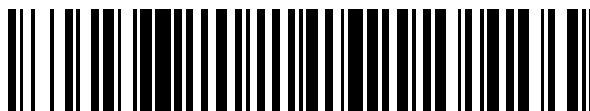


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 156**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2015 PCT/US2015/011422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15112400**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2015 E 15740927 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3096891**

54 Título: **Recubrimientos en película de liberación inmediata que contienen glicéridos de cadena media y sustratos recubiertos con los mismos**

30 Prioridad:

21.01.2014 US 201461929735 P

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

15.01.2021

73 Titular/es:

**BPSI HOLDINGS, LLC. (100.0%)
1105 North Market Street, Suite 1300 P.O. Box
8985
Wilmington, DE 19899-8985, US**

72 Inventor/es:

**TECKOE, JASON;
PRUSAK, BRADLEY J.;
GIMBEL, JEFFREY R. y
TO, DANIEL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 802 156 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

Recubrimientos en película de liberación inmediata que contienen glicéridos de cadena media y sustratos recubiertos con los mismos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional en los EE UU con Número de Serie 61/929.735, presentada el 21 de enero, 2014.

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de recubrimiento en película de liberación inmediata que contienen glicéridos de cadena media como antiadherentes. La invención también se refiere a sustratos farmacéuticos que tienen tales recubrimientos en película y métodos de preparar los mismos.

2. Antecedentes de la invención

El uso de antiadherentes en composiciones de recubrimiento en película se describe en el estado de la técnica para aplicaciones de recubrimiento en película tanto de liberación inmediata como entéricas. La patente en EE UU 8.388.983 conjuntamente cedida describe formulaciones de recubrimiento en película, que comprenden antiadherentes de tamaño de partículas finas que son prácticamente insolubles en agua. Estos antiadherentes están en forma sólida a temperatura ambiente, solos, como parte de una formulación de recubrimiento en película, y cuando se dispersan en agua. Mientras que los recubrimientos en película que contienen estos antiadherentes de tamaño de partículas finas tienen muchas ventajas tal como buena barrera a la humedad y alta productividad, se han observado problemas estéticos ocasionales cuando se usan estos recubrimientos. Los antiadherentes de tamaño de partícula fina, prácticamente insolubles en agua pueden estar presentes en logotipos en formas farmacéuticas o se pueden observar como motas en superficies de comprimidos, especialmente cuando el color del recubrimiento es oscuro.

Según esto, todavía hay una necesidad para composiciones de recubrimiento en película mejoradas que tengan las ventajas de buenas propiedades de barrera a la humedad y alta productividad. La presente invención aborda esta necesidad.

El documento WO 2006/111980 A2 divulga recubrimientos en película acuosos de disolución rápida con adherencia mínima para uso en el recubrimiento de un comprimido farmacéutico con PVA y monoestearato de glicerol que actúa como plastificante y antiadherente.

El documento WO 2006/048895 A1 divulga composiciones de recubrimiento de comprimidos acuosas que comprenden hipromelosa o PVA y Capmul MCM (glicérido de cadena media: mono y diésteres de glicerina, con menos del 10% de triésteres de glicerina). No se divulgan composiciones de recubrimiento en película en forma de polvo.

3. Compendio de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que formulaciones de recubrimiento en película de liberación inmediata que comprenden glicéridos de cadena media como antiadherentes se dispersan bien en agua a temperatura ambiente y, cuando recubren composiciones farmacéuticas, se disgregan por completo en menos de dos horas en fluidos simulados tanto gástricos como intestinales.

La presente invención se refiere a una composición de recubrimiento en película de liberación inmediata en forma de polvo según la reivindicación 1. La invención se refiere además a suspensiones acuosas según la reivindicación 11, que comprenden tales composiciones de recubrimiento en película de liberación inmediata, a un método (según la reivindicación 15) de preparar tales suspensiones acuosas por dispersión de la composición de recubrimiento en película en agua a temperatura ambiente y al sustrato ingerible por vía oral según la reivindicación 12.

Las composiciones de recubrimiento en película en polvo seco pueden incluir deslizantes, pigmentos y tensioactivos. En aspectos preferidos de esta invención, los glicéridos de cadena media comprenden una mezcla de mono- y diésteres caprílicos (cadena de 8 carbonos) y cápricos (cadena de 10 carbonos) de glicerina.

En los aspectos preferidos de esta invención, se preparan recubrimientos en película de liberación inmediata que se disgregan por completo a las 2 horas en fluidos simulados tanto gástricos como intestinales cuando recubren sustratos ingeribles por vía oral en las cantidades (aumento de peso) descritas en el presente documento. Además, los sustratos ingeribles recubiertos tienen bajos niveles de motas visibles en las superficies de los sustratos recubiertos ingeribles por vía oral, en particular en regiones grabadas o entalladas que pueden contener logotipos o similares. Esta combinación de propiedades para un sistema de recubrimiento en película de liberación inmediata es claramente ventajosa sobre el estado de la técnica y productos comercializados existentes.

El uso de recubrimientos en película inventivos en sustratos orales tal como comprimidos produce un aspecto del producto mejorado, por ejemplo, en términos de cantidades reducidas de motas visibles, así como rendimiento de barrera a la humedad comparable o mejor de sistemas de recubrimiento formulados cuando se comparan con los del estado de la técnica.

5

4. Descripción detalla de la invención

Para los fines de la presente invención, a los siguientes términos se les da aclaración adicional respecto a sus significados:

10

“sustrato ingerible por vía oral” se debe entender que significa cualquier forma posológica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, comprimido, cápsula, comprimido oblongo, etc. o cualquier otro producto veterinario o de confitería que se pretende que se trague;

15

“polvo seco” se debe entender que significa polvos que están relativamente secos al tacto más que polvos que son esencialmente sin contenido líquido;

20

“temperatura ambiente” se debe entender que significa temperaturas en general en el intervalo de aproximadamente 20°C (68°F) hasta aproximadamente 30°C (86°F) +/- 3°C;

25

“glicerina” es sinónimo de “glicerol”, y “ésteres de glicerol” es sinónimo de glicéridos;

“fluidos gástricos simulados” son medios que tienen un pH desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5,5, que pueden estar tamponados o sin tamponar, con o sin enzimas; y

“fluidos intestinales simulados” son medios que tienen un pH desde aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 8, que pueden estar tamponados o sin tamponar, con o sin enzimas.

30

Las composiciones de recubrimiento en película inventivas comprenden uno o más polímeros, glicéridos de cadena media y opcionalmente deslizantes, pigmentos, tensioactivos u otros auxiliares de recubrimiento en película.

35

El polímero puede ser cualquiera de los formadores de película de liberación inmediata comúnmente usados en la técnica de recubrimiento en película. Estos pueden incluir hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico (PVA), y copolímeros basados en PVA. Un grado preferido de PVA es uno preparado al hidrolizar del 86,5 al 89% molar de los grupos acetato en acetato de polivinilo. Los copolímeros de PVA pueden incluir copolímeros de injerto PVA-polietilenglicol tal como los vendidos bajo el nombre comercial KOLLICOAT IR o copolímeros de PVA-metacrilato de metilo-ácido acrílico como los vendidos bajo el nombre comercial POVACOAT. En algunos aspectos, los polímeros son de tamaño de partícula suficientemente pequeño, preferiblemente menos de 250 micrómetros, para facilitar la disolución en agua ambiente cuando se forman las soluciones de recubrimiento acuosas. Se pueden usar dos o más de estos polímeros juntos. PVA es un polímero preferido para muchos aspectos de la invención.

40

45

En la mayoría de las formas de realización, la cantidad de polímero incluido en las mezclas en polvo de la presente invención es desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 70% en peso. En algunas formas de realización preferidas, varía desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 60% y más preferiblemente varía desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 50%. Cuando se usan dos o más polímeros juntos, el total combinado de los polímeros es desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 70% en peso. Además, cuando dos o más polímeros se usan, la cantidad total preferida de polímeros es desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 60% y más preferiblemente desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 50%.

50

55

Los glicéridos de cadena media pueden ser monoésteres, diésteres y triésteres de glicerina con ácidos carboxílicos alifáticos saturados que tiene desde 6 hasta 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácidos de cadena lineal tal como ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico (también conocido como ácido caprílico), ácido nonanoico y ácido decanoico (también conocido como ácido cáprico), así como ácidos carboxílicos alifáticos ramificados con un contenido de carbono total de 6 a 10 átomos. Los monoésteres, diésteres y triésteres de glicerina más preferidos permanecen en el estado líquido a temperaturas ambiente. Cuando se emplea un diéster o triéster de glicerina, las fracciones de ácido carboxílico en cada molécula pueden ser iguales o diferentes. También se pueden emplear mezclas de ésteres, que pueden ser monoésteres, diésteres y/o triésteres con diferentes ácidos carboxílicos.

60

65

En general los ésteres de ácidos carboxílicos de glicerina son mezclas de monoéster, diéster y triéster. Los monoésteres y diésteres son preferidos debido a la presencia de grupos hidroxilo como se explicará después. Con frecuencia, cuando se preparan ésteres de glicerina, los mono-, di- y triésteres se forman juntos. La proporción relativa de los ésteres dependerá de las condiciones de fabricación y la proporción de reactivos. Los triésteres se pueden eliminar de la mezcla, pero con frecuencia no es económicamente práctico desde un punto de vista de fabricación eliminar por completo todas las trazas del triéster. Por tanto, muchos productos de monoéster y diéster comerciales

contienen un nivel bajo de triésteres -por ejemplo, hasta el 10% en peso, es decir, el 90% en peso de mono y diésteres de glicerina.

5 Asimismo, en muchos casos puede haber pequeñas cantidades de glicerina sin reaccionar (hasta aproximadamente el 10%) en productos de monoéster y diéster comerciales. La presencia de glicerina a estos bajos niveles no afecta apreciablemente las propiedades de los mono- y diésteres. Los glicéridos de cadena media también pueden contener pequeñas cantidades (hasta el 10% en peso) de ésteres de glicerina de mayor peso molecular sin afectar de forma adversa sus propiedades. Estos pueden incluir ácidos carboxílicos que tienen 11-18 átomos de carbono. Se prefiere que los glicéridos de cadena media permanezcan en el estado líquido a temperaturas ambiente.

10 En los aspectos más preferidos de la invención, los glicéridos de cadena media comprenden una mezcla de mono- y diésteres de glicerina caprílicos (cadena de 8 carbonos) y cápricos (cadena de 10 carbonos) de glicerina. Los monocaprilocapratos de glicerol son preferidos. El monocaprilocaprato de glicerol de tipo I como se enumera en la Farmacopea Europea (EP) es uno de tales ejemplos y está disponible bajo el nombre comercial Imwitor 742, de Cremer Oleo, GmbH and Co. KG, Hamburgo, Alemania. Suministradores alternativos incluyen Abitec, de Columbus OH con productos disponibles bajo los nombres comerciales Capmul MCM, EP y Capmul MCM, NF. El monocaprilocaprato de glicerol de tipo I comprende el 45-75% de monoésteres, el 20-50% de diésteres, menos del 10% de triésteres y menos del 3% de glicerina libre. La distribución de cadena de carbonos es el 50-90% C8 (o 8 carbonos), el 10-50% C10, menos del 3% C12 y menos del 1% C14. Otro monocaprilocaprato de glicerol preferido comprende el 49-61% de monoésteres y el 7% o menos de glicerina libre.

15 Los glicéridos de cadena media se usan principalmente como antiadherentes para reducir la incidencia de que se peguen comprimido a comprimido que se puede producir durante el recubrimiento en película de los comprimidos farmacéuticos y similares usando suspensiones/dispersiones acuosas basadas en las composiciones inventivas. Mientras no se quiere estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que los mono- y diésteres funcionan bien como antiadherentes para los polímeros, porque poseen tanto grupos hidroxilo libres como ésteres de ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo en los glicéridos de cadena media pueden formar enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo en las cadenas de polímero, mientras que los grupos éster más hidrofóbicos actúan como barreras para limitar la asociación extensa entre cadenas de polímeros. Ambos mecanismos funcionan juntos para prevenir las asociaciones intermoleculares entre cadenas de polímero que de otra manera producirían adherencia. La cantidad total de antiadherente de glicérido de cadena media presente en la mezcla de polvo seco dependerá de la necesidad, pero puede variar ampliamente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 30% en peso. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 15% y más preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 7% en peso.

20 Opcionalmente se usa un deslizante para ayudar a que los comprimidos fluyan unos encima de otros y generar así un acabado de superficie lisa. Talco y caolín son los deslizantes preferidos. Los grados preferidos de talco tienen el 90% de partículas constituyentes menores de 50 micrómetros para eliminar la presencia de motas visibles en la superficie de sustratos recubiertos, ingeribles por vía oral. Los grados más preferidos de talco tienen el 90% de partículas constituyentes menores de 20 micrómetros para reducir más la presencia de motas visibles y también aumentar las propiedades de dispersión. La cantidad de deslizante, cuando está presente, dependerá de la necesidad, pero puede variar ampliamente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 50% en peso. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente el 4 hasta aproximadamente el 40%, y, más preferiblemente, desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 35%.

25 También se añaden opcionalmente pigmentos y pueden ser cualquier color, opacificante o tinte alimentario o farmacéuticamente aprobado. Por ejemplo, los pigmentos pueden ser lacas de aluminio, óxidos de hierro, dióxido de titanio, colores naturales o pigmentos nacarados (por ejemplo, pigmentos basados en mica vendidos bajo el nombre comercial Candurin). Los ejemplos de tales pigmentos se enumeran en el documento US 4543570. Cuando se incluyen, los pigmentos se pueden usar en las mezclas en polvo en un intervalo (en peso) desde aproximadamente más del 0 hasta aproximadamente el 40% de pigmento, preferiblemente, desde aproximadamente el 4 hasta aproximadamente el 32% y, más preferiblemente desde aproximadamente el 7 hasta aproximadamente el 30%. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de pigmento empleado en las mezclas en polvo de la invención es una cantidad que es suficiente o eficaz para impartir el aspecto requerido del recubrimiento externo de la superficie del sustrato que se va a recubrir.

30 Además, las mezclas en polvo también pueden incluir ingredientes suplementarios o auxiliares típicamente encontrados en recubrimientos en película. Una lista no limitante de tales adyuvantes incluye tensioactivos, ayudas de suspensión, edulcorantes, saborizantes, plastificantes, etc., y mezclas de los mismo. Los tensioactivos preferidos son lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. El lauril sulfato de sodio es un tensioactivo más preferido. El tensioactivo puede estar incluido en el intervalo desde aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en la composición de recubrimiento en película seca y, más preferiblemente, entre aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 4%. El uso y función del tensioactivo es aumentar el proceso de formación de película como comúnmente se enseña y usa en el estado de la técnica.

Las mezclas en polvo se preparan usando técnicas de combinación o mezclado en seco estándares que conocen los expertos en la materia. Por ejemplo, los ingredientes se pesan individualmente, se añaden a un aparato adecuado y se mezclan durante un tiempo suficiente hasta que se obtiene una mezcla sustancialmente uniforme de los ingredientes. El tiempo requerido para alcanzar tal uniformidad sustancial dependerá, por supuesto, del tamaño del lote y el aparato usado. La adición de líquidos tal como los glicéridos de cadena media se producirá de modo que no se produzca aglomeración o separación significativa. Esto se puede lograr al añadir gradualmente los glicéridos de cadena media líquidos a los ingredientes secos mientras se mezclan. También se puede utilizar una premezcla, en donde los glicéridos de cadena media líquidos se añaden primero a una parte de los ingredientes secos y después se añade el resto del material seco. La premezcla se puede preparar a granel y usarse según se necesite para reducir el tiempo de mezclado requerido para lotes más pequeños. En todos los casos, cuando los glicéridos de cadena media líquidos se añaden a los ingredientes secos, los componentes se deben mezclar durante un tiempo suficiente para asegurar homogeneidad.

Como se ha mencionado anteriormente, los tamaños de lote variarán según la necesidad. Una lista no limitante de dispositivos de mezcla adecuados incluye mezcladores de difusión tal como un mezclador en V, de flujo cruzado, o mezcladores de cubo, disponibles de Patterson-Kelly, o mezcladores de convección, tal como mezcladores Ruberg/Azo, Readco/CVM o Servolift se pueden usar. El mezclado de las formulaciones anteriormente mencionadas también se puede lograr por procesamiento de los ingredientes a una forma granular para producir una composición de recubrimiento granular sin polvo por métodos que incluyen, pero no están limitados a, aglomeración en húmedo, granulación en lecho fluido, granulación por rociado y compactación en seco, compactación por rodillo o golpeteo. Otras maneras de mezclar serán aparentes a los expertos en la materia.

Algunas composiciones de recubrimiento en película seca preferidas según la invención incluyen:

Ingrediente	% en peso	Preferido	Más preferido
Polímero (o polímeros) por ejemplo, PVA	20-70	25-60	30-50
Glicéridos de cadena media por ejemplo, monocaprilocaprato de glicerol tipo I	1-30	2-15	3-7
Deslizante por ejemplo, talco, etc.	0-50	4-40	10-35
Tensioactivo por ejemplo, lauril sulfato de Na etc.	0-5	1-4	---
Pigmentos	0-40	4-32	7-30
Ingredientes opcionales o auxiliares	2-20	---	---

Se entenderá de la tabla anterior que las composiciones de recubrimiento en película secas preferidas incluirán al menos un polímero y un glicérido de cadena media como se describe en el presente documento. Los ingredientes adicionales, si se incluyen, producirán que la cantidad de polímero y glicérido de cadena media se reduzcan proporcionalmente, pero ambos componentes todavía estarán dentro de los intervalos descritos en el presente documento, de modo que la cantidad total de todos los ingredientes en la mezcla seca será del 100% en peso.

Para fines de ilustración y no limitación, se puede formar una dispersión acuosa que tiene aproximadamente el 20% de ingredientes no acuosos dispersando 100 gramos de una mezcla en polvo combinada descrita en el presente documento anteriormente en 400 gramos de agua a temperatura ambiente. El agua se pesa en un recipiente adecuado, es decir, uno con un diámetro aproximadamente igual a la profundidad de la suspensión final. Un mezclador de baja cizalla, preferiblemente uno que tiene una pala de mezclado con un diámetro de aproximadamente un tercio del diámetro del recipiente de mezclado, se hace descender al agua y se enciende para crear un vórtice desde el extremo del recipiente hacia abajo hasta aproximadamente justo por encima de la pala de mezclado para prevenir atrapamiento de aire. Los 100 gramos de la composición de recubrimiento en película seca se añaden al vórtice a una velocidad donde no hay acumulación excesiva de polvo seco. La velocidad y profundidad de la pala de mezclado se ajusta para evitar que se arrastre aire a la suspensión para evitar espuma. La suspensión se agita a baja velocidad, preferiblemente 350 rpm o menos, durante un tiempo suficiente para asegurar que se forma una mezcla homogénea. Usando el tamaño de lote anterior como guía, se requieren aproximadamente 45 minutos de tiempo de mezclado. La suspensión está entonces lista para rociar sobre sustratos farmacéuticos y similares. Los expertos en la materia también se darán cuenta de que hay muchas maneras de preparar una mezcla sustancialmente homogénea de los sólidos en agua y que el ámbito de la invención no depende en modo alguno del aparato usado. Se contempla que las dispersiones acuosas adecuadas contendrán desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 40% y preferiblemente desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 35% de ingredientes no acuosos en las mismas.

En formas de realización aún adicionales de la invención, se proporcionan sustratos ingeribles por vía oral recubiertos con las formulaciones de recubrimiento en película inventivas. Los sustratos recubiertos tienen aspecto y uniformidad excelente, así como estabilidad aumentada en presencia de humedad y oxígeno medioambientales.

Como se describirá en los ejemplos posteriormente, los métodos incluyen aplicar las composiciones de recubrimiento en película como suspensiones acuosas a las superficies de sustratos ingeribles por vía oral. El recubrimiento en película se puede aplicar como parte de un proceso de recubrimiento en tambor o recubrimiento por rociado comúnmente usado para recubrir tales artículos. La cantidad de recubrimiento aplicado dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza y funcionalidad del recubrimiento en película, el sustrato que se va a recubrir y el aparato empleado para aplicar el recubrimiento, etc. En algunas aplicaciones de liberación inmediata de la invención, los sustratos serán comprimidos y se recubrirán hasta un aumento de peso teórico desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 5,0%. Preferiblemente, el aumento en peso teórico es desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 4,5% y más preferiblemente, el aumento en peso teórico es desde aproximadamente el 2,0 hasta aproximadamente el 4,0% en peso de dicho sustrato. Como se ha mencionado anteriormente, las soluciones de recubrimiento de la presente invención también pueden incluir ingredientes auxiliares además de la mezcla en polvo y el agua.

Los sustratos ingeribles por vía oral, recubiertos descritos anteriormente también pueden incluir un recubrimiento en película subcapa entre el sustrato ingerible por vía oral y el recubrimiento en película inventivo que comprende glicéridos de cadena media. La subcapa seleccionada preferiblemente se basa en una composición de recubrimiento en película comestible que sea compatible con y se adhiera tanto al sustrato ingerible por vía oral como al recubrimiento inventivo. Por tanto, el experto puede elegir de una amplia variedad de recubrimientos farmacéuticos y alimentarios aceptables para uso como subcapas en la presente invención. La subcapa también se aplica al sustrato para proporcionar desde aproximadamente un 0,25 hasta aproximadamente un 5,0% de aumento de peso al sustrato ingerible por vía oral.

Independientemente del método empleado o los materiales específicos incluidos en las composiciones de recubrimiento en película, los sustratos ingeribles por vía oral de la presente invención incluirán un polímero y glicéridos de cadena media.

5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar apreciación adicional de la invención, pero no se pretende en modo alguno que restrinjan el ámbito eficaz de la invención. Todos los ingredientes se expresan como que son en % en peso.

Ejemplo 1

Una formulación preferida para una composición de recubrimiento en seco inventiva es la siguiente:

Componente	Partes en peso
PVA	37,0
Talco	31,0
Monocaprilcaprato de glicerol	4,0
Lauril sulfato de sodio	3,0
Dióxido de titanio	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0
	100,0

Preparación de la composición de recubrimiento en película seca:

La composición de recubrimiento en película seca se preparó añadiendo todos los ingredientes secos (PVA, talco, lauril sulfato de sodio y dióxido de titanio) a un mezclador de laboratorio y mezclando durante 5 minutos hasta que se produjo una mezcla homogénea. Después se añadió gradualmente monocaprilcaprato de glicerol, el único componente líquido, a la mezcla seca, y la mezcla total se mezcló durante 2 minutos adicionales hasta que se introdujo todo el líquido.

Preparación de la dispersión acuosa:

La composición de recubrimiento en película seca (100 gramos) se dispersó en 400 gramos de agua a temperatura ambiente para hacer una suspensión de recubrimiento acuosa que tenía el 20% p/p de ingredientes no acuosos. El agua se pesó en un recipiente con un diámetro aproximadamente igual a la profundidad de la dispersión final. Un mezclador de baja cizalla se hizo descender al agua y se encendió para crear un vórtice desde el extremo del recipiente hacia abajo hasta justo por encima de la pala de mezclado para prevenir atrapamiento de aire. Los 100 gramos de la composición de recubrimiento en película seca se añadieron al vórtice a una velocidad donde no había acumulación excesiva de polvo seco o espuma. La velocidad y profundidad de la pala de mezclado se ajustó para evitar que se arrastrara aire en la suspensión para evitar espuma. La suspensión se agitó a baja velocidad (350 rpm o menos) durante 45 minutos para formar una dispersión acuosa homogénea adecuada para recubrimiento.

Recubrimiento de comprimidos:

Un lote de 2,5 kilogramos de comprimidos de placebo convexos (diámetro de 10 mm) se recubrió por rociado con la dispersión acuosa descrita anteriormente en un tambor de recubrimiento con ventilación lateral completamente perforado O'Hara LabCoat equipado con un inserto de tambor que tenía un diámetro de 15" y una pistola rociadora ajustada con una boquilla que tiene una apertura de 1 mm. Los parámetros de recubrimiento medios fueron: temperatura de entrada (IT) 76°C, temperatura de escape (ET) 48°C, temperatura del lecho de recubrimiento (BT) 45°C, flujo de aire 297 metros cúbicos/hora, presión diferencial -0,1 pulgadas de agua, presión del aire de atomización (AP) 1,4 baros, velocidad del tambor (PS) 18 rpm. No se observó adherencia comprimido a comprimido o comprimido a tambor de recubrimiento a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto. Se aplicó un aumento de peso de recubrimiento teórico del 4,0% a los comprimidos. Los comprimidos recubiertos resultantes eran lisos, no adherentes y brillantes.

Determinación de la velocidad de transmisión de vapor de agua:

La velocidad de transmisión de vapor de agua (MVTR) se determinó preparando primero una muestra de película fundida a partir de la dispersión acuosa descrita anteriormente rociando secuencialmente la dispersión en una superficie plana de tereftalato de polietileno (PET) asegurada en una placa metálica calentada a 60°C. Se obtuvo así una película de 100 micrómetros de espesor para ensayo. La MVTR de la película se midió en una unidad Mocon PermaTran-W 1/50 donde la muestra se ensayó a un gradiente de HR del 80% a 25°C. La MVTR para la película fundida preparada de la formulación del ejemplo 1 fue 95 gramos de H₂O/día/m².

Evaluación visual de los comprimidos recubiertos:

100 comprimidos seleccionados al azar se observaron cuidadosamente para la presencia de pequeñas motas blancas. Solo 9 de 100 comprimidos tenían al menos una mota muy pequeña en la superficie del comprimido. No se observó relleno del logotipo.

Prueba de disgregación:

Se realizó el ensayo de disgregación según el método de disgregación de la USP. Se prepararon seis comprimidos como se ha descrito previamente y se colocaron en un ensamblaje de cesto y se sumergieron en fluido gástrico simulado (HCl 0,1 N, pH 1,2) o fluido intestinal simulado (tampón fosfato pH 6,8). El cesto se movió arriba y abajo a una velocidad de aproximadamente 28-32 ciclos/por minuto. La integridad de los comprimidos se evaluó a lo largo del periodo de ensayo, y se anotó el tiempo para que el primer y último comprimido se disgregaran. Estos valores se usaron después para determinar el tiempo medio de disgregación para las muestras en cada medio. El tiempo medio de disgregación de los comprimidos en HCl 0,1 N y tampón fosfato a pH 6,8 fue 86 y 93 segundos, respectivamente.

Ejemplo comparativo A

Se preparó una formulación similar a la del ejemplo 1 excepto que se eliminó el monocaprilocaprato de glicerol de la formulación, y el nivel de talco se aumentó para compensar.

Componente	Partes en peso
PVA	37,0
Talco	35,0
Monocaprilocaprato de glicerol	0,0
Lauril sulfato de sodio	3,0
Dióxido de titanio	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0
	100,0

La preparación de la dispersión acuosa y el proceso de recubrimiento se realizaron de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1. La formulación no se dispersó bien en el medio acuoso, y se observó espumación significativa. Se observó que 20-25 comprimidos se pegaban al interior del tambor de recubrimiento por revolución según se aplicaba el recubrimiento a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto. 100 de 100 comprimidos mostraron la presencia de motas visibles en la superficie del comprimido, y se observó relleno del logotipo.

Ejemplos 2-12

Se prepararon composiciones de recubrimiento en película (100 gramos cada una) y dispersiones que las comprendían por métodos similares a los descritos en el ejemplo 1. Se evaluaron de forma similar el rendimiento del recubrimiento y las propiedades de los comprimidos.

Ejemplo	2	3	4	5	6
Componente	%	%	%	%	%
PVA	37,0	37,0	30,0	33,0	41,0
Talco	33,0	29,0	38,0	35,0	27,0
Monocaprilocaprato de glicerol	2,0	6,0	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de titanio	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Totales	100	100	100	100	100
Rendimiento					
Número de comprimidos pegados al tambor de recubrimiento por revolución a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto	3-4	0	0	0	1
Velocidad de transmisión de vapor de agua de las películas (gramos de H ₂ O/día/m ²)	94	141	78	83	108
Número de comprimidos que muestran motas blancas (de 100)	67	11	26	21	14
Tiempo de disgregación (segundos) de comprimidos recubiertos					
Fluido gástrico simulado	92	96	70	73	83
Fluido intestinal simulado	87	83	92	94	78

Los ejemplos 2-6 mostraron todos que tanto el número de comprimidos que mostraban motas blancas como el número de comprimidos que se pegaban al interior del tambor de recubrimiento disminuían significativamente frente al ejemplo comparativo A. Las mayores mejoras se observaron cuando la cantidad de monocaprilocaprato de glicerol era al menos el 4% de la composición.

5

Ejemplo	7	8	9*	10
Componente	%	%	%	%
PVA	37,0	37,0		26,0
Hipromelosa (viscosidad 6 cP)			37,0	
Hipromelosa (viscosidad 15 cP)				11,0
Talco	34,0	28,0	31,0	31,0
Monocaprilocaprato de glicerol	4,0	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sodio	0,0	6,0	3,0	3,0
Dióxido de titanio	20,0	20,0	20,0	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0	5,0	5,0	5,0
Totales	100	100	100	100
Rendimiento				
Número de comprimidos pegados al tambor de recubrimiento por revolución a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto	1-2	1	0	1-2
Velocidad de transmisión de vapor de agua de las películas (gramos de H ₂ O/día/m ²)	82	75	171	71
Número de comprimidos que muestran motas blancas (de 100)	35	10	21	10
Tiempo de disgregación (segundos) de comprimidos recubiertos				
Fluido gástrico simulado	88	89	88	76
Fluido intestinal simulado	94	91	79	97

*Debido a limitaciones de viscosidad, la dispersión acuosa hecha del ejemplo 9 contenía el 15 más que el 20% de componentes no acuosos.

10 Los ejemplos 7-10 mostraron todos que tanto el número de comprimidos que mostraban motas blancas como el número de comprimidos que se pegaban al interior del tambor de recubrimiento disminuían significativamente frente al ejemplo comparativo A. Esto se mantuvo cierto cuando el nivel de tensioactivo (lauril sulfato de sodio) se varió y el tipo de polímero se cambió.

Ejemplo	A repetido	11	12
Componente	%	%	%
PVA	37,0	37,0	37,0
Talco	35,0	32,5	30,0
Monocaprilocaprato de glicerol		4,0	4,0
Lauril sulfato de sodio	3,0		
Polisorbato 80		1,5	4,0
Dióxido de titanio	20,0	20,0	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0	5,0	5,0
Totales	100	100	100
Rendimiento			
Número de comprimidos pegados al tambor de recubrimiento por revolución a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto	20-25	1-2	4-5
Velocidad de transmisión de vapor de agua de las películas (gramos de H ₂ O/día/m ²)	92	86	153
Número de comprimidos que muestran motas blancas (de 100)	100	16	8
Tiempo de disgregación (segundos) de comprimidos recubiertos			
Fluido gástrico simulado	95	88	87
Fluido intestinal simulado	105	102	94

Los ejemplos 11 y 12 mostraron que tanto el número de comprimidos que mostraban motas blancas como el número de comprimidos que se pegaban al interior del tambor de recubrimiento disminuían significativamente frente al ejemplo comparativo A cuando se cambiaba el tipo de tensioactivo.

5

Ejemplo	13	14	15
Componente	%	%	%
Kollicoat IR (copolímero de injerto PVA-PEG)	37,0	68,0	64,0
Talco	31,0	0,0	4,0
Monocaprilocaprato de glicerol	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sodio	3,0	3,0	3,0
Dióxido de titanio	20,0	20,0	20,0
Pigmento laca de aluminio Blue#2	5,0	5,0	5,0
Totales	100	100	100
Rendimiento			
Número de comprimidos pegados al tambor de recubrimiento por revolución a una velocidad de rociado de 30 gramos/minuto	0	1	1
Velocidad de transmisión de vapor de agua de las películas (gramos de H ₂ O/día/m ²)	126	397	326
Número de comprimidos que muestran motas blancas (de 100)	35	0	0
Tiempo de disgregación (segundos) de comprimidos recubiertos			
Fluido gástrico simulado	261	324	333
Fluido intestinal simulado	314	332	341

Los ejemplos 13-15 mostraron que tanto el número de comprimidos que mostraban motas blancas como el número de comprimidos que se pegaban al interior del tambor de recubrimiento disminuían significativamente frente al ejemplo comparativo A cuando se cambiaba el polímero de PVA a Kollicoat IR y se usaba monocaprilocaprato de glicerol como el antiadherente.

10

Mientras que se han descrito las que actualmente se cree que son las formas de realización preferidas de la invención, los expertos en la materia advertirán de se pueden hacer cambios y modificaciones a las mismas, siempre que no superen el ámbito definido por las reivindicaciones adjuntas.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición de recubrimiento en película de liberación inmediata en forma de polvo, que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros basados en PVA y mezclas de los mismos y un antiadherente seleccionado del grupo que consiste en glicéridos de cadena media, en donde los glicéridos de cadena media comprenden $\leq 10\%$ en peso de triésteres de glicerina, y en donde dicha composición de recubrimiento en película de liberación inmediata en forma de polvo es dispersable en agua a temperatura ambiente.
2. La composición de recubrimiento en película de la reivindicación 1 en donde el polímero es PVA.
3. La composición de recubrimiento en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde los glicéridos de cadena media comprenden una mezcla de mono- y diésteres caprílicos (cadena de 8 carbonos) y cápricos (cadena de 10 carbonos) de glicerina, los glicéridos de cadena media preferiblemente comprenden monocaprilocaprato de glicerol o monocaprilocaprato de glicerol de tipo I.
4. La composición de recubrimiento en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que además comprende un miembro del grupo que consiste en deslizantes, preferiblemente talco o caolín, pigmentos, tensioactivos, preferiblemente lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos.
5. La composición de recubrimiento en película de la reivindicación 1, en donde el polímero comprende el 20-70% en peso de la composición de recubrimiento en película en polvo.
6. La composición de recubrimiento en película de la reivindicación 4, en donde a) el polímero es PVA, b) los glicéridos de cadena media comprenden monocaprilocaprato de glicerol, c) es deslizante es talco, y d) el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.
7. La composición de recubrimiento en película de la reivindicación 1, en donde los glicéridos de cadena media comprenden desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 30%, preferiblemente desde el 2 hasta aproximadamente el 15%, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 7% en peso de la composición de recubrimiento en película en polvo.
8. La composición de recubrimiento en película de la reivindicación 4, en donde el deslizante comprende el 0-50% en peso de la composición de recubrimiento en película en polvo.
9. Una composición de recubrimiento en película según la reivindicación 4, que comprende

Ingrediente	% en peso
<i>Polímero</i>	20-70, preferiblemente 25-60
<i>Glicéridos de cadena media</i>	1-30, preferiblemente 2-15
<i>Deslizante</i>	0-50, preferiblemente 4-40
<i>Tensioactivo</i>	0-5, preferiblemente 1-4
<i>Pigmento</i>	0-40, preferiblemente 4-32
<i>Ingredientes opcionales o auxiliares</i>	0-20

10. Una composición de recubrimiento en película según la reivindicación 9, que comprende

Ingrediente	% en peso
<i>Polímero</i>	30-50
<i>Glicéridos de cadena media</i>	3-7
<i>Deslizante</i>	10-35
<i>Tensioactivo</i>	---
<i>Pigmento</i>	7-30

11. Una suspensión acuosa que comprende la composición de recubrimiento en película de la reivindicación 1 y agua.
12. Un sustrato ingerible por vía oral recubierto con la suspensión acuosa de la reivindicación 11.
13. El sustrato ingerible por vía oral de la reivindicación 12, en donde el sustrato está recubierto con la suspensión acuosa que comprende la composición de recubrimiento en película hasta que se alcanza un aumento de peso teórico desde aproximadamente el 0,25 hasta aproximadamente el 5,0%.

14. El sustrato ingerible por vía oral de la reivindicación 13, en donde la composición de recubrimiento en película se disgrega o disuelve en menos de dos horas en medio con un pH de 1 a 8.
- 5 15. Un método de hacer una dispersión de recubrimiento en película acuosa que comprende dispersar la composición de recubrimiento en película de la reivindicación 1 y otros aditivos opcionales en agua a temperatura ambiente y opcionalmente además comprende la etapa de recubrir dicha dispersión acuosa sobre sustratos ingeribles por vía oral.