esteárico, cetosteárico, cáprico-caprílico, oleico, láurico, linolénico, linoleico, mirístico, palmítico, behénico, undecilénico, ricinoleico.
- 10
16. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** los colorantes son naturales o sintéticos fijados sobre soporte alúmina o no.
- 15
17. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 1 y 16, **caracterizadas por el hecho de que** el contenido en colorante comprende entre 0,1% y 30% expresado en masa con respecto a la masa total de dichas composiciones.
- 20
18. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** estas contienen enmascaradores de olor tales como aromas con componente perfumado marcado.
19. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** estas contienen protectores contra la humedad tales como los ácidos y los alcoholes grasos y los aceites de siliconas.
- 25
20. Composiciones filmógenas sólidas según la reivindicación 1, **caracterizadas por el hecho de que** estas contienen agentes de deslizamiento tales como los micatitanos.
- 30
21. Composiciones filmógenas sólidas según las reivindicaciones 27 a 29, **caracterizadas por el hecho de que** las concentraciones en enmascaradores de olor, protectores contra la humedad y agentes de deslizamiento comprenden entre 0,05 y 20% expresada en masa con respecto a la masa total de dichas composiciones.
22. Composiciones filmógenas sólidas según el conjunto de reivindicaciones 1 a 21, **caracterizadas por el hecho de que** la viscosidad de dichas soluciones o dispersiones comprende entre 150 y 900 centipoises.