

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 550**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2011** **PCT/EP2011/055809**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012** **WO12022498**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2011** **E 11714754 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2605759**

54 Título: **Formulación farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente que comprende una o más sales de ácido algínico**

30 Prioridad:

18.08.2010 IN 2378CH2010

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

13.06.2019

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee 45
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BODINGE, SHRADDHA ASHOK;
HAKSAR, PRIYANKA BANSILAL;
GAWDE, SEEMA YASHWANT;
PAGAR, HEMANT KARBHARI y
PETEREIT, HANS-ULRICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 716 550 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

Formulación farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente que comprende una o más sales de ácido alginico

5 **Campo técnico**

El estudio de Gürsoy A. y Cevik S., J. *Microencapsulation*, 2000, vol. 17, n.º 5, 565-575 se centra en las propiedades de microesferas de alginato de sodio de diclofenaco (DNa) y microesferas de alginato de DNa en comprimidos usando diferentes polímeros como aditivos. Las microesferas de alginato de DNa se prepararon mediante el método de emulsificación y diferentes polímeros tales como EUDRAGIT® NE 30 D, EUDRAGIT® RS 30 D o diferentes tipos de celulosas, que se incorporaron en el gel de alginato para controlar la tasa de liberación del fármaco.

El documento US 2007/053698 divulga métodos de administración de liberación mantenida de opioides, incluyendo, aunque sin limitación, hidromorfona y oxycodona, que muestran propiedades mejoradas con respecto a la coingesta con alcohol acuoso. Las composiciones de comprimido de matriz resistente a etanol pueden comprender hidromorfona u oxycodona como ingredientes activos y mezclas de sustancias como EUDRAGIT® RS, lactosa, estearato de Mg, alcohol estearílico cera de carnauba y similares.

El documento US 2007/0104789 A1 describe formulaciones de liberación controlada gastrorresistentes y resistentes a etanol que comprenden hidromorfona. La gastrorresistencia y resistencia a etanol puede usarse en una mezcla, así como el recubrimiento de las formulaciones. El ácido alginico se menciona entre los ejemplos para sustancias gastrorresistentes y resistentes a etanol adecuadas. Pueden prepararse núcleos de pellas o gránulos mediante granulación anhidra, pueden recubrirse con las sustancias gastrorresistentes y resistente a etanol y después pueden llenarse en cápsulas o bolsas o comprimirse en comprimidos con la adición de sustancias auxiliares farmacéuticas o nutracéuticamente aceptables secas.

Problema y solución

Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas se diseñan para liberar el ingrediente activo de una manera de curvas de liberación reproducibles. Esto producirá 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 elevadas, esto puede causar efectos tóxicos. En ambos casos, concentraciones de nivel en sangre no óptimas de un ingrediente activo pueden ser peligrosos para el paciente y, por lo tanto, deben evitarse. Existe un problema de que las relaciones ideales asumidas para la liberación de ingrediente activo durante el diseño de una composición farmacéutica o nutracéutica pueden alterarse por los hábitos de vida generales, desconsideración 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 se diseña realmente para un medio exclusivamente acuoso se expone adicionalmente a un medio que contiene etanol de mayor o menor fuerza. Como las autoridades sanitarias como, por ejemplo, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. se centra cada vez más en el problema del etanol, la resistencia al etanol puede ser un requisito de registro importante en el futuro cercano.

Como no todos los pacientes son conscientes del riesgo de tomar simultáneamente una forma farmacéutica o nutracéutica de liberación controlada y bebidas que contienen etanol o no siguen o no son capaces de seguir las advertencias apropiadas, avisos o recomendaciones, existe una demanda de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de liberación controlada, especialmente para composiciones farmacéutica o nutracéuticas gastrorresistentes, de modo que su modo de acción se vea afectado lo menos posible por la presencia de etanol.

Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes convencionales, estén recubiertas o no recubiertas, habitualmente no son resistentes a alcohol en absoluto. Por lo tanto, un problema de la presente invención fue proporcionar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas gastrorresistentes que fueran resistentes frente a la influencia del etanol.

Especialmente, hay un problema para las composiciones gastrorresistentes o de formulación entérica. Estos tipos de formulaciones habitualmente se recubren con una capa de recubrimiento gastrorresistentes (capa de recubrimiento entérica) 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 USP no exceda un 10 %, preferiblemente menos de un 5 %. Esta función asegura que los ingredientes activos farmacéuticos o nutracéuticos sensibles a ácido se protegen contra la inactivación y que los ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos que pueden irritar la mucosa del estómago no quedan libres en cantidades demasiado elevadas. 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 USP, se diseña para que exceda al menos un 70, 75 % o más. La presencia de etanol en concentraciones de un 5, 10, 20 o 40 % (volumen/volumen) en el líquido gástrico habitualmente da lugar a un aumento en las tasas de liberación en el estómago. Debido al efecto de distribución, el efecto del etanol ingerido es en el intestino, no de tanta importancia como en el estómago. Por tanto, una protección eficaz contra la influencia del etanol debe evitar dicho aumento indeseado de ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico en el estómago en

primer lugar. Además, puede desearse que la protección contra la influencia del etano al menos no influya las tasas de liberación comparablemente rápidas a pH 6,8 en medios sin etanol.

El problema se resuelve mediante una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de recubrimiento gastrorresistente sobre el núcleo, en la que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de no más de un 15, preferiblemente no más de un 10 % en condiciones *in vitro* a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con USP con y sin la adición de un 40 % (v/v) de etanol, en la que la capa de recubrimiento gastrorresistente comprende de un 10 a un 100 % en peso de una o más sales de alginato de amonio con una viscosidad de 30 a 720 cP, preferiblemente de 40 a 450 cP, de una solución acuosa al 1 %.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de recubrimiento gastrorresistente sobre el núcleo.

Núcleo

El núcleo puede comprender o puede contener una pella de vehículo neutro, por ejemplo, una esfera o bolitas de azúcar, en cuya parte superior se une el ingrediente activo en un aglutinante, tal como lactosa o polivinilpirrolidona. El núcleo, como alternativa, puede comprender una pella en forma de una matriz polimérica en que se une el ingrediente activo. El núcleo puede comprender una pella no recubierta que consiste en un ingrediente activo cristalizado. El núcleo puede ser también un comprimido, un minicompimido o una cápsula.

La capa de recubrimiento gastrorresistente (capa de recubrimiento entérica) sobre el núcleo tiene la función de que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de no más de un 15 %, no más de un 10 %, no más de un 8 %, no más de un 5 % en condiciones *in vitro* a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con USP con y sin la adición de un 40 % (v/v) de etanol. La USP (USP = Farmacopea de Estados Unidos) que puede usarse preferiblemente es USP32/NF27 (NF = National Formulary (vademécum nacional)), aparato II, método de palas, 50 r.p.m. para comprimidos o método de palas o cesta de 50 a 100 r.p.m., dependiendo de la monografía, para pellas.

Capa de recubrimiento gastrorresistente

La capa de recubrimiento gastrorresistente comprende de un 10 a un 100 % en peso de alginato de amonio y puede comprender además polímeros insolubles en agua y/o excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptable como se describe en este documento. La capa de recubrimiento gastrorresistente sobre el núcleo puede tener además preferiblemente la función de que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de no más de un 15 %, no más de un 10 %, no más de un 8 %, no más de un 5 % en condiciones *in vitro* a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con USP con y sin la adición de un 5, 10, 20 o 40 % (v/v) de etanol.

Tasas de liberación a pH 6,8

La liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico puede ser de al menos un 50, al menos un 70, preferiblemente al menos un 75 %, muchos más preferiblemente al menos un 80 % en condiciones *in vitro* a pH 6,8 durante una hora, preferiblemente durante 45 minutos, en un medio tamponado de acuerdo con USP sin la adición de un 40 % (v/v) de etanol.

Cantidades de capa de recubrimiento

El aumento de peso en seco de polímero de la capa de recubrimiento puede ser de al menos 2,5, al menos 3,5, al menos 4, preferiblemente de 4 a 30, preferiblemente de 4 a 20, más preferiblemente de 5 a 18 o muchos más preferiblemente de 10 a 18 mg/cm² de área superficial. Esto puede correlacionarse con un 2-60 % de aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo. En el caso de comprimidos recubiertos, el aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo (núcleo de comprimido: aproximadamente 1-25 o 1-10 mm de diámetro o longitud) puede ser de 2-30 %. En el caso de pellas recubiertas, el aumento de peso seco de polímero respecto al peso del núcleo (núcleo de la pella: de 0,1 a 1,5 mm de diámetro) puede ser de un 10-60 %.

Son posibles recubrimientos muy delgados con aumentos de peso de polímero de menos de 4 mg/cm², pero a veces pueden ser difíciles de lograr o de reproducir. Pueden conseguirse resultados prometedores en este caso especialmente cuando se emplea alginato de potasio como sal de ácido alginico. Sin embargo, en general, se recomiendan recubrimientos de al menos 4 mg/cm² de aumento de peso de polímero por los autores de la invención y pueden conseguirse fácilmente con todos los tipos de sales de ácido alginico.

Sales de ácido alginico

La capa de recubrimiento gastrorresistente puede comprender, puede comprender esencialmente o puede contener de un 10 a un 100; de un 20 a un 100, de un 30 a un 100, de un 40 a un 100, de un 50 a un 100, preferiblemente de un 60 a un 95, más preferiblemente de un 70 a un 90 % en peso de una o más sales de ácido algínico.

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

Viscosidad

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

La metodología de determinación de la viscosidad de una solución polimérica, por ejemplo, una solución de una sal de ácido algínico, es bien conocida para los expertos en la materia. La viscosidad se determina referiblemente de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.^a edición, capítulo general 2, métodos de análisis, 2.2.8 y 2.2.10 página 27 y siguientes. El ensayo se realiza usando un viscosímetro de husillo.

La viscosidad de una solución de alginato al 1 % puede determinarse añadiendo 3 g de producto a 250 ml de agua destilada en un vaso de precipitados mientras se agita a 800 r.p.m. usando un agitador suspendido. Después, se añaden 47 ml de agua adicionales con aclarado de las paredes del vaso de precipitados. Después de agitar durante 2 horas y obtener una solución completa, se mide la viscosidad usando un modelo LV del viscosímetro Brookfield a 25 °C (77 °F) a 60 r.p.m. con husillo n.º 2 para muestras con una viscosidad de más de 100 cP y a 60 r.p.m. con husillo n.º 1 para muestras con viscosidad de menos de 100 cP. Como el peso de agua es casi exactamente un 1 g/ml incluso a 25 °C, "peso/peso" se considera igual o idéntico a "peso/volumen" en el sentido de la invención. Diferencias marginales teóricamente posibles se consideran insignificantes.

Adición de polímeros adicionales a la capa de recubrimiento gastrorresistente

La capa de recubrimiento gastrorresistente puede comprender, comprender esencialmente o contener opcionalmente de un 0 a un 400, de un 0 a un 300, de un 0 a un 200, de un 0 a un 100, de un 0 a un 70, de un 0 a un 50, preferiblemente de un 5 a un 80, de un 5 a un 40 o mucho más preferiblemente de un 15 a un 60 o de un 15 a un 30 % en peso de uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos o mezclas de los mismos basándose en el peso de la una o más sales de ácidos algínico contenidas.

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

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

Polímeros insolubles en agua

Los polímeros insolubles en agua, en el sentido de la invención son polímeros que no se disuelven en agua o únicamente se pueden hinchar en agua sobre el intervalo completo de pH 1-14. Los polímeros insolubles en agua pueden ser al mismo tiempo polímeros que contienen no más de un 12 % de residuos monoméricos con grupos secundarios laterales iónicos 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.

Los polímeros insolubles en agua muy preferiblemente pertenecen al grupo de copolímeros de (met)acrilato.

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

La capa de recubrimiento gastrorresistente puede comprender un copolímeros insoluble en agua que es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas de radicales libres de más de un 95 % en peso, en particular hasta un grado de al menos un 98 % en peso, preferiblemente hasta un grado de la menos un 99 % en peso, en particular hasta un grado de al menos un 99 % en peso, más preferiblemente hasta un grado de un 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 pueden hincharse en agua sobre el intervalo completo de pH 1-14.

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.

5 Los 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 un 2 % en peso, más preferiblemente no más de 1 o un 0,05 a un 1 % en peso.

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

15 EUDRAGIT® NE 30D y EUDRAGIT® NM 30D son dispersiones que contienen un 30 % en peso de copolímeros compuestos de unidades polimerizadas de radicales libres de un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 70 % en peso de metacrilato de metilo.

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

25 De acuerdo con el documento EP 1571164 A2, también pueden prepararse copolímeros de (met)acrilato, prácticamente neutros correspondientes con pequeñas proporciones de un 0,05 a un 1 % en peso de ácidos carboxílicos C3-C8 monoolefinicamente insaturados, sin embargo, por polimerización por emulsión en presencia de cantidades comparativamente pequeñas de emulsionantes aniónicos, por ejemplo, de un 0,001 a un 1 % en peso.

Polímeros de tipo EUDRAGIT® RL/RS

30 La capa de recubrimiento gastrorresistente puede comprender un copolímero insoluble en agua que es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas de radicales libres de una 85 a un 98 % en peso de ésteres alquilo C₁ a C₄ polimerizados de radicales libres de ácidos acrílico o metacrílico y un 15 a un 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 y solamente se pueden hinchar en agua sobre el intervalo completo de pH 1-14.

Polímeros celulósicos

40 Los polímeros adecuados también pueden pertenecer al grupo de polímeros celulósicos, preferiblemente al grupo de celulosas solubles en agua. El polímero celulósico es preferiblemente una celulosa soluble en agua. Un polímero celulósico adecuado es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico

Nutraceuticos

45 La invención es preferiblemente útil para formas galénicas nutraceuticas. Los nutraceuticos pueden definirse como extractos de alimentos que se reivindica que tienen efectos médicos sobre la salud humana. El nutraceutico está contenido habitualmente en un formato médico tal como cápsula, comprimido o polvo en una dosis prescrita. Ejemplos para nutraceuticos son resveratrol de productos de uva como antioxidante, productos de fibra de la dieta solubles, tales como cáscaras de semilla de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brécol (sulfano) como preservante del cáncer y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutraceuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semilla de lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas. A veces la expresión neutraceuticos se usa como sinónimo de nutraceuticos.

55 La composición farmacéutica o nutraceutica gastrorresistente comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico. El ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico puede ser un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico que puede inactivarse bajo la influencia de los líquidos gástricos a pH 1,2 o un ingrediente activo farmacéutico o nutraceutico que puede irritar la mucosa estomacal cuando queda libre en el estómago.

Ingredientes activos farmacéuticos

La invención también es útil preferiblemente para formas galénicas farmacéuticas con recubrimiento entérico.

65 Las clases terapéuticas y químicas de fármacos usadas en formas galénicas farmacéuticas de recubrimiento entérico son, por ejemplo, analgésicos, antibióticos o antiinfecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de

plantas, antirreumáticos, betabloqueantes, derivados de bencimidazol, bloqueantes beta, fármacos cardiovasculares, quimioterápicos, fármacos para el SNC, glucósidos de digitalis, fármacos gastrointestinales, por ejemplo, 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, sal(metálica), por ejemplo, aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos para urología, vacunas.

Ejemplos de fármacos, que son inestables en ácido, que irritan o necesitan liberación controlada, pueden ser: Acamprosát, aescina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-amino salicílico, aureomicina, bacitracina, balsalacina, beta-caroteno, bicalutamida bisacodilo, bromelaína, bromelina, budesónida, calcitonina, carbamacipina, carboplatino, cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, cloracepato, cromalina, 1-desaminocisteina-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dextansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otro glucósidos de digitalis, dihidroestreptomicina, dimeticona, divalproex, drospirenona, duloxetina, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite de ajo, glucagón, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona del crecimiento humana (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleucina, intrón A, cetoprofeno, lansoprazol, lipasa leuprolidacetat, ácido lipoico, litio, quinina, memantina, mesalacina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantiona, novobiocina, olsalacina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroidea, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, preglumetacina, progabide, prosomatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolacina, reboxetina, rutosid, somatostatina, estreptomicina, subtilina, sulfasalacina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, cinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos o cualquier tipo de mezclas o combinaciones de los mismos.

Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente

La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente puede ser un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto, una pella recubierta, un gránulo recubierto, un sobrecito, una cápsula, rellena de pellas recubiertas o de polvo o de gránulos o una cápsula recubierta, rellena de pellas recubiertas o de polvo o de gránulos.

La expresión comprimido recubierto incluye comprimidos que contienen pellas o comprimidos por compresión y es bien conocida para los expertos en la materia. Dicho comprimido puede tener un tamaño de aproximadamente 5 a 25 mm, por ejemplo. Habitualmente, pluralidades definidas de pellas pequeñas que contienen ingrediente activo se comprimen en el mismo junto con excipientes aglutinantes para dar la forma de comprimido bien conocida. Después de la ingesta oral y el contacto con el líquido corporal, la forma del comprimido se altera y las pellas quedan libres. El comprimido por compresión combina la ventaja de la forma monodosis para ingesta con las ventajas de un múltiples formas, por ejemplo, la precisión de la dosificación.

La expresión minicomprimido recubierto es bien conocida para los expertos en la materia. Un minicomprimido es más pequeño que el comprimido tradicional y puede tener un tamaño de aproximadamente 1 a 4 mm. El minicomprimido es, como una pella, una forma monodosis a usar en múltiples dosificaciones. En comparación con las pellas, que pueden estar en el mismo tamaño, los minicomprimidos habitualmente tienen la ventaja de tener superficies más regulares que pueden recubrirse de forma más precisa y más uniforme. Los minicomprimidos pueden proporcionarse encerrados en cápsulas, tales como cápsulas de gelatina. Dichas cápsulas se alteran después de la ingesta oral y el contacto con los líquidos gástricos o intestinales y los minicomprimidos quedan libres. Otra aplicación de los minicomprimidos es el ajuste fino individual de la dosificación de ingrediente activo. En este caso, el paciente puede ingerir una cantidad definida de minicomprimidos directamente que coincide con la gravedad de la enfermedad a curar, pero también a su peso corporal individual. Un minicomprimido es diferente del comprimido por compresión que contiene pellas como se analiza anteriormente.

El término sobrecito es bien conocido para los expertos en la materia. Se refiere a un envase precintado pequeño que contiene el ingrediente activo a menudo en forma de líquido que contiene pellas o también en forma de pella o polvo seco. El propio sobrecito es únicamente la forma de envase y no está destinado a ingerirse. El contenido del sobrecito puede disolverse en agua o como una característica ventajosa puede remojar o ingerirse directamente sin líquido adicional. La última es una característica ventajosa para el paciente cuando la forma galénica debe ingerirse en una situación donde no hay agua disponible. El sobrecito es una forma galénica alternativa a los comprimidos, minicomprimidos o cápsulas.

Las pellas recubiertas pueden rellenarse en una cápsula, por ejemplo, cápsula de gelatina o HPMC. Una cápsula que contiene pellas también puede recubrirse con la capa de recubrimiento entérico de acuerdo con la invención.

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

Excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables

Una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente puede comprender opcionalmente en la capa de recubrimiento gastrorresistente hasta un 90, hasta un 80, hasta un 70, hasta un 60, hasta un 50, hasta un 40, hasta un 30, hasta un 20 o hasta un 10 % en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables son diferentes de las sales de ácido algínico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o los polímeros celulósicos mencionados anteriormente y pueden seleccionarse del grupo de antioxidantes, abrillantadores, agentes aglutinantes, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, emolientes, agentes que promueven la penetración, polímeros (diferentes de las sales de ácido algínico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o los polímeros celulósicos mencionados anteriormente; los polímeros excipientes pueden ser, por ejemplo, disgregantes como polivinilpirrolidona reticulada), pigmentos, plastificantes, agentes que forman poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.

Proceso para producir una forma farmacéutica o nutracéutica

La invención se refiere además a un proceso para producir la forma farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la invención formando el núcleo que comprende el ingrediente activo por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, extrusión y posterior redondeo, granulación en húmedo o seco y peletización directa o aglutinando polvos (estratificación de polvos) en microesferas sin ingrediente activo o núcleos neutros (bolitas) o partículas que contienen ingrediente activo y aplicando el recubrimiento polimérico en forma de una dispersión acuosa en un proceso de pulverización o por granulación por pulverización de lecho fluido sobre el núcleo.

Recubrimiento superior y subrecubrimientos

La composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la invención puede recubrirse además con un subrecubrimiento o un recubrimiento superior o ambos.

Un subrecubrimiento puede estar ubicado entre el núcleo y la capa de recubrimiento gastrorresistente (entérica). Un subrecubrimiento puede tener la función de separar sustancias del núcleo de las sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. El subrecubrimiento no tiene esencialmente influencia sobre las características de liberación de ingrediente activo. Un subrecubrimiento preferiblemente es esencialmente soluble en agua, por ejemplo, puede consistir en sustancias como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como formador de película. El grosor promedio de la capa de subrecubrimiento es muy delgado, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm.

Un recubrimiento superior preferiblemente también es esencialmente soluble en agua. Un recubrimiento 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. El recubrimiento superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo, un polímero soluble en agua como un polisacárido HPMC, o un compuesto de azúcar como sacarosa. El recubrimiento superior puede contener además excipientes farmacéuticos o nutracéuticos como pigmentos o emolientes en altas cantidades. El recubrimiento superior no tiene esencialmente influencia sobre las características de liberación.

Las expresiones subrecubrimiento y recubrimiento superior son bien conocidas para los expertos en la materia.

Pellas/comprimidos

Como una estimación burda, las pellas recubiertas pueden tener un tamaño en el intervalo de 50 a 1000 µm (diámetro promedio), mientras que los comprimidos recubiertos pueden tener un tamaño en el intervalo por encima de 1000 µm hasta 25 mm (diámetro o longitud). Como norma, se puede decir que cuanto más pequeño sea el tamaño de los núcleos de pella mayor, será el aumento de peso del recubrimiento de la pella necesario. Esto se debe al área superficial comparativamente mayor de las pellas en comparación con los comprimidos.

En recubrimientos para pellas, también pueden usarse cantidades comparativamente altas de excipientes, preferiblemente talco, en contraste con el recubrimiento para comprimidos. Pueden usarse cantidades de más de un 50 y hasta un 250 % en peso en relación con la cantidad de la sal de ácido algínico, que puede corresponder a más de un 50 y hasta un 90 % en peso de la capa de recubrimiento.

En recubrimientos de comprimidos, pueden usarse cantidades comparativamente bajas de excipientes, preferiblemente talco, pero también otros excipientes, en contraste con las pellas. Pueden usarse cantidades de más de un 50 a un 100 % en peso en relación con la cantidad de sal de ácido algínico que puede corresponder hasta un 50 % en peso de la capa de recubrimiento.

Alginato de amonio (alginato de NH₄)

Una realización adicional de la presente invención es el uso de alginato de amonio como sustituto para o en combinación con alginato de sodio en situaciones donde hay cantidades considerables de iones calcio presentes en

el alimento ingerido junto con la composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de la invención. Esto puede suceder cuando se consumen productos lácteos tales como leche o yogur. Sorprendentemente, se ha descubierto que la presencia de iones calcio en tampón USP pH 6,8 casi no tiene influencia sobre la tasa de liberación de recubrimientos que se usa alginato de amonio como sal alginato. Sin embargo, la tasa de liberación a pH 6,8 de los recubrimientos en que usa alginato de sodio como sal alginato desciende casi totalmente (véanse los ejemplos 32-37).

Recubrimiento

Se aplican suspensiones de recubrimiento por procesos de recubrimiento por pulverización siguiendo procesos conocidos. Como norma, las composiciones recubiertas se curan a temperaturas elevadas, por ejemplo, 24 horas a 40 °C o 60 °C después del recubrimiento por pulverización para proporcionar una funcionalidad reproducible y estable. Sorprendentemente, se descubrió que los recubrimientos de alginato puro no necesitan ningún curado para alcanzar una funcionalidad reproducible y estable. Por lo tanto, no se curaron los recubrimientos de alginato puro en los ejemplos. Sin embargo, cuando se mezcla alginato con uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos, las formulaciones recubiertas tenían que curarse después del proceso de pulverización.

Más de una capa de recubrimiento gastrorresistente (recubrimientos de capa doble o de múltiples capas)

En determinadas realizaciones, puede ser útil tener dos o más capas de recubrimiento gastrorresistentes diferentes. En el ejemplo 40, un recubrimiento de pella muestra una capa de recubrimiento interior con un alto contenido de talco y un disgregante. El recubrimiento exterior tiene un contenido alto de talco, pero no disgregante. En este caso, el recubrimiento interior acelera la liberación del fármaco en tampón a pH 6,8 sin afectar a las propiedades entéricas a pH 1,2. El recubrimiento exterior en solitario no mostraría esta combinación de propiedades.

Ejemplos 1C a 29C resumen

N.º	Cantidad de alginato [mg/cm ²]	Segundo polímero [mg/cm ²]				% de Alg.	Resultado	Comentarios
		EUDRAGIT®			Otros			
		NM 30 D	NE 30 D	RS 30 D				
Alginato de sodio < 10cP, PROTONAL® LFR 5/60								
1.C	8	-	-	-	-	100	No entérico	Baja viscosidad
2.C	12	4	-	-	-	75	No entérico	Baja viscosidad
Alginato de sodio 40 - 90 cP, Manucol® DH								
3.	6	-	-	-	-	100	+	+ tampón alc.
4.	12	-	-	-	HPMC 6 cP 4	75	++	
5.	13,3	2,7	-	-	-	83	++	
6.	12,8	3,2	-	-	-	80	++	
7.	12	4	-	-	-	75	++	+ tampón alc.
8.	12	-	4	-	-	75	++	
9.	12	-	-	-	Kollicoat® SR 30 D 4	75	++	
10.	12	-	-	4	-	75	++	
11	37,5 %	12,5 %	-	-	-	75	++	Pellas
Alginato de sodio no menos de 45 cP, Loba Chemie, Calidad alimenticia								
12.	4	-	-	-	-	100	+	
13	2	4	-	-	-	33	+	Liberación lenta en tampón pH 6,8
Alginato de potasio 200 - 400 cP PROTANAL® KF200 FTS								
14.C	2		-	-	-	100	No entérico	Recubrimiento únicamente 2 mg/cm ²
Alginato de sodio 50 - 150 cP, Keltone® LVCR								
15.	4	-	-	-	-	100	(+)	Resistente > 20 % alc.
16.	12	4	-	-	-	75	++	
Alginato de sodio 70 - 200 cP, PROTANAL® LF 240 D								
17.	4	-	-	-	-	100	+	
18 C	3	-	-	-	-	100	No entérico	
19.	12	4	-	-	-	75	++	
Alginato de potasio 200 - 400 cP PROTANAL® KF200 FTS								
20	3 o 4	-	-	-	-	100	+	
21	5,25	1,75	-	-	-	75	++	
Alginato de sodio 300 - 450 cP, KELTONE® HVCR								

N.º	Cantidad de alginato [mg/cm ²]	Segundo polímero [mg/cm ²]				% de Alg.	Resultado	Comentarios
		EUDRAGIT®			Otros			
		NM 30 D	NE 30 D	RS 30 D				
22.	6	-	-	-	-	100	+	
23.	8	-	-	-	-	100	++	
24.	9	3	-	-	-	75	++	
Otros								
25.C	-	-	-	-	Carragenina 10	-	No entérico	
26.C	-	-	-	-	Ácido algínico 4	-	No entérico	
27.C	-	4	-	-	Ácido algínico 12	-	No entérico	
28.C	-	-	-	-	EUDRAGIT® L 30 D-55 5	-	No resistente	
29 C	-	4	-	-	-	-	No resistente	
Leyenda para la tabla "Resumen de los ejemplos"								
+ = la liberación en HCl pH 1,2 es de un 15 % o menos después de 2 h con y sin un 5, 10, 20 y 40 % de EtOH								
++ = la liberación en HCl pH 1,2 es de un 5 % o menos después de 2 h con y sin un 5, 10, 20 y 40 % de EtOH								
No entérico: la liberación en HCl pH 1,2, 2 h, es de más de un 15 % sin EtOH								
No resistente: la liberación en HCl pH 1,2, 2 h es de más de un 15 % con EtOH								
+ tampón alc. = los datos de liberación después de ensayo de 2 h en HCl pH 1,2 es en tampón pH 6,8 después de 1 h a un 70 % o más con un 5, 10, 20 y 40 % de EtOH								
Números de ejemplo con C = ejemplos comparativos								

Ejemplos

- 5 Todos los ejemplos que no comprenden alginato de amonio se consideran ejemplos de referencia.
 5 Todos los excipientes cumplen las especificaciones de la farmacopea o equivalentes.

Preparación de núcleos de comprimido

Fórmula para preparación de comprimidos:

- 10 1) Todos los ingredientes se tamizaron a través de tamiz de malla 40 (425 micrómetros) y se presaron de forma precisa.
 2) La celulosa microcristalina (Avicel® 101 y Avicel® 200) y Povidona K-30 se mezclaron juntas en una bolsa de polietileno.
 15 3) El fármaco tamizado se mezcló gradualmente con la mezcla anterior.
 4) Se añadió talco a la mezcla anterior y se mezcló durante 5 minutos en una mezcladora de cono.
 5) Se comprobó la pérdida en secado de la mezcla en una balanza de humedad. (Si la LOD era de más de un 2 % p/p, entonces la mezcla debe secarse en un secador de bandeja a 40 °C hasta que la LOD esté por debajo de un 2 % p/p.)
 20 6) La mezcla de la etapa 4 se lubricó con estearato de magnesio en una mezcladora de cono durante 2 minutos.
 7) La mezcla se comprimió en una máquina de compresión giratoria de 16 estaciones usando punzones cóncavos convencionales circulares de 11 mm.

Parámetros de comprimido:

25

N.º Sr.	Ensayos	Valores
1.	Peso de comprimido (en mg)	400 ± 3 %
2.	Dureza	8-9 kg/cm ²
3.	Friabilidad (a 500 r.p.m.)	< 1 %
4.	Grosor de comprimidos	4,75 ± 0,1 mm
5.	Tiempo de disgregación	< 1 minuto

Proceso de recubrimiento

Equipo y parámetros de recubrimiento para los comprimidos:

Bandeja de recubrimiento de 30,48 cm (12") con 3 Rotación 16 - 23 r.p.m.
 deflectores:
 Tubo de silicona: 3,0 mm de diámetro interior
 Tasa de pulverización: 1,5 g/min - 3 g/min
 Presión de aire de pulverización: 1 bar
 Temperatura de aire en la entrada: 50 °C

Temperatura del producto: 30 °C - 35 °C

Equipo y parámetros de recubrimiento para pellas:

Instrumento usado: GPCG 3.1
 Tubo de silicona: 3,0 mm diámetro interior
 Altura de columna: 10-15 mm
 Orificio de boquilla: 0,8 bar
 Agitación del filtro: 10 s
 Pausa de agitación del filtro: 120 s
 Modo de flujo de aire: Auto
 Flujo de aire: 150 m³/h
 Presión de atomización: 1,2-1,5 bares
 Temperatura en la entrada: 60-65 °C
 Temperatura del producto: 50 °C-55 °C
 Tasa de pulverización: 3-5 g/min

Ácido alginico y sales usadas en los ejemplos

5

Nombre comercial	Proveedor	Especificación de viscosidad	Viscosidad certificada [cP]	Viscosidad calculada para solución comparativa al 1 %
Alginatos de sodio				
PROTANAL® LFR 5/60	FMC Biopolymers	300-700 cP para solución al 10 % p/p	490	Menos de 10 cP para solución al 1 % p/p
MANUCOL® DH	FMC Biopolymers	40-90 cP para solución al 1 % p/p	68,5	40-90 cP para solución al 1 % p/p
Alginato de sodio (Calidad alimenticia)	Loba chemie	No menos de 45 cP	No menos de 45	No menos de 45 cP
KELTONE® LVCR	FMC Biopolymers	100-300 cP para solución al 2 % p/p	246	50-150 cP para solución al 1 % p/p
PROTANAL® LF 240 D	FMC Biopolymers	70-150 cP para solución al 1 % p/p	86	70-150 cP para solución al 1 % p/p
KELTONE® HVCR	FMC Biopolymers	600-900 cP para solución al 1,25 % p/p	688	480-720 cP para solución al 1 % p/p
Alginato de potasio				
PROTANAL® KF 200 FTS	FMC Biopolymers	200-400 cP para solución al 1 % p/p	280	200-400 cP para solución al 1 % p/p
Alginato de amonio				
ALGIN® NH-LV	KIMICA	250-550 cP al 1 % p/p de solución		250-550 cP al 1 %

Metodología analítica para comprimidos

1. Ensayo de disolución:

10

a) Fase de ácido

Aparato : USP tipo II
 Medio de disolución : HCl 0,1 N
 Volumen del medio : 750 ml
 Velocidad : 50 r.p.m.
 Temperatura : 37 °C ± 0,5 °C
 Volumen de extracción : 10 ml
 Tiempo : 120 minutos

b) Fase de tampón

Aparato : USP tipo II
 Medio de disolución : Medio de fase de tampón pH 6,8
 Volumen del medio : 1000 ml
 Velocidad : 50 r.p.m.
 Temperatura : 37 °C ± 0,5 °C
 Volumen de extracción : 10 ml
 Puntos temporales : 60 minutos (30, 45, 60 minutos)

15

Medio de fase de tampón:

Se pesan de forma precisa y se transfieren 19,01 g de fosfato de trisodio y 6,37 ml de ácido clorhídrico concentrado a 1000 ml de agua. Se disuelven y se completa el volumen hasta un litro y se mezcla bien. Se ajusta el pH a $6,8 \pm 0,05$ usando NaOH 2 N o HCl 2 N.

5 2. Método de detección-HPLC

Condiciones cromatográficas

Columna	:	Agilent Zorbax Eclipse XDB C8 column, 150 x 4,6 mm, 5 μ m o equivalente
Fase móvil	:	Agua:acetonitrilo (80:20)
Longitud de onda	:	273 nm
Temperatura de la columna:	:	30 °C
Volumen de inyección	:	10 μ l
Caudal	:	1 ml/minuto
Tiempo de ejecución	:	5 minutos

Preparación de patrón:

- 10 Preparación de solución madre de patrón: Se pesan de forma precisa y se transfieren aproximadamente 50 mg de patrón de cafeína en un matraz volumétrico de 100 ml. Se disuelven y se completa el volumen con agua.
 Patrón de la fase de ácido: Se diluyen 5 ml de solución madre a 50 ml con HCl 0,1 N.
 Patrón de la fase de tampón: Se diluyen 5 ml de solución madre a 50 ml con medio de fase de tampón.

15 Procedimiento:

Fase de ácido: Se pesa y se transfiere comprimido de cafeína en seis tarros de disolución diferentes y después se realiza el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (fase de ácido). Después de 2 h se retiran 10 ml de alícuota y se analizan como la solución de muestra de fase de ácido.

- 20 Fase de tampón: Se transfiere comprimido a medio de fase de tampón pH 6,8. Se continúa el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (fase de tampón). Se filtran las alícuotas de cada intervalo a través de un filtro de jeringa de membrana de nailon de 0,45 μ m desechando los primeros ml del filtrado. Se analiza la solución de muestra de fase de tampón.

25 3. Método de disgregación

1) Fase de ácido

Aparato	:	Medidor de disgregación
Medio de disolución	:	SGF con pepsina, USP/NF
Volumen del medio	:	900 ml
Temperatura	:	37 °C $\pm$ 0,5 °C
Tiempo	:	60 minutos

2) Fase de tampón

Aparato	:	Medidor de disgregación
Medio de disolución	:	SIF con pancreatina, USP/NF
Volumen del medio	:	900 ml
Temperatura	:	37 °C $\pm$ 0,5 °C
Tiempo	:	60 minutos

- 30 Preparación de líquido gástrico simulado (SGF) con pepsina, USP/NF
 Se pesan de forma precisa y se transfieren 2,0 g de cloruro de sodio y 2,67 g de pepsina purificada (que se obtiene de la mucosa estomacal porcina, con una actividad de 3000 unidades por mg de proteína) a 500 ml de agua. Se disuelven las sales y a estas se añaden 7,0 ml de ácido clorhídrico y se completa el volumen hasta 1000 ml con agua. Esta solución de ensayo tiene un pH de aproximadamente 1,2.

Preparación de líquido intestinal simulado (SIF) con pancreatina, USP/NF:

- 40 Se pesan de forma precisa y se transfieren 6,8 g de fosfato de potasio monobásico y 0,61 g de hidróxido de sodio y se disuelven en 500 ml de agua. A esto se añaden 10 g de pancreatina, se mezclan y se ajusta la solución resultante con hidróxido de sodio 0,2 N o ácido clorhídrico 0,2 N hasta un pH de $6,8 \pm 0,1$. Se diluye con agua hasta 1000 ml.

Estudio de alcohol (etanol):

1) Parámetros de disolución

Aparato	:	USP de tipo II
Medio de disolución	:	Alcohol (etanol) al 5 %, 10 %, 20 % y 40 % en HCl 0,1 N
Volumen del medio	:	750 ml
Velocidad	:	50 r.p.m.
Temperatura	:	37 °C $\pm$ 0,5 °C

Volumen de extracción : 10 ml
Tiempo : 2 horas

Método de detección-HPLC: igual que se da para el análisis.

Preparación de patrón:

- 5 Preparación de solución madre de patrón: Se pesan de forma precisa y se transfieren aproximadamente 50 mg de patrón de cafeína en un matraz volumétrico de 100 ml. Se disuelven y se completa el volumen con agua.
Patrón de alcohol: Se diluyen 5 ml de solución madre a 50 ml con medio alcohólico respectivo.

Procedimiento:

- 10 Se pesa y se transfiere comprimido de cafeína en seis tarros de disolución diferentes y después se realiza el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (alcohol). Después de 2 h se retiran 10 ml de alícuota y se analizan como solución de muestra de alcohol. Se filtran las alícuotas con filtro de jeringa de membrana de nailon de 0,45 µm descartando los primeros ml del filtrado. Se analiza la solución de muestra de alcohol.

15 Metodología analítica para pellas de lansoprazol

1. Ensayo de disolución

a) Fase de ácido

Aparato : USP de tipo II
Medio de disolución : HCl 0,1 N
Volumen del medio : 500 ml
Velocidad : 75 r.p.m.
Temperatura : 37 °C ± 0,5 °C
Volumen de extracción : 25 ml
Tiempo : 60 minutos
Longitud de onda de detección : 306 nm

20

b) Fase de tampón

Aparato : USP de tipo II
Medio de disolución : Medio de fase de tampón pH 6,8 (remítase a la nota a continuación)
Volumen del medio : 900 ml
Velocidad : 75 r.p.m.
Temperatura : 37 °C ± 0,5 °C
Volumen de extracción : 10 ml
Puntos temporales : 75 minutos (30, 45, 60, 75 minutos)
Longitud de onda de detección : Diferencia entre la absorbancia a 286 nm y 650 nm

Medio de fase de tampón:

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

Preparación de concentrado de tampón fosfato:

Se pesan de forma preciso 16,3 g de fosfato de sodio monobásico, 7,05 g de hidróxido de sodio, 3,0 g de dodecilsulfato de sodio y se disuelve en agua y se completa el volumen hasta un litro y se mezcla bien.

30

Procedimiento:

Fase de ácido: Se pesan y se transfieren pellas de lansoprazol (equivalente a 30 mg) en seis tarros de disolución diferentes y después se realiza el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (fase de ácido). Después de 1 h, se retiran 25 ml de alícuota y se analizan como la solución de muestra de fase de ácido.

35

Fase de tampón: Se añaden 425 ml de concentrado de tampón fosfato al medio de fase de ácido (fase de tampón, esto proporcionará un total de 900 ml de medio de pH 6,8). Se continúa el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior. Se filtran las alícuotas de cada intervalo a través de filtro de jeringa de membrana de nailon de 0,45 µm descartando los primeros ml del filtrado. Se analiza la solución de muestra de fase de tampón.

40

Metodología analítica para pellas de cafeína

Se ha usado el método analítico para comprimidos para las pellas de cafeína.

45

Ejemplo 1C (comparativo): Alginato de sodio (menos de 10 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de alginato de sodio simple polimérico de 8 mg/cm²

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
PROTANAL® LFR 5/60 (solución al 7 % en agua)	FMC Biopolymers	428,6	30,0
Talco	Luznac	15,0	15,0
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,2	0,2
Agua purificada		457,9	
Total		901,7	45,2

5 Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 7 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento continuó hasta 8 mg/cm² de polímero

Suspensión aplicada: 639,8 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- No se consiguió protección entérica hasta un nivel de recubrimiento de 8 mg/cm² con un 94 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N.

Ejemplo 2C (comparativo): Alginato de sodio (menos de 10 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 g/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
PROTANAL® LFR 5/60 (solución al 10 % en agua)	FMC Biopolymers	450,0	45,0
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	50,0	15,0
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,1	0,1
Agua purificada		168,2	
Total		675,8	67,6

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 10 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 25 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento continuó hasta 32 mg/cm² de polímero.

Suspensión aplicada: 956,76 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Comprimidos de color amarillo con superficie lisa

- No se consiguió protección entérica hasta un nivel de recubrimiento de 32 mg/cm² con un 96,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N.

Ejemplo 3: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 6 mg/cm² de alginato de sodio simple polimérico

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	300,0	15,0
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,1	0,1
Agua purificada		256,9	
Total		564,5	22,6

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.

Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.

La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.

La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).

Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Recubrimiento hecho hasta un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm²

Suspensión aplicada: 564,5 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 6,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N para un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm²
- Se consiguió protección entérica con un 6,4 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N para un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm²
- Se observó liberación de fármaco de un 82 %, 89 % y 91 % en 30, 45 y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm².
- Se observó liberación de fármaco de un 82 %, 90 % y 92 % en 30, 45 y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm², así como de 6 mg/cm² a niveles de alcohol de un 5 %, 10 %, 20 % y 40 %.

Recubrimiento	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico - alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
5 mg/cm ²	6,5 %	7 %
6 mg/cm ²	5 %	5 %
5 mg/cm ² 6 mg/cm ²	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	8 %	6 %
	5 %	4 %

Recubrimiento	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	
6 mg/cm ²	5 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	10 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8
Tiempo		
30 min	82,8	83,6
45 min	88,3	86,2
60 min	89,9	87,7
	20 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	40 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8
30 min	85,5	31,4

Recubrimiento 6 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	
Tiempo	5 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	10 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8
45 min	88,4	83,2
60 min	89,8	90,1

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 4,1-5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 7 y 10 minutos para niveles de recubrimiento de 5 mg/cm² y 6 mg/cm² respectivamente en SIF.

Ejemplo 4: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (HPMC 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH	FMC Biopolymers	45	45
HPMC (6cP)	Shinetsu	15	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
PEG 6000 (10 % w.r.t HPMC)	Laffans Petrochemicals	1,5	1,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		1656,88	
Total		1726,88	69,075

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.

La cantidad pesada de HPMC se añadió a 135 g de agua y se agitó durante 60 minutos usando un agitador suspendido.

Se disolvió PEG 6000 en 15 g de agua caliente (70-75 °C) y se añadió a la etapa 2.

Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.

La suspensión de la etapa 2 se añadió a la solución de etapa 1.

La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.

La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).

Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².

Suspensión aplicada: 1223 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 36 %, 88 % y 92 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- HPMC:alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	3 %	3 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 4,5-5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 30 minutos en SIF.

Ejemplo 5: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 2,7 mg/cm² + alginato de sodio 13,3 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	1500,0	75,0
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	50,0	15,0
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,1	0,1
Agua purificada		882,0	
Total		2439,6	67,6

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 50 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².

Suspensión aplicada: 1151,94 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4,3 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 5,3 %, 85 % y 90 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de Na (1:5)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	3 %	2 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 20 minutos en SIF.

Ejemplo 6: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 3,2 mg/cm² + alginato de sodio 12,8 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	1200,0	60,0
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	50,0	15,0
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,1	0,1

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Agua purificada		1257,4	
Total		2064,0	67,6

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 50 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².

Suspensión aplicada: 1187,55 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 5,8 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 44,6 %, 89,7 % y 93,8 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de Na (1:4)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	0 %	0 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	1 %	1 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 17 minutos en SIF.

Ejemplo 7: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		731,92	
Total		1689,5	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 25 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 1196 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4,2 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 73,7 %, 92,9 % y 94,5 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	3 %	2 %

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	
Tiempo	5 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	10 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8
30 min	44,8	12,3
45 min	91,0	65,4
60 min	93,7	94,8
	20 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8	40 % de HCl alcohólico seguido de tampón pH 6,8
30 min	17,8	31,2
45 min	91,1	84,8
60 min	94,3	91,2

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 36 minutos en SIF

Ejemplo 8: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NE 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)**Fórmula para el recubrimiento polimérico en comprimidos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT® NE 30D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		731,92	
Total		1689,5	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 25 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 1196 g
Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 5 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 7 %, 81 % y 89 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NE 30 D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	2,9 %	2 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

Ejemplo 9: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (Kollicoat® SR 30 D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para el recubrimiento polimérico en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 4 % en agua)	FMC Biopolymers	1125	45
Kollicoat® SR 30 D	BASF	50	15
Talco (12 % w.r.t Kollicoat® SR 30D)	Luznac	1,8	1,8
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Propilenglicol (3 % w.r.t Kollicoat® SR 30D)	Loba chemie	0,45	0,45
Agua purificada		900,18	
Total		2077,5	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- Se añadió propilenglicol a Kollicoat® SR 30 D y se mezclaron durante 30 minutos en un agitador magnético.
- La suspensión de la etapa 3 se añadió a la solución de la etapa 1
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm²
Suspensión aplicada: 1470 g
Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 5 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 82 %, 89 % y 91 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- Kollicoat® SR 30 D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	5 %	3 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 20 minutos en SIF.

Ejemplo 10: Alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® RS 30 D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT® RS 30D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		732	
Total		1689,5	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® RS 30D se añadieron a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm²

Suspensión aplicada: 1470 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 7 %, 84 % y 91 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® RS 30 D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	3 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	2 %	1 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

Ejemplo 11: Formulación de pellas de alginato de sodio (40-90 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de EUDRAGIT® NM 30D:MANUCOL® DH: 1:3

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en pellas de lansoprazol de 600 g (tamaño de 1-14 mm, 11,7-14,3 % p/p de carga de fármaco)

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
MANUCOL® DH (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	4500	225
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	250	75
Talco	Luznac	37,5	37,5
Agua purificada		1962,5	
Total		6750	337,5

5 Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del alginato de sodio se elevó hasta 10 mediante la adición de 90 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre pellas en FBP (GPCG 3.1)

15 Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel polímero de un 50 %

Suspensión aplicada: 6750 g

Parámetro de curado: Fluidización durante 2 horas a 50 °C

20 Resultados:

- Aspecto: Pellas de color crema
- No se consiguió protección entérica con un 17,5 % y un 10,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N después de 60 minutos con niveles de recubrimiento de polímero de un 40 % y un 45 %.
- Se consiguió protección entérica con un 8,9 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N después de 60 minutos para un nivel de recubrimiento de polímero de un 50 % p/p
- Se observó liberación de fármaco de un 71,6 % en 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de polímero de un 50 % p/p
- Se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de polímero de un 50 % p/p a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol (etanol).

Recubrimiento polímero al 50 %	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	3 %	0,4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	0,2 %	0 %

- Se observó resistencia entérica seguida de liberación de fármaco de un 89 % en 60 minutos en tampón USP pH 5,5 con un nivel de recubrimiento de polímero de un 50 %.

35 Ejemplo 12: Alginato de sodio (no menos de 45 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 4 mg/cm² de alginato simple polimérico

Fórmula para el recubrimiento de alginato de sodio (calidad alimenticia) en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de sodio (Calidad alimenticia) (solución al 5 % en agua)	Loba Chemie	300	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,08	0,08
Agua purificada		256,8	
Total		564,38	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 1 hora en un agitador suspendido para preparar solución al 10 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada para nivel de recubrimiento 3 mg/cm²: 300 g
 Suspensión aplicada para nivel de recubrimiento 4 mg/cm²: 400 g

Resultados

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 8,2 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N con un nivel de recubrimiento de 3 mg/cm².
- Se observó liberación de fármaco de un 88,9 %, 91,6 % y 92,2 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 3 mg/cm².
- Se consiguió protección entérica con un 7,0 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- Se observó liberación de fármaco de un 86,2 %, 87,8 % y 88,7 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- No se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con 3 mg/cm², a un 5 %, y 20 % de alcohol, pero se observó resistencia a alcohol a un 10 % y 40 % de alcohol
- Se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm² a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico - alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
3 mg/cm ²	57 %	6 %
4 mg/cm ²	9 %	6 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
3 mg/cm ²	10 %	6,5 %
4 mg/cm ²	5 %	5 %

- El comprimido recubierto con 3 mg/cm² estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 18 minutos en SIF
- El comprimido recubierto con 4 mg/cm² estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 20 minutos en SIF

Ejemplo 13: Alginato de sodio (no menos de 45 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 6 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 2 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de sodio (Calidad alimenticia)	Loba chemie	15	15
EUDRAGIT® NM 30 D	Evonik industries	100	30
Talco	Luznac	9	9
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,15	0,15
Agua purificada		552,73	
Total		676,87	54,15

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 1 hora en un agitador suspendido para preparar solución a 10 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento

Recubrimiento

Suspensión aplicada: 239,6 g

Curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 3,8 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 11,8 %, 30,5 % y 67 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol

Recubrimiento 6 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de Na (1:0,5)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	3 %	3 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	2 %	3 %

El comprimido estuvo intacto después del ensayo de disgregación en SGF y se observó hinchamiento en 60 minutos en SIF

Ejemplo 14C (comparativo): Alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 2 mg/cm² de alginato de potasio

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio (PROTANAL KF200 FTS)	FMC Biopolymers	500	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		621,42	
Total		1129	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 3 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de potasio de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada para 2 mg/cm²: 199,22 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- No se consiguió protección entérica con un 34,5 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N para un nivel de recubrimiento de 2 mg/cm².

Ejemplo 15: Alginato de sodio (50-150 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 4 mg/cm² de alginato de sodio puro polimérico

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
KELTONE® LVCR (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	250	15
Talco	Luznac	7,5	7,5

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		194,02	
Total		451,6	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 3 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 319,8 g
Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 7,7 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se consiguió protección entérica con un 65,1 %, 82,6 % y 88,2 % de liberación de fármaco en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Recubrimiento 4 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	15 %	10 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	6 %	7 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 15 minutos en SIF.

Ejemplo 16: Alginato de sodio (50-150 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g.

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
KELTONE® LVCR (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT® NM 30 D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		731,92	
Total		1689,5	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D 30D se añadieron a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 1196 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco en un 20,6 %, 85,8 % y 92,0 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	4 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	2 %	1 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

Ejemplo 17: Alginato de sodio (70-200 cP en solución acuosa al 1 %)Recubrimiento de 4 mg/cm² de alginato de sodio simple polimérico**Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
PROTANAL® LF 240 D (solución al 6 % en agua)	FMC Biopolymers	250	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		306,92	
Total		564,5	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm²

Suspensión aplicada: 399,75 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 6,6 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco en un 59,5 %, 86,8 % y 91 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Recubrimiento 4 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	6 %	7 %

Recubrimiento 4 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de Na simple	
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	6 %	6 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

5 Ejemplo 18C (comparativo): Alginato de sodio (70-200 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 3 mg/cm² de alginato de sodio simple polimérico

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

10

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
PROTANAL® LF 240 D (solución al 6 % en agua)	FMC Biopolymers	250	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		306,92	
Total		564,5	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

20

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 3 mg/cm²

Suspensión aplicada: 300 g

Parámetro de curado: Sin curado

25

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- No se consiguió protección entérica con un 25 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N

30 Ejemplo 19: Alginato de sodio (70-200 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm²+ alginato de sodio 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica de un 20 % p/p en comprimidos de 300 g.

35

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
PROTANAL® LF 240 D (solución al 5 % en agua)	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT® NM 30 D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		731,92	
Total		1689,5	67,575

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- Se elevó el pH del alginato de sodio hasta 10 mediante la adición de 30 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.

40

- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 1196 g

Parámetro de curado: 24 h a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 66,2 %, 92,5 % y 94,0 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento 16 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30D d. s.: alginato de Na (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	3 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	3 %	1 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

Ejemplo 20: Alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosa al 1 %)Recubrimiento de 3 mg/cm² y 4 mg/cm² de alginato de potasio**Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio (PROTANAL KF200 FTS)	FMC Biopolymers	500	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		621,42	
Total		1129	22,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 3 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de potasio de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:Suspensión aplicada para 3 mg/cm²: 677,4 gSuspensión aplicada para 4 mg/cm²: 903,2 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 13,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N. Se observó liberación de fármaco de un 85,0 %, 91,3 % y 92,9 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 3 mg/cm².

- Se consiguió protección entérica con un 5,2 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N. Se observó liberación de fármaco de un 47,9 %, 85,5 % y 90,6 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 3 mg/cm² y 4 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico - alginato de potasio simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
3 mg/cm ²	6 %	6 %
4 mg/cm ²	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
3 mg/cm ²	7 %	4 %
4 mg/cm ²	3 %	2 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,1 - 5,5.
- El comprimido recubierto con 3 mg/cm² estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 17 minutos en SIF
- El comprimido recubierto con 4 mg/cm² estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 24 minutos en SIF

Ejemplo 21: Alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 7 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 1,75 mg/cm² + alginato de potasio 5,25 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio (PROTANAL KF200 FTS)	FMC Biopolymers	750	22,5
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	25	7,5
Talco	Luznac	3,75	3,75
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,04	0,04
Agua purificada		910	
Total		1689,39	33,79

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 3 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 7 mg/cm²
 Suspensión aplicada: 1047,21 g
 Parámetro de curado: 60 °C durante 24 horas en secador de bandeja

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 7,3 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N. Se observó liberación de fármaco de un 66 %, 91,8 % y 94,9 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 7 mg/cm² a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento 7 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de potasio (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico

Recubrimiento 7 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de potasio (1:3)	
	4 %	3 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,1 - 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 25 minutos en SIF.

5

Ejemplo 22: Alginato de sodio (480-720 cP en solución acuosa al 1 %)Recubrimiento de 6 mg/cm² de alginato de sodio simple**Fórmula para la solución de suspensión de recubrimiento en comprimido de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
KELTONE® HVCR (solución al 3 % en agua)	FMC Biopolymers	1000	30
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		1242,84	
Total		2258	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 3 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

15

20

Recubrimiento:El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm²

Suspensión aplicada: 1199,25 g

Parámetro de curado: Sin curado

25

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 7,2 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 46,3 %, 78,3 % y 88,7 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 6 mg/cm², a un 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

30

Recubrimiento 6 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	7 %	9 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	5 %	4 %

35

- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 13 minutos en SIF.

Ejemplo 23: Alginato de sodio (480-720 cP en solución acuosa al 1 %)Recubrimiento de 8 mg/cm² de alginato de sodio puro polimérico

40

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
KELTONE® HVCR (solución al 3 % en agua)	FMC Biopolymers	1000	30

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		1242,84	
Total		2258	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 3 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 8 mg/cm²

Suspensión aplicada: 1599 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 5,7 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 35,3 %, 89,5 % y 93,9 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 8 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 8 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol (etanol).

Recubrimiento 8 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de Na simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	5 %	4 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida de un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 20 minutos en SIF.

Ejemplo 24: Alginato de sodio (480-720 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 12 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 3 mg/cm² + alginato de sodio 9 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
KELTONE® HVCR (solución al 3 % en agua)	FMC Biopolymers	1500	45
EUDRAGIT® NM 30 D 30 D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		1821,42	
Total		3379	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 3 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D 30D se añadieron a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 1794,38 g

Parámetro de curado: 24 horas a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 4,5 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 5,3 %, 86,9 % y 94,9 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 12 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 12 mg/cm², a un 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Recubrimiento 12 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de sodio (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	4 %	2 %

- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 20 minutos en SIF.

Ejemplo 25C (comparativo) carrageninaRecubrimiento de 10 mg/cm² de carragenina**Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Carragenina (Viscarin® GP109NF) (solución al 1,5 % en agua)	FMC Biopolymers	2000	30
Talco	Luznac	15	15
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,15	0,15
Agua purificada		458	
Total		2258	45,16

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó carragenina y se mantuvo en agitación con agua durante 2 horas en un agitador suspendido para preparar solución al 1,5 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de carragenina de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 2258 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- No se consiguió protección entérica con un 92,7 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N para un nivel de recubrimiento de 10 mg/cm²

Ejemplo 26C (comparativo): Ácido algínicoRecubrimiento de 4 mg/cm² de ácido algínico simple**Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Ácido algínico (solución al 6 % en agua)	FMC Biopolymers	250	15
Talco	Luznac	7,5	7,5

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Citrato de trietilo		1,5	1,5
Agua purificada		215,08	
Total		481,6	24,08

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó ácido algínico y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 6 %.
- Se homogeneizaron el talco el citrato de trietilo y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a la suspensión de ácido algínico de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Resultados:

- No se observó formación de película

Ejemplo 27C (comparativo): Ácido algínico

Recubrimiento de 16 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + ácido algínico 12 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Ácido algínico	FMC Biopolymers	900	45
EUDRAGIT NM 30 D	Evonik industries	50	15
Talco	Luznac	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,075	0,075
Agua purificada		168,42	
Total		1126,33	67,58

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó ácido algínico y se mantuvo en agitación con agua durante 30 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 5 %.
- El pH del ácido algínico se elevó hasta 10 mediante la adición de 150 ml de NaOH 0,1 N.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de ácido algínico de la etapa 2 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento.

Recubrimiento:

Suspensión pulverizada: 796 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Comprimidos de color pardo con superficie ligeramente rugosa
- No se consiguió protección entérica con un 96,3 % p/p de liberación de fármaco en HCl 0,1 N a un nivel de recubrimiento de 16 mg/cm²

Ejemplo 28C (comparativo): EUDRAGIT® L30 D-55

Recubrimiento de 5 mg/cm² de polímero seco EUDRAGIT® L 30 D-55

Fórmula para la suspensión de recubrimiento en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
EUDRAGIT® L30 D 55	Evonik industries	100	30
Talco	Luznac	15	15

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Citrato de trietilo		3	3
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,15	0,15
Agua purificada		202,85	
Total		321	48,15

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se homogeneizaron el talco y el color con 202,85 g de agua durante 30 minutos.
- El citrato de trietilo se añadió a la dispersión de talco homogeneizada y se continuó la homogeneización durante 10 minutos más.
- La dispersión de EUDRAGIT® L30 D-55 se pesó de forma precisa y se mantuvo en agitación con un agitador magnético.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a la dispersión de EUDRAGIT® L30 D-55 y se continuó la agitación durante 10 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 150 micrómetros (n.º 100).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm²

Suspensión aplicada: 142,1 g

Parámetro de curado: Sin curado

Resultados:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 0 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 93 %, 94 % y 95 en 30, 45 y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm².
- No se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con alcohol superior

Nivel de recubrimiento 5 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-EUDRAGIT® L30 D 55 simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	1 %	8 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	72 %	93 %

- Se observó resistencia entérica seguida de liberación de fármaco lenta en tampón USP pH 5,5 con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm² con solamente un 46 %, 59 % y 66 % de liberación de fármaco observado en 30, 45 y 60 minutos, respectivamente.

Ejemplo 29C (comparativo): EUDRAGIT® NM 30D

Recubrimiento de 5 mg/cm² de polímero seco EUDRAGIT® NM 30D

Fórmula para la suspensión de recubrimiento de EUDRAGIT® NM 30D en comprimidos de 300 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	100	30
Talco	Luznac	15	15
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,15	0,15
Agua purificada		185,85	
Total		301	45,15

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se homogeneizaron el talco y el color con 185,15 g de agua durante 30 minutos.
- La dispersión de EUDRAGIT® NM 30D se pesó de forma precisa y se mantuvo en agitación con un agitador magnético.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a la dispersión de EUDRAGIT® NM 30D y se continuó la agitación durante 10 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 150 micrómetros (n.º 100).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm²

Suspensión aplicada: 106,5 g

5 Parámetro de curado: 24 horas a 60 °C en un secador de bandeja.

Resultados:

- 10
- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
 - Se observó resistencia entérica con un 0,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N seguido de únicamente un 0,6 % y 0,9 % de liberación de fármaco en 45 y 60 minutos, respectivamente, en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 4 mg/cm².

Recubrimiento 4 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30D simple	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	11 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	42 %	39 %

Ejemplos 30-37 resumen

N.º	Cantidad de alginato de Na mg/cm ²	Cantidad de EUDRAGIT® NM mg/cm ²	Cantidad de alginato de NH ₄ mg/cm ²	Comentario	% de alginato	Resistencia a EtOH	Otras propiedades / observaciones
30	-	-	5	Alginato de NH ₄ -	100	Muy buena	Protección entérica + protección contra EtOH
31		1,75	5,25	EUDRAGIT® NM 30D: alginato de amonio (1:3)	-	Muy buena	Protección entérica + protección contra EtOH
32	6		5	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄ -	100	Comparable	Ambos con buenas propiedades entéricas
33	6		5	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄	100	Comparable	Casi ninguna liberación con alginato de Na a pH 6,8 + Ca ⁺⁺
34	6		5	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄	100	Comparable	Ambos con buenas propiedades entéricas
35	12	4	-	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄ +EUDRAGIT® NM	75	Comparable	Ambos con buenas propiedades entéricas
		1,75	5,25				
36	12	4	-	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄ +EUDRAGIT® NM	75	Comparable	Casi ninguna liberación con alginato de Na a pH 6,8 + Ca ⁺⁺
	-	1,75	5,25				
37	12	4	-	Comparación de alginato de Na / alginato de NH ₄ +EUDRAGIT® NM	75	Comparable	Ambos con buenas propiedades entéricas
	-	1,75	5,25				

Ejemplos 38-40 resumen

38	Recubrimiento de pellas con un alto contenido de emoliente
39	Recubrimiento de comprimidos con ensayo de disgregación en líquido gástrico e intestinal simulado. La disgregación a pH 6,8 es suficiente para los requisitos nutracéuticos
40	Doble recubrimiento con alto contenido de emoliente y disgregante en la capa interna

Ejemplo 30: Recubrimiento de alginato de amonio simple en comprimido de cafeína

Formulación y metodología de procesamiento

Tamaño de lote : 300 g
 Forma del comprimido : Circular
 Tamaño del comprimido : 11 mm
 Nivel de recubrimiento polimérico : 5 mg/cm²
 Máquina usada : Bandeja de recubrimiento Ganson de 30,48 cm (12 pulgadas)

Fórmula para aumento de peso de un 5 % en 300 g

Ingredientes	% de polímero	Contenido de sólidos	Cantidad del lote
Alginato de amonio (alginato de NH ₄ ⁻) (KIMICA ALGIN® NH-LV, 250-550 cP en solución al 1 % p/p)	-	15,00	15,00
Talco	50	7,5	7,5
Óxido de hierro amarillo	0,5	0,08	0,08
Agua	-	-	541,8
Total		22,58	752,69
Contenido de sólido: 3 % p/p			

Procedimiento:

- Se homogeneizaron el taco y el color en 136 g de agua durante 30 minutos
- Se disolvió alginato de amonio en los 405 g de agua usando agitador suspendido durante 30 minutos
- La suspensión de talco se añadió a la solución de alginato de amonio y se agitó en agitador suspendido durante 10 minutos.
- La suspensión resultante se pasó a través de un tamiz n.º 60.

pH de la suspensión final: 7,15

Cantidad requerida para comprimidos de 300 g

Para recubrimiento de 5 mg/cm² suspensión de 663,47

Parámetros de la máquina:

Bandeja de recubrimiento : 30,48 cm (12 pulgadas)
 Deflectores : Presentes
 Tubo de silicona (de/di) : 5/3 mm
 Temperatura de entrada : 50 ° - 55 °C
 Temperatura del producto : 29 ° - 32 °C
 Escape : Activo
 Soplador : Activo
 Presión del aire de pulverización : 1,2 bares
 Peso inicial de 20 comprimidos : 8,04 g
 Aumento de peso requerido : 8,57 g

Parámetros en el proceso:

N.º Sr.	Tiempo (min)	RPM / velocidad de la bandeja	RPM de la bomba	Temperatura del aire de entrada (°C)	Temperatura del producto (°C)	Presión del aire de pulverización (bar)	Peso de 20 comprimidos	% de aumento de peso
1	Inicial	22	2	55	34,6	1,2	8,04	-
2	30	22	2	50	30,1	1,2	8,10	0,74
3	60	22	2	50	29,6	1,2	8,16	1,49
4	90	22	2	51	29,2	1,2	8,28	2,98
5	120	22	2	50	30,2	1,2	8,36	3,97
6	160	22	2	55	31,6	1,2	8,48	5,47
7	200	22	2	53	31,5	1,2	8,57	6,6
Proceso completado								

Aumento de peso final : 8,57 g
 Intervalo de r.p.m. de la bandeja : 22
 Intervalo de r.p.m. de la bomba : 2
 Intervalo de la tasa pulverización : 3,31 g/min/2 r.p.m.
 Curado: 60 °C durante 24 h

Observación:

- El proceso fue suave sin ningún problema técnico

Resultados:

- 5
- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
 - Se consiguió protección entérica con un 5,4 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 82,0 %, 86,1 % y 87,8 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm².
 - También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 5 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol (etanol).
- 10

Recubrimiento 5 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de amonio	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	5 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	4 %	2 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida por un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 4,5 - 5,5.
 - El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 23 minutos en SIF.
- 15

Ejemplo 31: Recubrimiento de EUDRAGIT® NM 30D:alginato de amonio (1:3) en comprimido de cafeína**Formulación y metodología de procesamiento**

20

Tamaño de lote	: 300 g
Forma del comprimido	: Circular
Tamaño del comprimido	: 11 mm
Nivel de recubrimiento polimérico	: 7 mg/cm ²
Máquina usada	: Bandeja de 30,48 cm (12 pulgadas)

Fórmula para aumento de peso de un 16 % en 300 g

Ingredientes	% de polímero	Contenido de sólidos	Cantidad del lote
EUDRAGIT® NM 30D	-	12	40
Alginato de amonio	300	36	36
Talco	50	6	6
Óxido de hierro amarillo	0,5	0,06	0,06
Agua	-	-	1269,44
Total		54,06	1802
Contenido de sólido: 3 % p/p			

Procedimiento:

- 25
- Se disolvió alginato de amonio en los 1400 g de agua lentamente mientras se agitaba usando agitador suspendido durante 30 minutos
 - Se homogeneizaron el taco y el color en el agua restante durante 30 minutos
 - La solución de alginato de amonio se añadió a dispersión de EUDRAGIT® NM 30D en agitación
 - La suspensión de talco se añadió a la suspensión de la etapa 3 y se agitó la suspensión final durante 10 minutos
 - La suspensión resultante se pasó a través de un tamiz n.º 60 y se usó para pulverización.
- 30

pH de la suspensión final: 7,18

Cantidad requerida para comprimidos de 300 g

35 Para recubrimiento de 7 mg/cm suspensión de 694,95 g

Parámetros de la máquina:

Bandeja de recubrimiento	: 30,48 cm (12 pulgadas)
Deflectores	: Presentes
Tubo de silicona (de/di)	: 5/3 mm
Temperatura de entrada	: 50 ° - 65 °C
Temperatura del producto	: 30 ° - 37 °C
Escape	: Activo
Soplador	: Activo
Presión del aire de pulverización	: 1,0 bares
Peso inicial de 20 comprimidos	: 8,0 g

Aumento de peso requerido : 8,57 g

Parámetros en el proceso:

N.º Sr.	Tiempo (min)	RPM / velocidad de la bandeja	RPM de la bomba	Temperatura del aire de entrada (°C)	Temperatura del producto (°C)	Presión del aire de pulverización (bar)	Peso de 20 comprimidos	% de aumento de peso
1	Inicial	20	1	60	25	1,0	8,0	-
3	60	20	2	62	33	1,0	8,16	2,0
4	90	20	3	63	35	1,0	8,38	4,75
5	120	20	3	63	34,8	1,0	8,53	6,62
6	140	20	3	63	35	1,0	8,56	6,95
Proceso completado								

Aumento de peso final : 8,56 g
 Intervalo de r.p.m. de la bandeja : 20
 Intervalo de r.p.m. de la bomba : 2-3
 Intervalo de la tasa pulverización : 3,42 g/min/2 r.p.m. - 5,04 g/min/3 r.p.m.
 Curado: 60 °C durante 24 h

5 Observación:

- El proceso fue suave sin ningún problema técnico

Resultados para el ejemplo 31:

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa
- Se consiguió protección entérica con un 5,1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N, se observó liberación de fármaco de un 86,8 %, 88,7 % y 89,9 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de 7 mg/cm².
- También se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento de 7 mg/cm², a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de alcohol.

Recubrimiento 7 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico-alginato de amonio	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	5 %	4 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	3 %	3 %

- Se retuvo la resistencia entérica seguida por un comportamiento de liberación de fármaco rápida en tampón USP pH 4,5 - 5,5.
- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 15 minutos en SIF.

Tampones y procedimiento para los ejemplos 32 a 37

Preparación del medio:

1) Medio de la fase de ácido: (HCl 0,1 N)

Para 1 l se añaden 85 ml de clorhidrato concentrado en 900 ml de agua destilada. Se completa el volumen hasta un litro y se mezcla bien.

2) Medio de la fase de tampón: (Simple pH 6,8)

Se pesan de forma precisa y se transfieren 19,01 g de fosfato de trisodio y 6,37 ml de ácido clorhídrico concentrado a 990 ml de agua. Se disuelven y se completa el volumen hasta un litro y se mezclan bien. Se ajusta el pH hasta 6,8 ± 0,05 usando NaOH 2 N o HCl 2 N.⁹

3) Medio de la fase de ácido: (HCl 0,1 N con iones Ca⁺⁺)

Para 1 l se añaden 85 ml de clorhidrato concentrado en 900 ml de agua destilada. Se añaden 0,185 g de CaCl₂ · 2H₂O, se completa el volumen hasta un litro y se mezcla bien.

4) Medio de la fase de tampón: (Tampón pH 6,8 con iones Ca⁺⁺)

Se pesan de forma precisa y se transfieren 19,01 g de fosfato de trisodio y 6,37 ml de ácido clorhídrico concentrado a 1000 ml de agua. Se añaden 0,185 g de CaCl₂ · 2H₂O y se disuelven y se completa el volumen total hasta un litro y se mezcla bien. Se ajusta el pH hasta 6,8 ± 0,05 usando NaOH 2 N o HCl 2 N.⁹

Procedimiento:

Fase de ácido: Se pesa y se transfiere el comprimido de cafeína en seis tarros de disolución diferentes y después se realiza el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (fase de ácido). Después de 2 h se retiran 10 ml de alícuota y se analiza como la solución de muestra de la fase de ácido.

- 5 **Fase de tampón:** Se transfiere el comprimido al medio de la fase de tampón pH 6,8. Se continúa el ensayo de disolución según los parámetros dados en el método anterior (fase de tampón). Se filtran las alícuotas de cada intervalo a través de un filtro de jeringa de membrana de nailon de 0,45 µm descartando los primeros ml del filtrado. Se analiza la solución de muestra de fase de tampón.

- 10 Los estudios se hicieron de la siguiente manera:

- 1) Disolución en 0,1 N seguido de tampón pH 6,8 (simple)
- 2) Disolución en Ca⁺⁺ 1 mM en HCl seguido de Ca⁺⁺ 1 mM en tampón pH 6,8
- 3) Adición de Ca⁺⁺ 1 mM en HCl seguido de tampón pH 6,8 (sin calcio)

- 15 **Ejemplos 32 a 34: Comparación de alginato de sodio y alginato de amonio en presencia de iones calcio**

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na 6 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ 5 mg/cm ²
32	pH 1,2	0	0,0	0,0
		120	6,4	5,4
	pH 6,8	150	82,4	82,0
		165	90,0	86,1
		180	92,2	87,7

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na 6 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ 5 mg/cm ²
33	pH 1,2 + Ca ⁺⁺	0	0,0	0,0
		120	5,7	5,6
	pH 6,8 + Ca ⁺⁺	150	6,5	73,7
		165	7,0	86,4
		180	7,8	88,0

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na 6 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ 5 mg/cm ²
34	pH 1,2 + Ca ⁺⁺	0	0,0	0,0
		120	5,9	6,1
	pH 6,8	150	89,9	72,3
		165	93,8	82,8
		180	94,7	88,9

- 20 **Resultado:** El recubrimiento de alginato de sodio es sensible a la presencia de calcio en tampón pH 6,8, mientras que el recubrimiento de alginato de amonio no.

Ejemplos 35 a 37: Comparación de alginato de sodio y alginato de amino con la adición de EUDRAGIT® NM en presencia de iones calcio

- 25

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na + EUDRAGIT® NM (3:1) 16 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ + EUDRAGIT® NM (3:1) 7 mg/cm ²
35	pH 1,2	0	0,0	0,0
		120	4,2	5,1
	pH 6,8	150	73,7	86,8
		165	92,9	88,7
		180	94,5	89,9

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na + EUDRAGIT® NM (3:1) 16 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ + EUDRAGIT® NM (3:1) 7 mg/cm ²
36	pH 1,2 + Ca ⁺⁺	0	0,0	0,0

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na + EUDRAGIT® NM (3:1) 16 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ + EUDRAGIT® NM (3:1) 7 mg/cm ²
		120	4,5	4,8
	pH 6,8 + Ca ⁺⁺	150	5,2	72,0
		165	5,4	79,0
		180	5,8	82,0

Ejemplo	Tampón	Tiempo	Alginato de Na + EUDRAGIT® NM (3:1) 16 mg/cm ²	Alginato de NH ₄ + EUDRAGIT® NM (3:1) 7 mg/cm ²
37	pH 1,2 + Ca ⁺⁺	0	0,0	0,0
		120	4,4	4,6
	pH 6,8	150	12,0	85,0
		165	88,0	87,3
		180	92,3	88,2

Resultado: El recubrimiento de alginato de sodio + EUDRAGIT® NM es sensible a la presencia de calcio en tampón a pH 6,8, mientras que el recubrimiento de alginato de amonio + EUDRAGIT® NM no.

Ejemplo 38: Formulación de pella de alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosa al 1 %) con talco al 200 %

Recubrimiento de EUDRAGIT® NM 30D: alginato de potasio: 1:3

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en pellas de cafeína de 600 g (tamaño de 1,0 a 1,4 mm, carga de fármaco de aproximadamente un 25 %)

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	225	112,5
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	250	37,5
Talco	Luznac	600	300,0
Agua purificada		12 792,73	
Total		13 869,23	450,0

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 60 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 2 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato de la etapa 1 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre pellas en un procesador de lecho fluido.

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de polímero de un 25 %
Curado de 24 horas a 60 °C en secador de bandeja

Resultados:

- Aspecto: Pellas de color crema
- Se consiguió protección entérica con un 13,9 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N después de 120 minutos para un nivel de recubrimiento polimérico de un 25 % p/p
- Se observó liberación de fármaco de un 50,8 % en 60 minutos en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento polimérico de un 25 % p/p
- Se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento polimérico de un 25 % p/p a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Recubrimiento 25 % de polímero	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de potasio (1:3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	13 %	12 %

Recubrimiento 25 % de	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de potasio (1:3)	
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	8 %	2 %

Ejemplo 39: Alginato de sodio (no menos de 45 cP en solución acuosa al 1 %)

Recubrimiento de 5,2 mg/cm² de polímero (EUDRAGIT® NM 30D 4 mg/cm² + alginato de sodio 1,2 mg/cm²)

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en comprimidos de 500 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de sodio (Calidad alimenticia)	Loba chemie	15	15
EUDRAGIT® NM 30D	Evonik industries	166,67	50
Talco	Luznac	15	15
Óxido de hierro amarillo	BASF	0,25	0,25
Agua purificada		595,58	
Total		802,50	80,25

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de sodio y se mantuvo en agitación con agua durante 1 hora en un agitador suspendido para preparar solución al 10 %.
- Se homogeneizaron el talco y el color con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada y EUDRAGIT® NM 30D se añadieron a solución de alginato y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre comprimidos en una bandeja de recubrimiento

Recubrimiento:

Suspensión aplicada: 284,08 g

- Aspecto: Comprimidos de color amarillo con superficie lisa

Resultados de disolución:

- Se consiguió protección entérica con un 1 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N
- Se observó liberación de fármaco de un 5,4 %, 12,1 % y 29 % en 30, 45 minutos y 60 minutos respectivamente en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de un 5,2 mg/cm².

Resultados de disgregación

- El comprimido estuvo intacto en SGF y se observó disgregación en 50 minutos en SIF

Recubrimiento 5,2 mg/cm ²	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico- EUDRAGIT® NM 30 D d. s.: alginato de sodio (1:0,3)	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	3 %	1 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	2 %	2 %

Se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento polimérico de un 5,2 mg/cm² a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Ejemplo 40: Formulación de pellas con el superdisgregante crospovidona (Polyplasdone XL)**Fórmula del núcleo:****Fórmula de pellas de cafeína de 1600 g**

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Cafeína anhidra	Aarti Industries Ltd	640	640
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	FMC Biopolymers	688	688
Crospovidona (Polyplasdone XL)	International Speciality products	160	160

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Aerosil	Evonik industries	80	80
PVP K 30	BASF	32	32

Tamaño de la pella: 1 mm - 1,4 mm

Formulación para el recubrimiento interior

Recubrimiento de un 25 % de alginato de potasio

Alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosa al 1 %) formulación de pella

Fórmula para suspensión de recubrimiento polimérica en pellas de 500 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	250	250
Crospovidona (Polyplasdone XL)	International Speciality products	87,5	87,5
Talco	Luznac	500	500
Agua purificada		20 100	
Total		20 937,5	837,5

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 60 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 2 %.
- Se homogeneizaron el talco y Polyplasdone XL con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de la etapa 1 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre pellas en FBP (GPCG 3.1)

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de polímero de un 25 %

Suspensión aplicada: 10 468,75 g

Formulación para el recubrimiento exterior

Recubrimiento de un 10 % de alginato de potasio

Alginato de potasio (200-400 cP para solución acuosas al 1 %) formulación de pella

Fórmula para la suspensión de recubrimiento polimérica en pellas de 500 g

Ingrediente	Fabricante	Cantidad/lote [g]	Contenido de sólidos [g]
Alginato de potasio	FMC Biopolymers	100	100
Talco	Luznac	200	200
Agua purificada		7200	
Total		7500	300

Procedimiento para la preparación de suspensión de recubrimiento:

- Se pesó alginato de potasio y se mantuvo en agitación con agua durante 60 minutos en un agitador suspendido para preparar solución al 2 %.
- Se homogeneizó el talco con la cantidad restante de agua durante 30 minutos.
- La suspensión de talco homogeneizada se añadió a solución de alginato de la etapa 1 y se continuó la agitación durante 30 min más.
- La suspensión preparada final se pasó a través de un tamiz de 300 micrómetros (n.º 60).
- Esta suspensión se pulverizó adicionalmente sobre pellas en FBP (GPCG 3.1)

Recubrimiento:

El recubrimiento se hizo hasta un nivel de polímero de un 10 %

Suspensión aplicada: 3750 g

Recubrimiento total realizado: recubrimiento interior de un 25 % + recubrimiento exterior de un 10 % = recubrimiento total de un 35 %

Resultados:

- Aspecto: Pellas de color crema
- Se consiguió protección entérica con un 13 % de liberación de fármaco en HCl 0,1 N después de 120 minutos para un nivel de recubrimiento de polímero de un 35 % p/p
- 5 • Se observó liberación de fármaco de un 59 % y 70 % en 45 y 60 minutos en tampón USP pH 6,8 con un nivel de recubrimiento de polímero de un 35 % p/p
- Se observó resistencia a absorción rápida de alcohol con un nivel de recubrimiento polimérico de un 35 % p/p a un 5 %, 10 %, 20 % y 40 % de niveles de alcohol.

Recubrimiento 35 % de polímero	Liberación [%] después de 2 h en HCl alcohólico: recubrimiento de alginato de potasio	
	5 % de HCl alcohólico	10 % de HCl alcohólico
	13 %	13 %
	20 % de HCl alcohólico	40 % de HCl alcohólico
	7 %	1 %

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente, que comprende un núcleo, que comprende un ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico y una capa de recubrimiento gastrorresistente en el núcleo, en la que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de no más de un 15 % en condiciones *in vitro* a pH 1,2 durante 2 horas en medio de acuerdo con USP con y sin la adición de etanol al 40 % (v/v), en la que la capa de recubrimiento gastrorresistente comprende de un 10 a un 100 % en peso de alginato de amonio con una viscosidad de 30 a 720 cP de una solución acuosa al 1 %.
- 10 2. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el aumento de peso de la capa de recubrimiento es de al menos 2,5 mg/cm².
- 15 3. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la capa de recubrimiento comprende hasta un 90 % en peso de excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.
- 20 4. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la liberación del ingrediente activo farmacéutico o nutracéutico es de al menos un 50 % en condiciones *in vitro* a pH 6,8 durante una hora en un medio tamponado de acuerdo con USP.
- 25 5. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la capa de recubrimiento gastrorresistente comprende de un 0 a un 400 % en peso de uno o más polímeros insolubles en agua o uno o más polímeros celulósicos o mezclas de los mismos basado en el peso del alginato de amonio contenido.
- 30 6. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el uno o más polímeros insolubles en agua pertenecen al grupo de copolímeros de (met)acrilato.
- 35 7. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el copolímero insoluble en agua es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas de radicales libres de más de un 95 hasta un 100 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y menos de un 5 % en peso de ácido acrílico o metacrílico.
- 40 8. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que el polímero insoluble en agua está compuesto de un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo, de un 60 a un 80 % en peso de metacrilato de metilo y de un 0 a menos de un 5 % en peso de ácido metacrílico.
- 45 9. Composición farmacéutica nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el polímero insoluble en agua está compuesto de un 85 a un 98 % en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ polimerizados de radicales libres de ácido acrílico o metacrílico y de un 15 a un 2 % en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo.
- 50 10. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el polímero celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 55 11. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el núcleo o la capa de recubrimiento gastrorresistente comprende excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables seleccionados del grupo de antioxidantes, abrillantadores, aglutinantes, agentes aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, emolientes, agentes que promueven la penetración, pigmentos, plastificantes, polímeros, diferentes de sales de ácido alginico y diferentes de los polímeros insolubles en agua o polímeros celulósicos, agentes que forman poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos.
- 60 12. Composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición farmacéutica o nutracéutica gastrorresistente es un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto, una pella recubierta, un gránulo recubierto, un sobrecito, una cápsula, rellena de pellas recubiertas o de polvo o de gránulos, o una cápsula recubierta.
13. Proceso para producir la forma farmaceuta o nutracéutica de una o más de las reivindicaciones 1 a 12, formando el núcleo que comprende el ingrediente activo por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, extrusión y posterior redondeo, granulación en húmedo o seco o peletización directa o por aglutinación de polvos en microesferas sin ingrediente activo o núcleos neutros o partículas que contienen ingrediente activo y aplicando el recubrimiento polimérico en forma de una dispersión acuosa en un proceso de pulverización o mediante granulación por pulverización de lecho fluido en el núcleo.