

438635

memoria descriptiva

Int. Cl. B05D, A61J

CLASE DE
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

SHIN-ETSU CHEMICAL Co. Ltd.
- sociedad japonesa -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

TOKYO (Japón)
5-1, Otawachi 2-chome, Chiyoda-Ku.

OBJETO

"Procedimiento para el revestimiento de moldes sólidos de dosificación".

INVENTORES

Shigeru OHNO, Noboru HOSHI y Fujio SEKIGAW, japoneses.

PRIORIDADES

Solicitud patente japonesa 49-71979 del 24 de junio de 1974.
Solicitud patente japonesa 49-91070 del 8 de agosto de 1974.

1 El presente invento se refiere a un nuevo procedi-
miento para revestir formas o moldes sólidos de dosificación
con un líquido acuoso conteniendo una sustancia polímera for-
madora de película. Más particularmente, el invento se refie-
5 re a un procedimiento para revestir moldes sólidos de dosifi-
cación en dos etapas, usando dos líquidos acuosos de un éter
de celulosa, teniendo diferentes concentraciones.

En general, moldes sólidos de dosificación, semejan-
10 tes a tabletas, píldoras, gránulos y cápsulas, están revesti-
dos con una solución revestidora conteniendo una sustancia po-
límera, mezclada con un adecuado disolvente orgánico y añá-
diendo opcionalmente plastificantes, agentes colorantes y -
15 otros aditivos, con el fin de darles mejores resistencias me-
cánicas y un aspecto agradable, proteger ingredientes activos
contenidos en los mismos para que no sean afectados por la at-
mósfera ambiente y para enmascarar cualesquiera olores y sabo-
res desagradables.

20 El arriba citado procedimiento de revestimiento, tie-
ne grandes inconvenientes por el uso esencial de grandes can-
tidades de disolventes orgánicos en la preparación de las so-
luciones revestidoras, lo que comprende las posibilidades del
25 riesgo de fuego o explosión durante las operaciones de revesti-
miento, así como los problemas de polución del aire y del am-
biente de trabajo debido al vapor purgado de los disolventes,
cuando se emplea un aparato revestidor usual comercialmente.

30

1 Se han hecho intentos para suprimir los arriba cita
dos inconvenientes condensando el vapor de disolventes purga-
dos, enfriándole antes de escapar al aire, pero esto se encon-
tró como poco práctico, puesto que fue difícil alcanzar el -
5 punto de rocío del vapor de disolvente por una simple opera-
ción de refrigeración. También se hicieron otros intentos pa-
ra recoger el vapor de disolvente purgado con la ayuda de ad-
sorbentes, tales como carbón vegetal activo, para encontrar -
10 que esto era insatisfactorio, puesto que el uso de adsorben-
tes era muy costoso y los resultados no siempre eran eficaces.

 Entonces era una consecuencia natural, que para en-
contrar una solución al problema arriba descrito de la polu-
15 ción del aire sustituyendo el disolvente por agua. Sin embargo,
los experimentos y los ensayos hasta ahora con el uso de agua
en lugar de disolventes orgánicos, han demostrado tener inevi-
tablemente varios efectos adversos haciendo poco práctica la
20 sustitución por agua. De acuerdo con los anteriores resulta-
dos, por ejemplo, los moldes sólidos de dosificación bajo el
revestimiento resultaban adheridos entre sí, mientras que muchos
de los ingredientes activos contenidos en los mismos son sus-
ceptibles de descomponerse, cuando se ponen en contacto con -
25 agua, resultando por consiguiente una tendencia al colapso de
los moldes de dosificación. Además, el régimen de evaporación
de agua es generalmente muy bajo, en comparación con aquél de
la mayoría de los disolventes orgánicos y, como resultado, se

1 requería tiempo mucho más prolongado para el procedimiento de
revestimiento, produciendo una productividad inferior y, por
lo tanto, más elevados costes de revestimiento.

5 Adicionalmente, es usual fabricar tabletas revesti--
das de azúcar procurando una capa impermeable al agua de reves
timiento inferior sobre la superficie de cada unidad de tablet
ta no tratada para proteger la droga ante posible desintegrac
ción, debido al subsiguiente revestimiento de azúcar, que se
10 usa en la forma de una solución acuosa. Como tal revestimient
to inferior impermeable al agua, se usa una solución etanólic
ca, por ejemplo, de goma laca. El uso de la solución etanólic
ca de goma laca, para el revestimiento inferior, presenta prob
15 blemas, por una parte, de polución del aire, según se ha disc
cutido arriba y, por otra parte, la menor disponibilidad de ing
redientes activos cuando las tabletas están situadas en el -
estómago o en los intestinos, debido a la impermeabilidad de
20 la capa de goma laca contra los fluidos digestivos.

 Es un objeto de este invento procurar un procedimient
to para revestir moldes sólidos de dosificación farmacéutica
con un líquido acuoso, que no afecta a la integridad de los -
moldes de dosificación y de los ingredientes activos contenid
25 dos en los mismos. Es otro objeto del invento, hacer que el -
procedimiento esté libre de los problemas de polución del aire
y medio ambiente del trabajo que pudieran causarse durante las
operaciones de revestimiento.

30

1 De acuerdo con este invento, los moldes sólidos de
dosificación se revisten con un líquido revestidor acuoso con
teniendo una sustancia polímera formadora de película. di- -
suelta o dispersa y teniendo una viscosidad de por lo menos
5 3 centipoises medidos a la temperatura de la atmósfera dentro
de un aparato revestidor el cuya temperatura se estén revis-
tiendo los moldes de dosificación.

Los inventores de la presente solicitud han prepara-
10 rado una variedad de moldes sólidos de dosificación, que po-
drían fácilmente hincharse y descomponerse al contacto con -
el agua, y se observó como podían conducirse cuando se intro-
ducía en soluciones y dispersiones acuosas de varias sustan-
15 cias polímeras, así como en agua. Como resultado, se ha des-
cubierto que las duraciones de tiempo para los moldes de do-
sificación, que comiencen a hincharse y descomponerse al con-
tacto con cualesquiera líquidos acuosos, no dependen de las
clases de las sustancias polímeras o de su concentración en
20 los líquidos, sino que dependen meramente de las viscosida--
des de los líquidos, por lo que cuanto más altas sean las vis-
cosidades, tanto mayor tiempo se requerirá hasta que tenga -
lugar la hinchazón. En otras palabras, se ha desmotado clara-
25 mente por los inventores, que, según va aumentando la viscosi-
dad de una solución o dispersión acuosa de una sustancia po-
límera, tanto menos resultarán afectados por ello los moldes
sólidos de dosificación.

1 Los inventores han observado además como los mis--
mos moldes de dosificación, que se han indicado arriba, pue--
den quedar afectados por aplicación de soluciones y dispersio--
5 nes acuosas de varias sustancias polímeras formadoras de pe--
lícula por medio de pulverizadores y otros tipos de aparatos
revestidores. Como resultado, se ha encontrado que, cuando -
las soluciones o dispersiones de revestimiento tienen una -
viscosidad, que excede de 3 centipoises, preferentemente 10
10 centipoises, no hay ningún efecto adverso sobre los revesti--
mientos. En otras palabras, los líquidos revestidores, te--
niendo una viscosidad de por lo menos 3 centipoises, son capa--
ces de producir un revestimiento satisfactorio sobre moldes
15 sólidos de dosificación teniendo la máxima sensibilidad al -
agua sin la menor hinchazón o desintegración de los moldes
de dosificación y de sus ingredientes. La viscosidad de los
líquidos revestidores, según se menciona aquí, es una visco--
20 sidad medida a la temperatura de la atmósfera en el interior
de un aparato revestidor, a cuya temperatura se están revis--
tiendo los moldes de dosificación.

25 Las sustancias polímeras, útiles en los líquidos -
revestidores de este invento, pueden ser cualesquiera de -
aquellos que puedan disolverse o dispersarse en agua y tengan
una propiedad formadora de película. Sus ejemplos desde el -
punto de vista práctico son los siguientes: Eteres de celulo--
30 sa, solubles en agua. tales como, metil celulosa, hidroxie--

1 tilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulo-
sa, hidroxietil metilcelulosa y sodio carboximetilcelulosa; po-
límeros de vinilo solubles en agua conteniendo unidades de vi-
nil alcohol, vinil pirrolidona, acrilato sódico, ácido acríli-
5 co, éster acrílico, y sus copolímeros; polímeros, naturales,
tales como gelatina, goma arábiga, y alginato sódico; emulsio-
nes acuosas de sustancias polímeras preparadas por la polimeri-
zación de emulsión de monómeros olefinicos polimerizables, ta-
10 les como vinil acetato, ácido acrílico, ésteres acrílicos, -
ácido metacrílico, ésteres metacrílicos, etileno, ésteres y an-
hídrido de ácido maléico; y sus mezclas.

Pueden usarse cualesquiera de las arriba mencionadas
15 sustancias polímeras formadoras de película, para preparar los
líquidos revestidores en la forma de una solución o dispersión
acuosa, teniendo una viscosidad de 3 centipoise o más, de modo
que no tengan lugar fenómenos de hinchazón y descomposición so-
bre la parte de los moldes de dosificación revestidos. Sin em-
20 bargo, existe un punto débil general en el uso de agua como di-
solvente para la preparación de los líquidos revestidores, con-
sistente en que, puesto que el agua misma se evapora mucho más
lentamente que un disolvente orgánico, que ha sido usado en la
25 preparación de las soluciones revestidoras convencionales, en
tiempo de revestimiento es, por lo tanto, prolongado, y por -
otra parte, los moldes sólidos de unidad de dosificación bajo
revestimiento tienden a adherirse entre sí, dando por resulta-

1 do el grosor irregular de los revestimientos. Si esto se toma
en consideración desde los puntos de vista comercial y econó-
mico, pueden ser las sustancias polímeras formadoras de pelí-
5 cula preferidas, entre otros ejemplos, éteres de celulosa, so-
lubles en agua, que tienen una viscosidad en el alcance desde
1,5 a 80 centipoises a 20°C en una solución acuosa al 2%.

Puede añadirse en esta conexión, que una solución -
acuosa de un éter de celulosa soluble en agua, usada en la -
10 forma de soluciones revestidoras acuosas, se ha encontrado que
hace moldes sólidos de dosificación menos pegajosos entre sí,
durante las operaciones revestidoras que los otros polímeros
o copolímeros de vinilo solubles en agua y polímeros naturales,
15 aunque sus razones no están claras. Además, respecto a la vis-
cosidad arriba mencionada del arriba citado éter de celulosa
soluble en agua en una solución acuosa al 2%, es conocido que,
cuando es de menos de 1,5 centipoises aproximadamente, los re-
20 vestimientos resultantes sobre moldes sólidos de dosificación
pueden ser frágiles e insatisfactorios para el propósito, -
mientras que cuando es de más de alrededor de 80 centipoises,
las soluciones revestidoras tendrán que ser tan diluidas con
suficiente agua, como para obtener revestimientos suaves so-
25 bre moldes sólidos de dosificación, dando por resultado el -
uso de tales soluciones diluidas, desventajas económicas, por
ejemplo, la prolongación del tiempo de revestimiento y la ne-
cesidad de grandes volúmenes de energías térmicas suficientes
30 para la evaporación del agua de solución.

1 La concentración de los éteres de celulosa en la so-
lución revestidora acuosa, está preferentemente en el alcance
desde 5 a 25% de peso. Concentraciones inferiores a 5% dan -
origen a la desventaja de tiempo mucho más prolongado, neces-
5 rio para alcanzar el deseado grosor del revestimiento. Por -
otra parte, concentraciones más altas que 25% tropiezan con -
la dificultad, en que la superficie de los moldes sólidos de
dosificación revestidos, resultan notablemente ásperos, y el
10 grosor de los revestimientos es irregular por piezas de los -
moldes de dosificación debido a gotitas de pulverización en-
grosadas, obtenidas de la solución revestidora de la concen-
traciones superiores.

15 Por lo tanto, con el fin de obtener revestimientos
de buen aspecto, sobre ^{los} moldes de dosificación sólida, en una
ejecución preferida, usando la solución o dispersión revesti-
dora de un éter de celulosa o de otras sustancias polímeras -
20 formadoras de película, en agua, se propone realizar el reve-
stimiento en dos etapas, que consisten, en una primera etapa,
en que se usa la solución o dispersión revestidora, conte- -
niendo la sustancia polímera en una alta concentración, por -
ejemplo, por encima de 5% y por debajo de 25% y una segunda -
25 etapa, en que se utiliza una cantidad menor de la solución o
dispersión revestidora conteniendo la sustancia polímera en -
una concentración inferior, por ejemplo, por encima de 0,5% y
por debajo de 10%.

1 En las ejecuciones, la sustancia polímera o éter -
de celulosa en particular, se prefiere que tenga una viscosi-
dad superior a 15 centipoises medida a 20°C en una solución
acuosa al 2% al propósito de reducir la pegajosidad entre mol-
5 des individuales de unidad de dosificación bajo revestimiento,
pero no excediendo de 80 centipoise según se mide similarmen-
te a propósito de incrementar el brillo de moldes de unidad -
de dosificación revestidos. El brillo de los moldes de dosi-
10 ficación revestidos, se mejora por el revestimiento de la se-
gunda etapa en breve tiempo, la sustancia polímera usada en
la segunda etapa puede ser diferente de la utilizada en la -
primera etapa, en tanto que su viscosidad esté dentro del al-
15 cance especificado.

Respecto a la concentración del éter de celulosa -
en el líquido revestidor usado en la segunda etapa, se ha es-
tablecido empíricamente, que debería ser preferible estar por
debajo de 5% de peso, pero por encima de alrededor de 0,5% -
20 de peso, de modo que los moldes de dosificación añabados, -
tengan superficies suficientemente brillantes en breve tiem-
po.

El concepto fundamental del revestimiento de dos -
25 etapas, de acuerdo con el presente invento, es tal que el -
primer revestimiento se conduce con una solución acuosa de -
un éter de celulosa teniendo una concentración lo más alta -
posible con el fin de conseguir el deseado grosor de los re--

1 vestimientos en breve tiempo, haciendo caso omiso del brillo
de los productos revestidos y la segunda etapa utiliza una so-
lución acuosa del mismo o de diferente éter de celulosa te- -
5 niendo una concentración relativamente baja, como el acabado
para superficies brillantes, con la más alta eficacia del pro-
cedimiento revestidor general.

Para explicar ulteriormente las relaciones existen-
tes entre la primera y segunda soluciones revestidoras de los
10 éteres de celulosa, respecto a sus concentraciones, la si- -
guiente tabla muestra una norma aproximada recomendada y que -
depende de la viscosidad o del grado de polimerización de ca-
da éter de celulosa.

15	Viscosidad en una solución al 2% a 20°C, centipoises	Concentración en la solución revesti- do- ra de primera etapa % de peso	Concentración en la solución revesti- do- ra de segunda etapa % de peso
	1.5 - 5	10 - 25	menos de 10
	5 - 10	7 - 15	menos de 7
20	10 - 20	5 - 10	menos de 5
	20 - 80	--	menos de 4

La tabla de arriba se entiende que también muestra
las combinaciones de éteres de celulosa en el caso, en que el
25 éter de celulosa, usado en el revestimiento de la primera eta-
pa, sea diferente en clase y viscosidad del éter de celulosa
usado en el revestimiento de la segunda etapa. Por ejemplo, -
cuando el éter de celulosa usado en el revestimiento de la pri-
mera etapa, es de una viscosidad de 20 centipoise, y aquél -

1 usado en la segunda etapa es de una viscosidad de 1,5 centi--
poise, las concentraciones aplicables en los revestimientos -
de la primera y segunda etapas, estarán en los alcances de 5
5 - 10%, es decir, 5% y por debajo de 10%, es decir, 9%, respec-
tivamente.

El revestimiento de la primera etapa se destina a -
obtener principalmente el necesario grosor de revestimientos
en un tiempo breve, usando una solución de la sustancia polí-
10 mera de una alta concentración, sin tener en cuenta el brillo
de las superficies revestidas, mientras que el revestimiento
de la segunda etapa se destina a procurar acabados altamente bri-
llantes, usando una solución de la sustancia polímera de una
15 baja concentración.

El mecanismo, por el que se obtienen los moldes de
dosificación, revestidos de modo altamente brillante, en bre-
ve tiempo en los procedimientos de dos etapas, no ha sido elu-
20 cidado. Presumiblemente, cuanto más baja sea la viscosidad de
la solución revestidora y cuanto más baja sea la concentra- -
ción del material de revestimiento en la solución revestidora,
tanto más fácil será el esparcimiento de la solución revesti-
dora sobre la superficie de los moldes sólidos de dosificación,
25 que deban revestirse, y la lisura de las películas revesti-
das, resultantes de la producción de superficies brillantes.
Por el contrario, cuanto más elevada sea la viscosidad de la
solución revestidora y más alta sea la concentración del mate

30

1 rial revestidor en la solución revestidora, dará el resultado
del insuficiente esparcimiento de la solución cuando la misma
se ponga en contacto con las superficies de los moldes sólidos
de dosificación, que deban revestirse, y la solución re-
5 vestidora se queda seca para producir películas secas, que ca-
recen de lisura y de brillo en la superficie.

En el procedimiento de revestimiento con una solu-
ción revestidora acuosa de sustancias polímeras formadoras de
10 película, de acuerdo con el presente invento, es opcional mez-
clar la solución revestidora con varios aditivos auxiliares,
empleados en el método de la técnica anterior, incluyendo -
agentes coloreadores, tales como tintes comestibles, pigmentos
15 de laca comestibles, y también pigmentos inorgánicos, por -
ejemplo, dióxido de titanio, pigmentos de cuerpo, tales como
talco y sílice finamente dividido, plastificantes, tales como
polietilenglicol, polipropilenglicol y glicerina, productos
para dar sabor, como esencia de vainilla y aceite de naranja
20 y edulcorantes, tales como azúcar y sacarina.

Aquellos aditivos, que se usan en la solución reves-
tidora para el revestimiento de primera etapa pueden añadirse
opcionalmente a la solución revestidora para el revestimiento
25 de la segunda etapa. Incidentalmente, pigmentos, como agente
colorante, se añaden preferentemente en la solución revestido-
ra para la primera etapa, pero no en la solución revestidora
para la segunda etapa, puesto que es difícil producir sufi- -
30 ciente brillo por una solución revestidora conteniendo pigmen-

1 tos.

Respecto a los aparatos empleados para revestir los moldes sólidos de dosificación, de acuerdo con el presente invento, usando una solución acuosa de un éter de celulosa con
5 o sin la adición de aditivos, no se establecen limitaciones es- pecíficas y puede emplearse cualesquiera de las máquinas re- vestidoras convencionales. Inclíjen, por no mencionar los así llamados revestidores de cazoleta del tipo convencional, reves
10 tidores del tipo de tambor rotativo, tales como Accelacota fa bricado por Manesty Co. Inglaterra, revestidor fluidizador del tipo Wurster, desarrollado por la Foundation of Wisconsin - University, EE.UU. y el revestidor fluidizador hecho por Glatt
15 Co., Alemania Occidental. Las condiciones para hacer funcionar estas máquinas revestidoras para poner en práctica el procedi- miento del presente invento, son las mismas en principio que hasta ahora, siendo lo único diferente el que en la solución
20 revestidora se emplea agua en lugar de disolventes orgánicos. Debido a la ausencia de disolvente orgánico en las soluciones revestidoras alimentadas a las máquinas revestidoras, puede - eliminarse completamente el peligro de fuego accidental y ex- plosión y el problema de polución del aire por el vapor purga-
25 do de los disolventes, así como el problema de salud de los obreros por la polución ambiental.

Los grosores de los revestimientos procurados sobre moldes sólidos de dosificación, naturalmente, son variables,

30

1 dependiendo de factores, tales como la clase de la sustancia
polímera usada, la forma y las dimensiones de los moldes sólidos de dosificación y los ingredientes activos contenidos en los mismos. En la mayoría de los casos, los revestimientos
5 tienen un grosor en el orden desde 0,005 hasta 0,5 mm. que, sin embargo, no limita el alcance del invento.

Además, respecto al grosor de los revestimientos producidos por el procedimiento de dos etapas, es usual que
10 el segundo revestimiento tenga un grosor considerablemente menor que el primer revestimiento, siendo el grosor desde 0,002 a 0,02 mm frecuentemente suficiente para el segundo revestimiento, dependiendo del brillo deseado de las superficies
15 vestidas.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento. Las partes en los ejemplos son todas partes de peso, a no ser que se mencione de otro modo.

Ejemplo 1

20 Una mezcla de 24 partes de lactosa y 16 partes de almidón de maíz se amasaron con una solución etanólica al 15% de 0,6 parte de polivinilpirrolidona (K-30). La mezcla resultante fue sometida a granulación por un granulador de extrusión
25 a través de un tamiz teniendo aberturas de 0,6 mm. y los granos, así producidos, fueron secados en un horno del tipo de circulación de aire de 50°C durante 6 horas. Los granos secos fueron mezclados con 50 partes de celulosa microcristalina (nom

1 bre de comercio Avicel, producto de Asahi Chemical Industry -
Co., Ltd., Japón), 10 partes de carboximetilcelulosa de cal--
cio (nombre de comercio: ECG-505, producto de Daicel Co., Ltd,
5 Japón) y 0,5 parte de estearato de magnesio. El producto re--
sultante fue tratado por una máquina rotativa de tabletas pa--
ra formar tabletas, cada una de 9 mm de diámetro y 280 mg. de
peso.

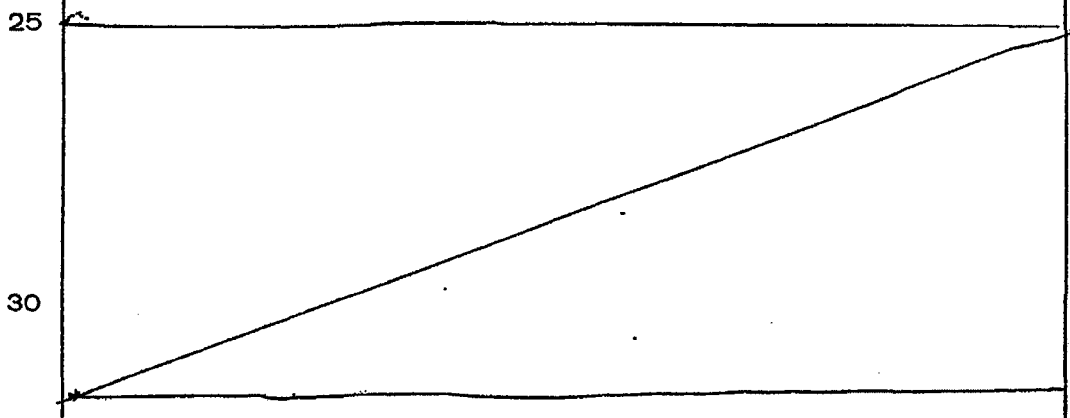
Se encontró que las tabletas tenían una dureza de -
10 9 kg. según se determinó con el ensayador de dureza de Monsan-
to y se desintegraron en un periodo de 9 a 11 segundos cuando
se ensayaron en la prueba de desintegración para "tabletas no
revestidas" de acuerdo con la U.S. Pharmacopeia, 18th Revision
15 (Farmacopea de los EE.UU. Revision 18^a).

Las tabletas fueron tratadas con una gota de agua co-
locada sobre sus superficies, para hallar que las áreas en -
contacto con agua se hincharon y deformaron en 0,2 a 0,3 de -
segundo, y las porciones deformadas quedaron desintegradas en
20 pocos minutos.

Las tabletas fueron probadas también para la desin-
tegrabilidad en contacto con los varios líquidos acuosos (so-
luciones o dispersiones) de sustancias polímeras formadoras de
25 película o azúcar, según se menciona en la Tabla I, acompaña-
das de sus respectivos contenidos sólidos, viscosidades y las
temperaturas a que se realizaron las pruebas, colocando 0,02
ml de cada líquido sobre el área convexa de la superficie de
30

1 la tableta y determinando el tiempo antes de que comenzase a te
ner lugar la hinchazón. El tiempo se denominará a continuación
como "tiempo de hinchazón". Los resultados de las pruebas se -
exponen en la misma Tabla. Esos resultados indican que el -
5 de hinchazón
tiempo/depende definitivamente de la viscosidad del líquido -
de ensayo a cada temperatura sin tener en cuenta la clase de
sustancia polímera formadora de película y la concentración -
del líquido de ensayo. Se encuentra que el tiempo de hincha--
10 zón aumenta con la viscosidad de los líquidos de ensayo casi
linealmente en una anotación logarítmica.

Por otra parte, el tiempo de hinchazón para líqui--
dos de ensayo conteniendo sustancia de bajo peso molecular, -
15 tal como azúcar se desvía ampliamente de la relación entre el
tiempo de hinchazón y la viscosidad de los líquidos de ensayo
obtenidos para los líquidos de ensayo conteniendo sustancias -
polímeras formadoras de película. Además, polvos de una sus--
20 tancia inorgánica, insoluble en agua, tal como talco, mezcla-
do a los líquidos de ensayo no ejercen ninguna influencia so
bre la relación entre el tiempo de hinchazón y la viscosidad
de los líquidos, aunque su adición incrementa notablemente la
25 viscosidad aparente de los líquidos de ensayo.



- T A B L A - I -

Maestra NO	Líquido de ensayo	C	V	T	S
1	Agua	-	0.6	20	0.2
2		-	1.0	40	0.3
3		0.5	1.3	40	0.4
4		1	2.5	40	0.5
5	Solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Viscosidad en una solución acuosa al 2% a 20°C: 1 cps)	2	6.1	20	1.4
6		3	11.2	30	1.8
7		5	30.5	20	4.5
8		5	23	40	3.7
9		10	339	20	32
10		10	189	40	21
11	Solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Viscosidad en una solución acuosa al 2% a 20°C: 15,3 cps)	1	3.4	40	0.7
12		3	35.3	20	5.6
13		3	30.8	30	5.2
14		5	94.6	40	9.5
15	Solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Viscosidad en una solución acuosa al 2% a 20°C: 51,5 cps)	0.5	3.6	40	0.8
16		1	4.2	20	0.9
17		2	42.6	30	5.2
18		5	368	40	43
19	Solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (Viscosidad en una solución acuosa al 2% a 20°C: 8,2 cps)	2	6.9	40	1.5
20		3	16.0	30	2.7
21		3	13.8	40	2.2
22		5	56.1	20	8.6
23		10	327	40	26
24		2	2.8	20	0.7
25	Solución acuosa de vinil pirrolidona (K-30)	5	5.2	40	0.9
26		10	7.4	30	1.2
27		20	16	40	3.2
28	Emulsión acuosa de polivinil acetato	3	2.8	40	0.6
29		5	4.3	20	0.7
30		10	16	30	2.3

1	Muestra	Líquido de ensayo	C	V	T	S
	NO		-	-	-	-
	31	Solución acuosa de azúcar	30	4.6	40	2.2
	32		40	6.7	40	6.4
	33		50	10.5	40	29
5	34	Muestra 9 adicionada con - 10% de talco	15	640	20	32
	35	Muestra 21 adicionada con - 10% de talco	13	27.2	40	2.2

Notas: C es para concentración en % de peso.

10 V es para viscosidad de líquido en centipoise.

T es para temperatura a la que se efectuó el ensayo.

S es para tiempo en hinchazón en segundos.

15 Después las tabletas fueron sometidas a ensayos de revestimiento, pulverizando los líquidos revestidores acuosos, preparados disolviendo o dispersando varias clases de sustancias polímeras, formadoras de película, en agua. La pulverización de agua pura también fue efectuada en paralelo en las mismas máquinas revestidoras para investigar los efectos del
20 agua sobre las tabletas.

Las máquinas revestidoras, empleadas para los ensayos, fueron: un revestidor convencional de cazoleta con una cazoleta de 40 cms. de diámetro, un revestidor fluidizador Glatt del modelo WSLD-3 y un revestidor fluidizador de Wurster
25 teniendo una columna de 14 pulgadas de diámetro. Los métodos y condiciones para hacer funcionar cada máquina revestidora fueron los siguientes:

30 En cuanto al revestidor de cazoleta, se cargaron -

1 3 Kg. de las tabletas en la gazoleta. La pulverización del lí-
quido revestidor y el soplado con aire caliente, se repitieron
5 tres veces alternativamente, durante la pulverización del
líquido 10 segundos cada vez con 3 ml. del líquido a 40°C y -
durando el soplado de aire caliente a 60°C, 30 segundos cada
vez.

En el revestidor fluidizador de Glatt y de Wurster
los regímenes de pulverización fueron de 30 ml. y 5 ml., res-
10 pectivamente, del líquido revestidor a 40°C por minuto, y la -
temperatura del aire para efectuar la fluidización fue tam- -
bién de 40°C.

Los resultados de los arriba citados ensayos de re-
15 vestimiento se resumen en la Tabla II. Está claro, observando
la tabla, que las tabletas revestidas con los líquidos reves-
tidores, teniendo una viscosidad por debajo de 3 centipoises,
se hincharon y finalmente se desintegraron, mientras que no -
se observaron tales efectos adversos, producidos por los lí-
20 quidos revestidores teniendo una viscosidad superior a 3 cen-
tipoises. La viscosidad de 3 centipoises de los líquidos re-
vestidores aduosos corresponde el tiempo de hinchazón de 0,5
a 0,9 de segundo en la relación entre el tiempo de hinchazón
25 y la viscosidad de los líquidos de contacto.

De los resultados de los ensayos precedentes puede
concluirse que de 0,5 a 0,9 segundo es suficientemente prolon-
gado para la formación de películas revestidoras en las super

1 ficias de las tabletas, cuando los líquidos revestidores se po
nen en contacto con la superficie de las tabletas sin afectar
a la integridad de las tabletas. La hinchazón de las tabletas
se causa por la penetración de agua en el interior de las ta-
5 bletas. Por lo tanto, la falta de hinchazón de las tabletas -
sugiere la ausencia de cualquier efecto indeseable causado -
por agua, a los ingredientes activos contenidos en los moldes
sólidos de dosificación.

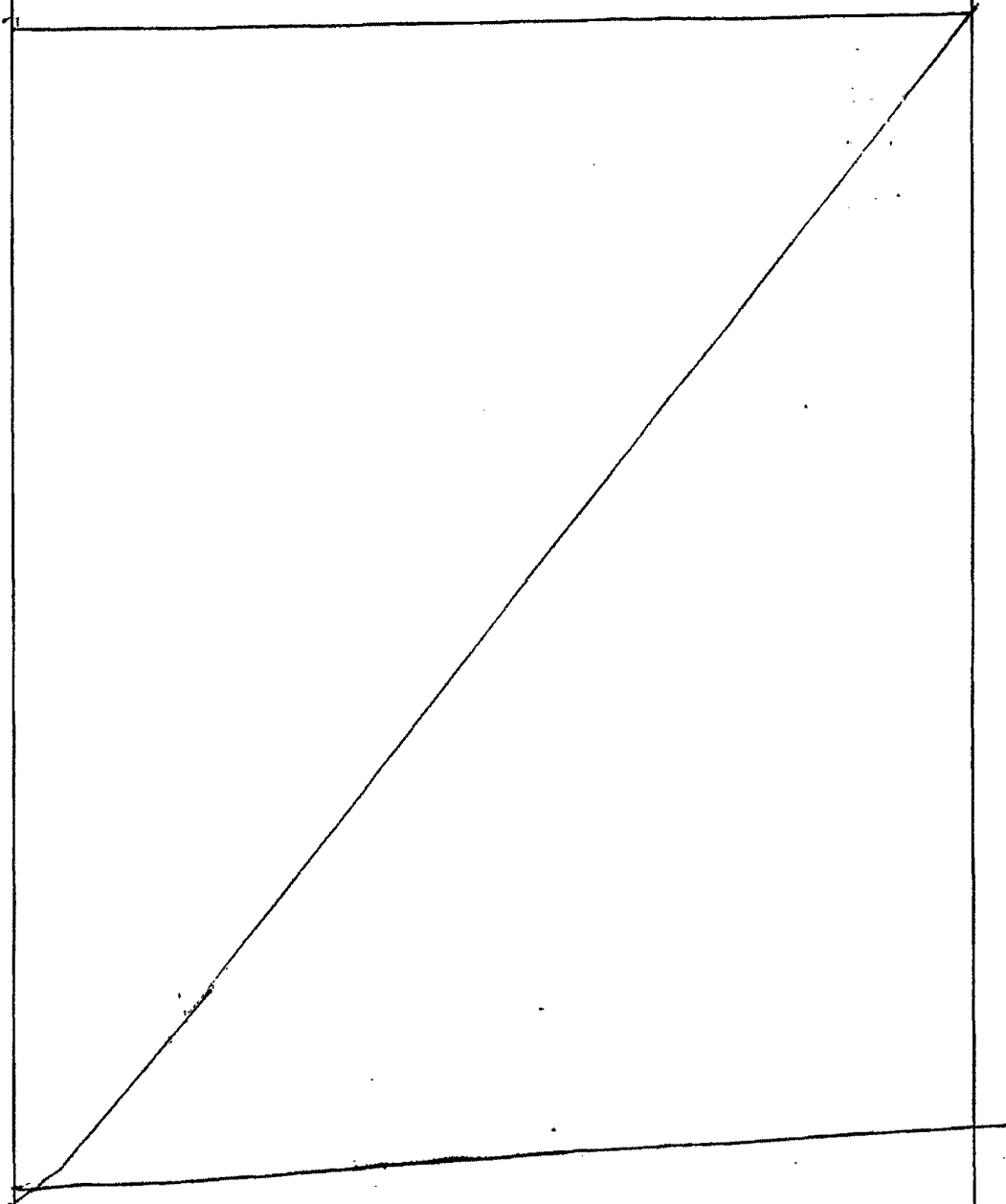
10

15

20

25

30



- T A B L A - II -

1
5
10
15
20
25
30

Muestra Nº	Líquido de ensayo	Condición de tabletas <u>deves</u> tidas por revestidor:				
		<u>C</u>	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
1	Agua	-	0.6	x	xx	xx
2		0.5	1.3	x	-	xx
3	Solución acuosa de H. P.M.C. (Viscosidad: - 6,1 cps)	1	2.5	x	xx	-
4		2	5.6	buena	buena	buena
5		3	9.5	buena	-	-
6		5	23	-	buena	-
7		10	189	buena	-	buena
8	solución acuosa de H. P.M.C. (Viscosidad: - 51,5 cps)	0.5	2.3	x	xx	-
9		1	3.5	buena	buena	buena
10		2	8.5	buena	-	-
11		3	20.8	buena	buena	buena
12	solución acuosa de H. P.M.C. (Viscosidad: - 8,2 cps)	0.5	1.6	x	xx	-
13		1	2.9	x	-	xx
14		2	6.9	buena	buena	-
15		3	13.8	buena	-	buena
16		3	2.8	x	xx	-
17	5	3.6	buena	buena	buena	
18	10	5.6	buena	buena	-	
19	2	1.9	x	xx	-	
20	10	15.3	buena	buena	-	
21	Solución acuosa de azúcar	50	10.5	No	-	-
				desin		
				tegra		
				da		

Notas: C es para concentración en % de peso.

V es para viscosidad de líquido a 40°C en centipoise.

X es para revestidor convencional de cazoleta.

Y es para revestidor fluidizador de Glatt del modelo

WSID-3.

1 Z es para un revestidor fluidizador de Wurster te-
niendo una columna de 14 pulgadas de diámetro.

H?P.M.C. significa hidroxipropilmetilcelulosa.

5 "Bueno" significa que se obtuvieron revestimientos
tan gruesos como 0,03 mm. sin desintegración, ni descomposi-
ción de las tabletas.

10 x indica que de 2 a 100% de las tabletas se desinte-
graron en 5 minutos después de haber comenzado el revestimien-
to.

xx indica que de 2 a 100% de las tabletas se desin-
tegraron en 10 minutos después de comenzar el revestimiento.

Ejemplo 2.

15 Se emprendieron ensayos de revestimiento sobre ta-
bletas medicinales conteniendo vitamina B₁ y vitamina C en -
complejo, como ingredientes activos. Las tabletas habían sido
preparadas como sigue.

20 Una mezcla bien mezclada de 5 partes de vitamina B₁,
50 partes de vitamina C y 190 partes de lactosa se amasaron -
con una solución etanólica al 15% de cuatro partes de polivi-
nilpirrolidona (K-30) y se granularon por un pelletizador de -
extrusión teniendo un tamiz con aberturas de 0,6 mm. Los pro-
25 ductos fueron secados en un horno del tipo de circulación de
aire a 50°C durante 6 horas, y se mezclaron además con una -
parte de estearato de magnesio y se elaboraron, por el uso de
una máquina tableteadora rotativa, en tabletas de 9 mm. de -

30

1 diámetro, pesando cada una como promedio 250 mg.

La solución revestidora acuosa fue preparada disol-
viendo, en 90 partes de agua, 10 partes de hidroxipropilme-
5 tilcelulosa (Pharmacoat 606 producto fabricado por Shin-Etsu
Chemical Co., Ltd., Japón) con el contenido de grupos hidro-
xipropoxi y metoxi de 8,9 y 28,7% de peso, respectivamente,
y teniendo una viscosidad de 6,1 centipoises a 20°C en una -
solución acuosa de 2%.

10 Como una solución de control se preparó otra solu-
ción acuosa disolviendo 44,2 partes de sucrosa, 3,3 partes -
de gelatina y 8,3 partes de goma arábiga en 44,2 partes de -
agua.

15 Las tabletas fueron revestidas en cada caso por una
de las dos soluciones revestidoras arriba indicadas usando -
una de las mismas máquinas revestidoras utilizadas en el Ejem-
plo 1.

20 Las condiciones de operación en cada una de las má-
quinas revestidoras fueron como sigue. Con el revestidor de
cazóleta, cuando se empleó hidroxipropilmetilcelulosa, como
material de revestimiento, se cargaron 3 kg. de las tabletas
en la cazoleta y se efectuó alternativamente la pulveriza- -
25 ción de la solución revestidora por el uso de una pistola pul-
verizadora con aire comprimido y el soplado de aire caliente
para secar. La duración de una sola pulverización fue de 10
segundos en cada caso, y la cantidad de solución revestidora

30

1 pulverizada en una pulverización individual fue en cada caso
de 3 ml., manteniendo la temperatura de la solución a 40°C.
La duración de un solo soplado de aire caliente, fue de 30 -
5 segundos, en cada caso, y la temperatura del aire de 40°C. -
Cuando se empleó sucrosa como material de revestimiento, se
cargó 1,5 kg. de las tabletas en la cazoleta y se efectuó al
ternativamente la pulverización de la solución revestidora -
por el uso de una pistola pulverizadora con aire comprimido,
10 y soplado de aire caliente para secar. La duración de una so
la pulverización fue de 10 segundos y la cantidad de solu -
ción revestidora, pulverizada en una sola pulverización, fue
de 10 ml. en cada caso, mientras se mantenía la temperatura -
15 de la solución a 40°C. La duración de un solo soplado de aire
caliente fue de 60 segundos en cada caso y la temperatura del
aire fue de 50°C.

Con el revestidor fluidizador de Glatt se cargaron
20 3 kg. de las tabletas en la máquina y se efectuó la pulveri-
zación de la solución revestidora a un régimen de 30 ml/minu
to, mientras se mantenía las temperaturas de la solución re-
vestidora y del aire para fluidización en ambos casos a 40°C.

25 Con el revestidor fluidizador de Wurster, la canti
dad de las tabletas cargadas en la máquina, de una vez, fue
de 1,3 kg. y el régimen de pulverización de la solución re-
vestidora fue de 5 ml/minuto. Las temperaturas para la solu-
ción revestidora y del aire para fluidización, fueron en am-

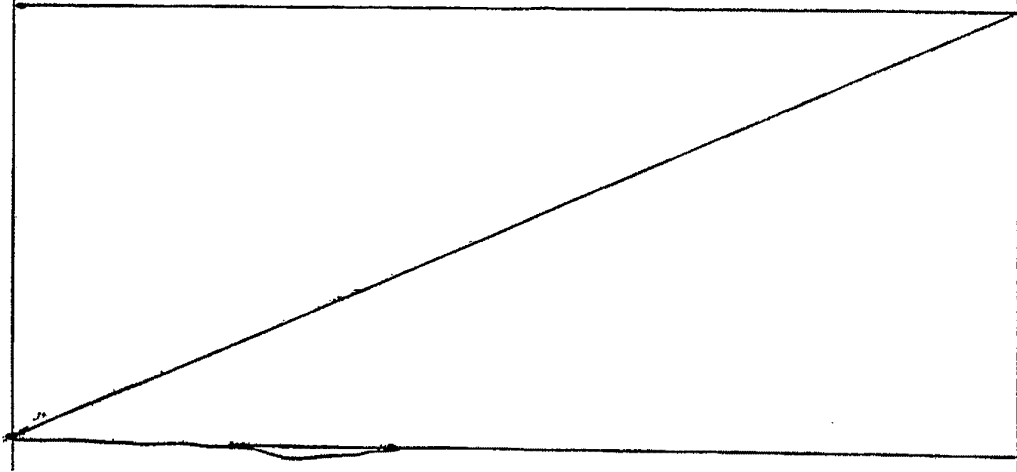
1 bos casos de 400C.

5 La operación revestidora con la solución de revesti-
 miento de hidroxipropilmetilcelulosa se continuó hasta que el
 grosor de la capa revestidora alcanzó 0.05 ml., mientras que
10 la operación de revestimiento con la solución revestidora ba-
 sada en sucrosa, se continuó hasta que la cantidad del reves-
 timiento alcanzó 50 mg. por tableta. Después de completar la
 operación de revestimiento, las tabletas revestidas fueron se-
15 cadas en un horno del tipo de circulación de aire a 600C du-
 rante 5 horas.

 Muestras de las tabletas fueron recogidas en tres -
 ocasiones, es decir, antes de revestir, inmediatamente des- -
20 pués de completar el revestimiento y el secado y 30 días des-
 pués del almacenaje a 500C en una botella de vidrio con un ta-
 pón montado a rosca. Cada muestra fue analizada para hallar -
 su contenido de vitamina, es decir, por el método de tiocromo
 para vitamina B₁ y por el método de titulación de indofenol -
25 para la vitamina C, con el fin de determinar la influencia del
 revestimiento y almacenaje en el contenido de vitamina. Los -
 resultados se ilustran en la Tabla III, que seguirá.

25

30



- T A B L A - III -

	Material de - revestimiento	Hidroxipropil metilcelulosa	Sucrosa
5	máquina reves- tidora	Revestidor de cazoleta	Glatt Reves- tidor flui- dizador
	Vitamina B ₁ ,		
	mg/tab.		4.97
10	Vitamina C,		
	mg/tab.		50.6
	Vitamina B ₁ ,		
	mg/tab.	4.95	4.98 4.63
	Vitamina C,		
	mg/tab.	50.3	50.4 46.2
15	Vitamina B ₁ ,		
	mg/tab.	4.94	4.95 4.25
	Vitamina C,		
	mg/tab.	50.3	50.3 42.8

Como puede observarse en la tabla, los contenidos, tanto de vitamina B₁, como de vitamina C, en las tabletas con revestimiento basado en hidroxipropilmetilcelulosa mostraron una disminución muy ligera durante el procedimiento de revestimiento y el almacenaje, mientras que se registró una disminución notable en los contenidos de vitaminas de las tabletas con revestimiento basado en sucrosa.

Ejemplo 3.

Este ejemplo se indica para demostrar el procedimiento revestidor de dos etapas.

1 Se prepararon tabletas pasando cada una 300 mg., mol-
deando una mezcla de 90 partes de granos de aspirina y 10 par-
tes de almidón de maiz en tabletas con una máquina rotativa ta-
bleteadora.

5 La solución revestidora para el revestimiento de la
primera etapa, se preparó disolviendo o dispersando 15 partes
de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603, producto de -
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japón) con el contenido de gru-
10 pos hidropropoxi y metoxi de 9,8% y 29,2% de peso, respectiva-
mente, y con la viscosidad de 3,1 centipoises en una solución
acuosa al 2% a 20°C, 0,3 partes de dióxido de titanio y 0,15 -
partes de laca de aluminio de tartracina en 85 partes de agua.

15 La solución revestidora para el revestimiento de se-
gunda etapa se preparó disolviendo 4 partes de la misma hidro-
xipropilmetilcelulosa que en la primera solución revestidora de
primera etapa en 96 partes de agua. Como control, se preparó -
una tercera solución disolviendo o dispersando 4 partes de la
20 misma hidroxipropilmetilcelulosa que en la solución revestidora
de la primera etapa, 0,08 parte de dióxido de titanio y 0,04 -
parte de laca de aluminio de tartracina, en 96 partes de agua.

25 En un revestidor automático de cazoleta (Freund In-
dustry Co., Tipo FM-2) se cargaron las tabletas pasando 2 kg.
y las tabletas fueron revestidas de dos maneras, es decir, bien
sea según el revestimiento de dos etapas con las soluciones re-
vestidoras preparadas como se ha indicado arriba, o el revesti-
30 miento de etapa simple con la solución revestidora para con-

1 trol. La pulverización alternativa durante 10 segundos con -
1,7 ml. de la solución revestidora y el soplado con aire pa-
5 ra secar durante 20 segundos, se repitieron hasta que se al-
canzó el grosor deseado del revestimiento. Las temperaturas
de la solución revestidora y el aire para secar, fueron res-
pectivamente de 40°C y 60°C.

La primera y segunda etapas de revestimiento duraron
respectivamente 110 y 30 minutos. El aumento de peso de las
10 tabletas por la primera etapa y el incremento total de peso
de las tabletas por las dos etapas, fueron respectivamente de
8 y de 8,6 mg. por tableta, y el grosor de la capa revestidora
de la primera etapa y el grosor total de la capa revestidora
15 después del acabado, fueron respectivamente de 0,05 y 0,053
mm.

El ensayo de control realizado en una sola etapa -
con la solución de control, duró alrededor de 450 minutos, -
dando la cantidad de revestimiento de 8,6 mg. por tableta y
20 el grosor de la capa de revestimiento de 0.053 mm.

Se observó que la superficie de las tabletas des-
pués de la primera etapa de revestimiento se encontraba bas-
tante mate, mientras que después del revestimiento de segun-
25 da etapa fue muy brillante. El grado de brillantex obtenido
en el ensayo de control, fue algo inferior, no obstante a -
que se necesitó una operación de revestimiento de una dura-
ción mucho más prolongada.

1 Ejemplo 4.

Los ensayos de revestimiento se realizaron con so-
luciones revestidoras acuosas de dos maneras, es decir, el re-
vestimiento de dos etapas y el revestimiento de etapa única -
5 con una solución de control.

A los efectos del procedimiento revestidor de dos -
etapas, la solución revestidora para la primera etapa fue pre-
parada disolviendo o dispersando 8 partes de metilcelulosa -
10 (Meholose, producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japón) -
con el contenido de metoxi de 28,8% de peso y con una viscosi-
dad de 16,1 centipoises en una solución acuosa al 2% a 20°C, y
0,2 parte de laca de aluminio de tartracina en 92 partes de -
15 agua. La solución revestidora para el revestimiento acabador -
de segunda etapa, fue preparada disolviendo 4 partes de la mis-
ma metilcelulosa que en la primera solución revestidora de -
primera etapa en 97 partes de agua. La solución de control, -
20 fue preparada disolviendo o dispersando tres partes de la mis-
ma metilcelulosa que en la solución revestidora de la primera
etapa y 0,045 parte de lacada aluminio de tartracina en 97 -
partes de agua.

En un revestidor fluidizador del tipo de Wurster, -
25 teniendo la columna de 4 pulgadas de diámetro, se cargaron -
1,5 kg. de las tabletas de aspirina preparadas de la misma ma-
nera que en el ejemplo anterior, y se efectuaron los lotes de
ensayo. Las temperaturas de la solución revestidora y del -
30

1 aire para fluidización fueron respectivamente de 400C y 600C
y el régimen de pulverización de la solución revestidora fue de
7 ml/minuto.

5 En el procedimiento de dos etapas de acuerdo con el
presente invento, las operaciones de la primera y segunda eta-
pas duraron respectivamente 78 y 20 minutos. El aumento de pe-
so después del revestimiento de la primera etapa y el aumento
de peso total después de completar el revestimiento de dos eta-
10 pas de las tabletas, fueron respectivamente de 8 y de 8,8 mg.
por tableta; mientras el grosor de la capa revestidora des- -
pués del revestimiento de primera etapa y el grosor total de
la capa revestidora después de completar el revestimiento de
15 dos etapas, fueron respectivamente de 0,05 y 0,055 mm. La su-
perficie de las tabletas así acabadas se encontró lisa y de -
alto brillo.

20 En el ensayo, empleando la solución de control, el
tiempo empleado para la operación fue de 230 minutos, dando un
aumento de peso de 8,8 mg. por tableta con un promedio y 0,055
mm. del grosor de la capa de revestimiento, con un brillo al-
go inferior en la superficie.

Ejemplo 5

25 Este ejemplo estaba destinado a demostrar el proce-
dimiento revestidor de dos etapas de moldes sólidos de dosifi-
cación, usando diferentes materiales de revestimiento en cada
etapa, es decir, un líquido revestidor del tipo de emulsión -
30 teniendo un elevado contenido de sólido, como primer revesti-

1 miento, y una solución de un éter de celulosa soluble en agua,
teniendo un bajo contenido de sólido, como segundo revesti- -
miento, Las tabletas farmacéuticas que debían ser revestidas,
5 fueron preparadas como sigue. Una mezcla de 50 partes de cloru
ro de amonio y 50 partes de lactosa se amasaron con una solu-
ción etanólica al 15% de 3 partes de polivinilpirrolidona -
(K-30). La mezcla resultante fue alimentada en un granulador
de extrusión teniendo un tamiz de aberturas de 0,8 mm. de am-
10 plitud para producir granos. Los granos entonces fueron seca-
dos y mezclados con 0,5 parte de estearato de magnesio y se -
elaboraron por una máquina rotativa de confección de tabletas,
cada una de 9 mm. de diámetro y 250 mg. de peso.

15 El líquido revestidor del tipo de emulsión para el
revestimiento de primera etapa fue preparado, dispersando 30
partes de una emulsión acuosa de polivinilacetato (nombre de
comercio: Polysol S-5 producto de Showa Kobunshi Co. Ltd., con
20 tenido sólido: 50% de peso), 0,6 parte de dióxido de titanio
0,2 parte de laca de aluminio de tartracina y 2 partes de pro-
pilenoglicol en 67,6 partes de agua.

25 La solución revestidora para revestimiento de segun-
da etapa, se preparó disolviendo 3 partes de la misma hidroxi-
propilmetilcelulosa que se utilizó en el ejemplo 2, en 97 par-
tes de agua.

30 En un revestidor automático de cazoleta (producto -
de Freund Industry Co., tipo FM-2) se cargaron 2 kg. de las -
tabletas para ser revestidas por el procedimiento de dos eta-
pas. Las condiciones para la operación de revestimiento fueron

1 las mismas que en el ejemplo 3.

La primera y segunda etapas duraron respectivamente 90 y 30 minutos. Los aumentos de peso de las tabletas después de la primera etapa y de la segunda etapa fueron respectivamente de 9,0 y 10,0 mg. por tableta. La superficie de las tabletas después del revestimiento de la primera etapa se halló mate, mientras que después de la segunda etapa fue muy brillante.

10 - N O T A -

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

15 1.- Procedimiento para el revestimiento de moldes sólidos de dosificación, caracterizado porque se reviste el molde sólido de dosificación con un líquido revestidor acuoso teniendo una viscosidad de por lo menos 3 centipoises según se mide a la temperatura de revestimiento y conteniendo una sustancia polímera formadora de película, disuelta o dispersa en el mismo.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sustancia polímera formadora de película es un éter de celulosa soluble en agua, teniendo una viscosidad en el alcance desde 1,5 a 20 centipoises según se mide en una solución acuosa de 2% de peso a 20°C.

30 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el revestimiento se realiza en dos etapas, -

1 siendo la concentración de dicha sustancia polímera formadora
de película en el citado líquido revestidor acuoso, empleado
en una segunda etapa, inferior a la empleada en una primera -
etapa.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracte
rizado porque la concentración de dicha sustancia polímera -
formadora de película en dicho líquido revestidor acuoso, em
pleado en la primera etapa, está en el alcance desde 5 a 25%
10 de peso y aquella empleada en la segunda etapa está en el al
cance desde 05, hasta 10% de peso.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, carac
terizado porque dicha sustancia polímera formadora de pelícu
la en dicho líquido revestidor acuoso, empleado en la segunda
etapa, es un éter de celulosa soluble en agua, teniendo una -
viscosidad en el alcance desde 1,5 a 80 centipoises según se
mide en una solución acuosa desde 1,5 a 80 centipoises. según
20 se mide en una solución acuosa al 2% de peso a 20°C.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 3, carac
terizado porque dicha sustancia polímera formadora de pelícu
la contenida en dicho líquido revestidor acuoso, empleado en -
la primera etapa, es un éter de celulosa soluble en agua, te
niendo una viscosidad en el alcance desde 1,5 a 20 centipises
según se mide en una solución acuosa al 2% de peso a 20°C.

30 7.- Procedimiento según la reivindicación 3, carac
terizado porque dicha sustancia polímera formadora de pelícu--
la en dicho líquido revestidor acuoso, empleado en la primera

1 etapa, es un éter de celulosa soluble en agua, teniendo una
viscosidad en el alcance desde 1,5 a 20 centipoises según se
mide en una solución acuosa al 2% de peso a 20°C., y aquella
5 empleada en la segunda etapa es un éter de celulosa soluble -
en agua, teniendo una viscosidad en el alcance desde 1,5 a 80
centipoises, según se mide en una solución acuosa al 2% de pe
so, a 20°C.

8.- Procedimiento para el revestimiento de moldes -
10 sólidos de dosificación.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva.

Consta la presente memoria de catorce hojas folia--
15 das y escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID

17 JUN 1975

C. H. LOEW ROEB
P. P.

Edu. Alfonso Sánchez

20

25

30