



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 130**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02757313 .8**

86 Fecha de presentación : **23.08.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1429741**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54 Título: **Procedimiento para revestir partículas sólidas.**

30 Prioridad: **04.09.2001 US 317402 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

73 Titular/es: **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES Inc.**  
**Washington Street, 1790 Building**  
**Midland, Michigan 48674, US**

72 Inventor/es: **Sheskey, Paul, J. y**  
**Keary, Colin, M.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 289 130 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**

Procedimiento para revestir partículas sólidas.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para revestir partículas sólidas, particularmente partículas sólidas que contienen fármacos, tales como comprimidos, gránulos y pelets farmacéuticos.

**Antecedentes de la invención**

10 Generalmente se aplican revestimientos a partículas sólidas, tales como formas farmacéuticas, para proteger los ingredientes contra la atmósfera, para enmascarar sabores y olores desagradables, para facilitar la deglución, para mejorar la apariencia, así como para proporcionar coloración e impresión.

15 Se ha usado durante mucho tiempo metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como materiales de revestimiento para formas farmacéuticas. La patente de EE.UU. N° 3.431.138 describe que estos revestimientos son pegajosos, irregulares, y requieren un pulido extenso después de revestir. Para resolver estos problemas, la patente de EE.UU. sugiere una composición de revestimiento que comprende de 50 a 60 por ciento en peso de etanol, de 35 a 45 por ciento en peso de cloroformo y de 2 a 5 por ciento en peso de metilcelulosa de baja viscosidad. Desde la expedición de la patente de EE.UU., la tecnología de revestimiento ha progresado, y se pueden obtener revestimientos de alta calidad sin el uso de cloroformo. Hoy en día, se disuelven en agua, o una mezcla de agua y alcohol, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y se pulverizan sobre una masa agitada de formas farmacéuticas. La técnica de pulverización es un procedimiento sofisticado que requiere parámetros de proceso bien definidos y un equipo muy complejo. Además, la viscosidad de las disoluciones de metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa debe ser lo bastante baja para que se puedan pulverizar.

25 La patente de EE.UU. N° 3.607.364 discute en detalle las desventajas del revestimiento por pulverización de formas farmacéuticas sólidas, tales como las altas presiones que se requieren para atomizar suficientemente un medio de revestimiento. Para resolver estos problemas, la patente de EE.UU. N° 3.607.364 describe un procedimiento para revestir una forma farmacéutica sólida en el que se aplica un medio azucarado viscoso espumado a la superficie sólida, el medio de revestimiento es impulsado después contra la superficie de la forma sólida para romper la espuma y producir una capa uniforme del medio de revestimiento en la superficie de la forma sólida. Por desgracia, los ejemplos revelan que este método requiere mucho trabajo y tiempo. Se requirieron 15 a 20 capas para obtener comprimidos revestidos elegantes.

30 El documento GB2355008 describe un agente de revestimiento preparado a partir de un componente de espuma que comprende una matriz de un material polimérico.

35 La patente de EE.UU. N° 4.965.089 se refiere a un método y aparato para revestir comprimidos oblongos ("caplets") con gelatina. Hay dos métodos principales de aplicar una composición líquida de gelatina a una píldora. El primer método es mantener la píldora o comprimido durante un procedimiento de inmersión. Por desgracia, es necesario un equipo muy sofisticado y caro para proporcionar un procedimiento de inmersión ineficaz, que adolece de tiempos de procesamiento largos y variabilidad de producto. El segundo método es pulverizar un revestimiento sobre la píldora mientras ésta se voltea.

40 En vista de las deficiencias de los procedimientos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento para revestir partículas sólidas.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para revestir partículas sólidas que comprende las etapas de

a) poner en contacto un gas con una composición fluida que comprende i) de 0,01 a 30 por ciento en peso de un polímero y ii) de 99,99 a 70 por ciento de un diluyente líquido, basado en el peso total del polímero i) y el diluyente líquido ii), y opcionalmente hasta 50 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición fluida, de uno o más aditivos que proporcionan robustez o estética a las partículas sólidas revestidas; y

60 b) poner en contacto la espuma producida con las partículas sólidas y agitar las partículas para proporcionar un revestimiento en las partículas sólidas, en donde las partículas sólidas comprenden un fármaco, o la composición fluida comprende un fármaco, o las partículas sólidas y la composición fluida comprenden un fármaco; y en donde el diluyente líquido es un alcohol monofuncional, alcano, alcano halogenado, éter, éster, un aceite de parafina, un aceite animal, un aceite vegetal, o agua.

**Breve descripción del dibujo**

65 La Figura 1 ilustra un dispositivo generador de espuma para producir espuma en la etapa a) del procedimiento de la presente invención.

**Descripción detallada de la invención**

Como material de partida para la etapa a) del procedimiento de la presente invención, se prepara una composición fluida que comprende i) un polímero, ii) un diluyente líquido y opcionalmente iii) uno o más aditivos que proporcionan robustez o estética al artículo acabado. La composición fluida puede comprender uno o más polímeros distintos. Se puede emplear una amplia variedad de polímeros. Se prefieren los polímeros hidrófilos. Entre los ejemplos de polímeros de aparición natural se incluyen: goma arábica, goma xantana, goma karaya, goma tragacanto, goma ghatti, goma guar, gomas exudadas, gomas de algas, gomas de semillas, gomas microbianas, carragenina, dextrano, gelatina, alginatos, pectinas, almidones, polisacáridos tales como éteres o ésteres de celulosa, derivados de almidón, derivados de guar o derivados de xantana. Se describen con más detalle derivados de almidón, de guar o de xantana en el documento de la patente europea EP 0 504 870 B, página 3, líneas 25 a 56 y página 4, líneas 1 a 30. Son derivados de almidón útiles, por ejemplo, éteres de almidón, tal como hidroxipropilalmidón o carboximetilalmidón. Son derivados útiles de guar, por ejemplo, carboximetilguar, hidroxipropilguar, carboximetilhidroxipropilguar o guar cationizado. Los hidroxipropilguares preferidos y la producción de los mismos se describen en el documento de la patente de EE.UU. N° 4.645.812, columnas 4-6.

Otros ejemplos de polímeros útiles son homo- o copolímeros de etilenimina, un ácido insaturado, tal como el ácido acrílico o una sal suya, una amida insaturada, tal como una acrilamida, un polímero vinílico, tal como un alcohol vinílico, un éster vinílico, tal como acetato de vinilo, vinilpirrolidona, viniloxazolidona, vinilmetil-oxazolidona, ácido etilensulfónico, vinilamina, vinilpiridina, un alquilglicol, un óxido de polialquileno, tal como un óxido de polietileno o un oxietilenaquíler.

Los polímeros preferidos son ésteres de celulosa o éteres de celulosa. Los ésteres de celulosa preferidos son carboxi-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-celulosas, tales como carboximetilcelulosas, o carboxi-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-hidroxi-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-celulosas, tales como carboximetilhidroxietilcelulosas. Preferiblemente, los éteres de celulosa son alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-celulosas, tales como metilcelulosas; alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-hidroxi-alquil-C<sub>1-3</sub>-celulosas, tales como hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas o etilhidroxietilcelulosas; hidroxi-alquil-C<sub>1-3</sub>-celulosas, tales como hidroxietilcelulosas o hidroxipropilcelulosas; hidroxi-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-celulosas mixtas, tales como hidroxietilhidroxipropilcelulosas; o alcoxi-hidroxietil-hidroxipropilcelulosas, siendo el grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada y conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, la composición fluida comprende un éter de celulosa soluble en agua, tal como metilcelulosa con un grado de sustitución molar metílica DS<sub>metoxilo</sub> de 0,5 a 3,0, preferiblemente de 1 a 2,5, o una hidroxipropilmetilcelulosa con un DS<sub>metoxilo</sub> de 0,5 a 3,0, preferiblemente de 1 a 2,5 y un MS<sub>hidroxipropoxilo</sub> de 0,05 a 2,0, preferiblemente de 0,1 a 1,5. La viscosidad del éter de celulosa es generalmente de 1 a 100.000 mPa·s, preferiblemente de 3 a 10.000 mPa·s, más preferiblemente de 3 a 5.000 mPa·s, y lo más preferiblemente de 5 a 200 mPa·s medida como una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C usando un viscosímetro Ubbelohde.

Preferiblemente, los polímeros i) son no reticulados. Preferiblemente, el polímero i) forma una película coherente, autosoportada, si el polímero i) está en su fase no diluida.

El polímero i) tiene generalmente un peso molecular medio ponderal de al menos 10.000, preferiblemente al menos 12.000, más preferiblemente al menos 15.000, lo más preferiblemente al menos 18.000. El límite superior preferido para el peso molecular medio ponderal depende en gran medida del tipo de polímero. De manera general, el peso molecular medio ponderal del polímero i) es de hasta 5.000.000, preferiblemente hasta 500.000, más preferiblemente hasta 100.000.

El término "diluyente líquido" quiere decir un diluyente que es líquido a presión normal y 25°C. El diluyente líquido es preferiblemente un compuesto monomérico o un compuesto oligomérico con un peso molecular de hasta 500, preferiblemente hasta 300. Son líquidos orgánicos útiles los alcoholes, preferiblemente los alcoholes monofuncionales, tal como el etanol; alquenos, alcanos, alquenos halogenados, alcanos halogenados, éteres, ésteres o aceites, tales como aceites de parafina, aceites animales o vegetales. Lo más preferiblemente, el diluyente líquido es agua.

La composición fluida usada en la etapa a) de la presente invención comprende generalmente de 0,01 a 30 por ciento, preferiblemente de 0,1 a 20 por ciento, más preferiblemente de 0,5 a 15 por ciento, y lo más preferiblemente de 1 a 5 por ciento del polímero i) y de 99,99 a 70 por ciento, preferiblemente de 99,9 a 80 por ciento, más preferiblemente de 99,5 a 85 por ciento, y lo más preferiblemente de 99 a 95 por ciento del diluyente líquido ii), basado en el peso total del polímero i) y el diluyente líquido ii).

De manera general, los polímeros i) se escogen de manera que tengan propiedades tensioactivas. Los polímeros mencionados anteriormente, especialmente los éteres de celulosa solubles en agua, son útiles como tensioactivos en una composición fluida de base acuosa utilizada en la etapa a) del procedimiento de la presente invención. En algunos casos puede ser útil incluir un tensioactivo distinto al polímero i) en la composición fluida. Sin embargo, en muchos casos la composición fluida preferiblemente no comprende una cantidad sustancial de un tensioactivo distinto al polímero i). Esto significa que la composición fluida preferiblemente no contiene un tensioactivo distinto del polímero i) en una cantidad suficiente como para provocar la formación de espuma cuando se pone en contacto con un gas. Más preferiblemente, la composición fluida no comprende ninguna cantidad de tensioactivo distinto al polímero i). Lo más preferiblemente, la composición fluida no comprende un tensioactivo no iónico, catiónico, aniónico o anfótero conocido, como por ejemplo los que se enumeran en la patente de EE.UU. N° 5.026.735, columna 6, líneas 47 a 68 y columna 7, líneas 1 a 22.

## ES 2 289 130 T3

La composición fluida puede contener uno o más componentes sólidos o líquidos adicionales, tales como fármacos o uno o más aditivos que proporcionan robustez o estética al artículo acabado, tales como cargas, pigmentos, aromas o plastificantes. Si están presentes, su cantidad total es, generalmente, de 75 por ciento como máximo, preferiblemente de 50 por ciento como máximo, más preferiblemente de 25 por ciento como máximo, basado en el peso total de la composición fluida. Si la composición fluida comprende un agente de reticulación, su cantidad preferiblemente no es mayor que 3 por ciento, más preferiblemente no mayor que 1,5 por ciento y, lo más preferiblemente, no mayor que 0,5 por ciento en peso, basado en el peso del polímero i). Lo más preferible es que la composición fluida esté libre de agentes de reticulación.

Una espuma de dos fases puede estar compuesta de una fase acuosa y una fase gaseosa o de una fase líquida no acuosa y una fase gaseosa. Una espuma de tres fases puede comprender, además de las fases acuosa y gaseosa, sólidos insolubles o líquidos inmiscibles. Tales espumas trifásicas pueden contener también sólidos disueltos en la fase líquida inmisible o acuosa o en ambas fases líquidas. Las espumas de cuatro fases pueden comprender, además de las fases acuosa y gaseosa, líquidos inmiscibles y sólidos insolubles. En todas las espumas, cualquier fase líquida inmisible puede estar presente como una emulsión aceite en agua o agua en aceite o como una simple dispersión.

La composición fluida se pone en contacto con un gas, tal como oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono o, preferiblemente, aire, para producir una espuma. Preferiblemente, se produce una espuma de aire con base acuosa. El término “espuma de aire” se utiliza en su sentido aceptado en la industria para significar una espuma hecha mezclando físicamente aire en un fluido y, en consecuencia, el término es diferente de una espuma química o de dióxido de carbono o una espuma soplada con halocarburos. La espuma se puede producir de la manera conocida, ocluyendo o dispersando mecánica o físicamente el gas en la composición fluida, por ejemplo, bombeando la composición fluida a un equipo productor de espuma por aspiración de aire. El gas y la composición fluida se ponen en contacto generalmente en cantidades tales que producen una espuma con una tasa de expansión de 50 a 10.000 por ciento, preferiblemente de 80 a 2.000 por ciento, más preferiblemente de 100 a 1.500 por ciento. La tasa de expansión se define a continuación.

$$\text{Tasa de expansión (\%)} = [(\text{volumen de la espuma} - \text{volumen del fluido}) / \text{volumen del fluido}] \times 100.$$

La tasa de expansión se mide a 25°C y a presión atmosférica.

La espuma producida comprende una fase discontinua gaseosa, preferiblemente una fase de aire, y una fase fluida continua, preferiblemente una fase acuosa, que comprende al menos el polímero y el líquido absorbido. Generalmente, la lámina o película fluida de las burbujas de gas es viscosa, debido a la presencia del polímero. En el caso de que la película fluida comprenda un polímero hidrófilo tal como un éter de celulosa, se retiene agua en la lamela de las burbujas de gas. Se evita, disminuye o minimiza el drenaje del líquido de las lamelas; tal espuma se denomina en la técnica “espuma que no drena”. La espuma producida en la etapa a) tiene generalmente un diámetro de burbujas medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2.000 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 1.000 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros. Es de entender que las medidas del diámetro de la espuma no son, generalmente, muy precisas, dadas las propiedades dinámicas de la espuma. Se ha encontrado que se pueden alcanzar calidades de espumas sorprendentemente altas, especialmente si el polímero i) en las composiciones fluidas utilizadas para producir la espuma es un éter de celulosa. La calidad de la espuma, FQ, se da en tanto por ciento a presión atmosférica y 25°C, y se define como sigue:

$$\text{FQ (\%)} = [\text{volumen de gas} / (\text{volumen de gas} + \text{volumen de fluido}) \times 100].$$

La calidad de la espuma se puede medir midiendo el volumen de espuma que se produce a partir de un volumen dado de fluido a presión atmosférica y 25°C. En la etapa a) del procedimiento de la presente invención se producen, de manera general, espumas con una calidad de espuma de 52 a 99,9 por ciento, preferiblemente de 65 a 99,9 por ciento, más preferiblemente de 85 a 99 por ciento. Tales calidades de espuma tan altas son sorprendentes en espumas “que no drenan”.

La espuma tiene preferiblemente una densidad de espuma medida de hasta 0,1 g/cm<sup>3</sup>.

En la etapa b) del procedimiento de la presente invención, la espuma producida en la etapa a) se pone en contacto con las partículas sólidas y las partículas son agitadas para proporcionar un revestimiento sobre las partículas sólidas. Las partículas sólidas tienen preferiblemente un diámetro medio de 0,01 a 100 mm, más preferiblemente de 0,1 a 30 mm, lo más preferiblemente de 1 a 25 mm. El procedimiento de la presente invención es particularmente útil para revestir partículas sólidas que contienen un fármaco, lo que significa formas farmacéuticas sólidas, preferiblemente comprimidos, gránulos, pelets, comprimidos oblongos, cápsulas, pastillas para chupar, supositorios, pesarios y formas de dosificación implantables. Las partículas sólidas pueden comprender ingredientes conocidos, tales como excipientes farmacéuticos, por ejemplo lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, azúcares, minerales, polvo de celulosa, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, aromatizantes o combinaciones de los mismos.

La relación de pesos entre la espuma y las partículas sólidas es generalmente de 1:20 a 1:0,002, preferiblemente de 1:10 a 1:0,01, más preferiblemente de 1:5 a 1:0,1. Estas relaciones pueden ser variadas por los expertos en la

## ES 2 289 130 T3

técnica, según el tamaño medio de partícula de los sólidos. Preferiblemente, la espuma y las partículas sólidas se ponen en contacto en relaciones tales que la cantidad del polímero i) mencionado anteriormente es de 0,01 a 20, más preferiblemente de 0,05 a 15, lo más preferiblemente de 0,075 a 10 por ciento, basado en el peso de las partículas sólidas.

5 Las partículas sólidas son agitadas, tal como volteadas, inmersas en la espuma o movidas de otro modo en la etapa de revestimiento b). La agitación de las partículas se puede iniciar antes, durante o después del contacto de las partículas con la espuma. Sin embargo, la agitación de las partículas se inicia preferiblemente antes de que la espuma se añada a las partículas, y se continúa durante la adición de la espuma. Más preferiblemente, en la etapa b) se añade la espuma a las partículas sólidas continuamente agitadas.

10 La etapa b) se puede llevar a cabo en un dispositivo de revestimiento conocido, por ejemplo en un tambor giratorio, una cuba de revestimiento perforada de purga lateral, una columna Wurster insertada en un dispositivo de lecho fluido, un mezclador de bajo cizallamiento o un dispositivo de revestimiento continuo de cualquier configuración. Preferiblemente, la espuma se añade de manera continua o semicontinua a las partículas sólidas agitadas. La espuma se puede añadir a las partículas sólidas por medio de un simple tubo, el extremo del cual se coloca junto a o dentro de la masa de partículas sólidas.

15 Según el procedimiento de la presente invención, se consigue un revestimiento sorprendentemente liso, de grosor constante, sobre las partículas sólidas. Usualmente hasta 5 capas, en la mayoría de los casos sólo hasta 3 capas, típicamente incluso 1 a 2 capas son suficientes para proporcionar un revestimiento liso, brillante, de grosor constante y buen brillo. Además, para aplicar la espuma a las partículas sólidas se puede usar un equipo sencillo, tal como un simple tubo. No se necesitan los dispositivos de atomización caros, complejos y de mantenimiento intensivo que se emplean comúnmente para pulverizar finas gotitas de líquidos sobre partículas sólidas.

20 Además, se ha encontrado que el procedimiento de la presente invención es particularmente útil para partículas sólidas que son sensibles a la tensión mecánica, tal como el volteo u otros movimientos en el aparato revestidor. La espuma tiene un efecto de acolchamiento para las partículas sólidas durante la etapa de revestimiento b) y, por consiguiente, ayuda a disminuir el daño de las partículas sólidas durante la etapa de revestimiento.

25 Además, el procedimiento de la presente invención es muy versátil y no está limitado por tantos parámetros de proceso como los procedimientos de revestimiento que usan la tecnología de pulverización o atomización de la técnica anterior. Por ejemplo, el procedimiento de la presente invención es útil para aplicar revestimientos no acuosos y acuosos/no acuosos, tales como aromas, aceites o colorantes a las partículas sólidas. Además, no hay limitación para la viscosidad del revestimiento aplicado. En contraste con la tecnología de pulverización conocida, se pueden aplicar revestimientos altamente viscosos a las partículas sólidas según el procedimiento de la presente invención. Además, en el procedimiento de la presente invención, pueden estar comprendidas incluso partículas sólidas finas en la composición de revestimiento espumada, y se puede aplicar a las partículas a ser revestidas sin el riesgo de taponar las toberas de pulverización. Además, el procedimiento de la presente invención es útil para revestir de manera uniforme una variedad más grande de formas de partícula que con la tecnología de pulverización o atomización de la técnica anterior. Además, mediante la aplicación de composiciones espumadas que comprenden mezclas de agentes colorantes inmiscibles se puede conseguir un revestimiento multicolor.

30 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como limitadores del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todas las partes y los porcentajes son en peso. Las sustituciones alquílicas e hidroxialquílicas de los éteres de celulosa indicados en los ejemplos que vienen a continuación se han medido y calculado según la norma ASTM D3876. Las viscosidades aparentes indicadas en los ejemplos que vienen a continuación se han medido y normalizado a una disolución acuosa al 2 por ciento en peso usando un viscosímetro Ubbelohde a 20°C.

### 50 Ejemplo 1

#### A) *Producción de los comprimidos a ser revestidos*

55 Se producen comprimidos placebo a partir de 20 por ciento en peso de una celulosa microcristalina, que está disponible comercialmente en FMC Corporation bajo la marca registrada Avicel PH 102, 79,5 por ciento en peso de lactosa de flujo rápido ("fast flow"), disponible comercialmente en DMV International Pharma y Foremost Farms USA bajo la denominación FFL-316, y 0,5 por ciento en peso de estearato de magnesio. La composición se comprime en comprimidos cóncavos estándar de un diámetro de 13 mm (0,5 pulgadas).

#### 60 B) *Producción de la espuma*

Se prepara una dispersión acuosa de 5 por ciento en peso de una composición en polvo en 95 por ciento en peso de agua. La composición en polvo comprende una hidroxipropilmetilcelulosa y está disponible comercialmente bajo la marca registrada Opadry Yellow (06K12172), fabricada por Colorcon (West Point, PA, EE.UU.). Se prepara una espuma a partir de la disolución acuosa como se ilustra en la Figura 1.

## ES 2 289 130 T3

El aire fluye por un tubo 31 equipado con válvulas de bola 1, 2 y 5, con manorreductores de presión 3 y 9, con una válvula de seguridad 4, un controlador de flujo másico 6, un manómetro 7 y una válvula de retención 8. La disolución acuosa se hace pasar desde un recipiente a presión 10, que está equipado con una válvula de seguridad 12, una válvula de aguja 11, un tubo de entrada de aire 34 y un sifón invertido 33, a través de un tubo 32. El tubo 32 está equipado con una válvula de bola 13, una válvula de aguja 14, un caudalímetro de mecanismo oval 15, un manómetro 16 y una válvula de retención 17 y con una línea de alimentación de agua 28, una válvula de bola 29 y una válvula de retención 30. Las corrientes de aire y de fluido se encuentran en una pieza 18 en forma de T que comprende una abertura para entrada de aire 19, una abertura para entrada de fluido 20 y una abertura para salida de la espuma 21. La corriente de aire se dispersa en la corriente de agua mediante los filtros en serie 22 y 24 y, adicionalmente, en el tubo de relleno 23 en el cual se produce la espuma y sale del aparato de producción de espuma a través del tubo 26 o del 27 dependiendo de la posición de la válvula de tres vías 25. Los filtros en serie empleados para preparar las espumas en los ejemplos tienen un tamaño de poro de 90 micrómetros, pero generalmente, para espumas sencillas, son útiles filtros en línea con tamaños de poro de 0,5 a 90 micrómetros, más preferiblemente de 15 a 90 micrómetros. Para espumas que contienen sólidos o emulsiones, los filtros en serie se sustituyen, preferiblemente, por elementos de tamiz cuya única función es mantener las bolitas de vidrio en el tubo 23. Dichos elementos de tamiz tienen preferiblemente un tamaño de poro nominal de aproximadamente 440 micrómetros. Los filtros en serie 22 y 24 están conectados mediante un tubo 23. El tubo de acero inoxidable 23 del aparato de producción de espuma utilizado en los ejemplos tiene aproximadamente 25 cm de largo, con un diámetro exterior de 12,8 cm y está relleno de bolitas de vidrio de 3 mm de diámetro. Se describen con detalle otros generadores de espuma de tubo relleno en "A mechanical foam-generator for use in laboratories", de J. F. Fry y R. J. French, J. Appl. Chem., 1, 425-429 (1951). El funcionamiento del aparato generador de espuma es conocido por las personas conocedoras de esta técnica.

En el Ejemplo 1, se ajusta la presión del aire que entra a aproximadamente 4,22 kg/cm<sup>2</sup>, bien regulando el suministro o bien mediante los manorreductores 3 y 9. En el Ejemplo 1, se fija el caudal del fluido en 0,23 l/min, según se ve en el caudalímetro de mecanismo oval 15. Se puede realizar cualquier cambio en la calidad de la espuma ajustando los caudales de aire y/o de fluido, asegurando al mismo tiempo que la presión permanezca por debajo de 4,22 kg/cm<sup>2</sup>, que es el valor de consigna para las válvulas de seguridad 4 y 12.

### C) *Revestimiento de los comprimidos*

La espuma producida en la etapa B) se aplica a los comprimidos producidos en la etapa A) en un Hi-Coater (Vector Corporation, Marian, IA, EE.UU.). La espuma se aplica a los comprimidos mientras se voltean hasta que se consigue un revestimiento uniforme. Se consigue un revestimiento brillante, uniforme, una ganancia de peso de aproximadamente 1 por ciento.

### Ejemplo 2

Se producen comprimidos placebo como en el Ejemplo 1, etapa A). Se prepara una dispersión acuosa de 5 por ciento en peso de una composición en polvo en 95 por ciento en peso de agua. La composición en polvo comprende una hidroxipropil- metilcelulosa y está disponible comercialmente bajo la marca registrada Opadry Pink (YS-1-1232) fabricada por Colorcon (West Point, PA, EE.UU.). A partir de la disolución acuosa se prepara una espuma y se aplica a los comprimidos como en el Ejemplo 1, etapas B) y C). Se consigue un revestimiento brillante, uniforme, con una ganancia de peso de aproximadamente 0,75 por ciento.

# ES 2 289 130 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para revestir partículas sólidas, que comprende las etapas de:

5 a) producir una espuma poniendo en contacto un gas con una composición fluida que comprende

i) de 0,01 a 30 por ciento en peso de un polímero,

10 ii) de 99,99 a 70 por ciento de un diluyente líquido, basado en el peso total del polímero i) y el diluyente líquido ii), y opcionalmente

hasta 50 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición fluida, de uno o más aditivos que proporcionan robustez o estética a las partículas sólidas revestidas; y

15 b) poner en contacto la espuma producida con partículas sólidas y agitar las partículas para proporcionar un revestimiento en las partículas sólidas;

20 en donde las partículas sólidas comprenden un fármaco o la composición fluida comprende un fármaco, o las partículas sólidas y la composición fluida comprenden un fármaco; y

en donde el diluyente líquido es un alcohol monofuncional, alqueno, alcano, alqueno halogenado, alcano halogenado, éter, éster, un aceite de parafina, un aceite animal, un aceite vegetal o agua.

25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que están presentes en la composición fluida uno o más aditivos que proporcionan robustez o estética a las partículas sólidas revestidas, en una cantidad de hasta 25 por ciento en peso basado en el peso total de la composición fluida.

30 3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que dichos uno o más aditivos están presentes en la composición fluida e incluyen cargas, pigmentos, aromas o plastificantes.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que no están presentes en la composición fluida aditivos que proporcionan robustez o estética a las partículas sólidas revestidas.

35 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las partículas sólidas tienen un diámetro medio de 1 a 25 mm.

40 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se revisten comprimidos, gránulos, pelets, comprimidos oblongos, cápsulas, pastillas para chupar, supositorios, pesarios o formas de dosificación implantables.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición fluida comprende de 0,1 a 20 por ciento en peso del polímero i) y de 99,9 a 80 por ciento del diluyente líquido ii), basado en el peso total del polímero i) y el diluyente líquido ii).

45 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polímero i) es un éter de celulosa o un éster de celulosa.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el polímero i) es un éter de celulosa soluble en agua.

50 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición fluida y la espuma no comprenden un tensioactivo distinto al polímero i).

55 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la espuma es una espuma de aire con base de agua.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la agitación de las partículas en la etapa b) se inicia antes que la espuma se añada a las partículas, y se continúa durante la adición de la espuma.

60 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que en la etapa b) la espuma se añada a partículas sólidas agitadas de manera continua.

