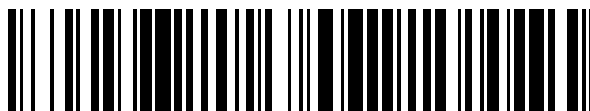


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 808**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2010 PCT/US2010/046811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11025881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10749574 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2470165**

54 Título: **Composición para revestimiento de película a partir de compuestos en polvo sólido**

30 Prioridad:

**28.08.2009 US 237720 P**

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

**01.06.2018**

73 Titular/es:

**HERCULES LLC (100.0%)  
500 Hercules Road  
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**DURIG, THOMAS y  
TEWARI, DIVYA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 670 808 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**

Composición para revestimiento de película a partir de compuestos en polvo sólido

**5 Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con una composición para revestimiento de película usada para el revestimiento con película de tabletas farmacéuticas, suplementos nutricionales, formas de golosinas y similares. La composición para revestimiento de película incluye un formador de película hidrosoluble, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidones, almidones modificados y similares, uno o más compuestos hidrofóbicos en forma de polvo sólido, tales como cera natural ya sea de origen vegetal o animal o cera sintética. Eventualmente, la composición para revestimiento de película puede incluir plastificantes, pigmentos y/o ayudas de flujo.

**15 Antecedentes de la invención**

Son tres características de las formulaciones farmacéuticas: físicas, tales como el tamaño, la dureza, la friabilidad, la desintegración y la disolución; químicas, tales como el contenido y la estabilidad del fármaco, y sensoriales, tales como el aspecto, el olor y el sabor. Las tres características son todas ellas igualmente importantes con respecto a la aceptación, la preferencia y el cumplimiento por parte del paciente. Por ejemplo, un olor desagradable en una formulación reduce la aceptación, la preferencia y el cumplimiento del paciente. El revestimiento con película es una técnica muy conocida. Las formas sólidas de dosificación farmacéuticas, tales como tabletas, gránulos, bolitas, etc., están revestidas con película para proteger estas formas sólidas de dosificación de la oxidación debida a permeación del oxígeno atmosférico, de la humedad, del calor, de la luz, etc., así como para enmascarar el olor de las preparaciones farmacéuticas.

Muchas preparaciones nutracéuticas y algunas preparaciones farmacéuticas se asocian con un olor y un sabor desagradables y son susceptibles de cambios inducidos por la humedad o el oxígeno. Son ejemplos de dichas preparaciones nutracéuticas el extracto de raíz de valeriana, el ajo y muchas preparaciones multivitamínicas, etc. Los enfoques convencionales para enmascarar los olores de los productos farmacéuticos utilizan la tecnología de revestimiento de azúcar. El revestimiento de azúcar requiere una batea de revestimiento no perforada, largos tiempos de procesado y personal experimentado para obtener productos de calidad aceptable, es decir, enmascaramiento de olores. Este procedimiento de revestimiento produce tabletas que tienen casi el doble del peso del núcleo de partida. Debido a los problemas asociados a la tecnología del revestimiento de azúcar, el revestimiento con película ha adquirido importancia. Existen otros diversos métodos para enmascarar olores. Un modo consiste en añadir sabores a la formulación para cambiar el gusto. El objetivo es hacer que la formulación sea más aceptable y aumentar el cumplimiento del régimen de dosificación por parte del consumidor.

Es importante la protección de la forma de dosificación frente a la humedad medioambiental cuando el fármaco sufre efectos adversos por su presencia. Un enfoque común utilizado para limitar la degradación es envasar las formas de dosificación sensibles a la humedad, tales como tabletas, cápsulas, etc., usando un envasado especializado. En sitios donde el clima es muy húmedo, el envasado especial no proporciona una protección completa frente a la humedad. Otra forma de reducir la necesidad de envasado especial es revestir las formas sólidas de dosificación con materiales que reducen la captación de humedad. Además, estos revestimientos no deben afectar a los tiempos de desintegración. Son ejemplos de fármacos sensibles a la humedad la ranitidina, el temazepam, la mayoría de las vitaminas y numerosos productos de herbolario. Los ejemplos de cambios inducidos por la humedad pueden ir desde la degradación del fármaco por hidrólisis o cambios en el aspecto de la forma de dosificación durante su almacenamiento hasta cambios en los tiempos de desintegración y de disolución de la forma de dosificación. Se aplican así revestimientos de barrera frente a la humedad para aumentar o eliminar la necesidad de envasado especial. Éstos protegen a la forma de dosificación frente a su degradación.

Con objeto de conseguir un revestimiento de barrera frente a la humedad, normalmente se combinan sustancias hidrofóbicas o lipofílicas con polímeros y pigmentos formadores de una película hidrosoluble o hidroinsoluble. Las sustancias hidrofóbicas o lipofílicas pueden ser un polímero, donde los polímeros generalmente empleados con este fin son goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), etilcelulosa (EC) y similares. Sin embargo, cuando se reviste con estos polímeros, típicamente se requiere el uso de solventes orgánicos, lo que también requiere el gasto añadido de un equipo de aire acondicionado, normas antiexplosión y similares para manipular de manera segura dichos materiales. Otro inconveniente del uso de estos polímeros es la prolongada desintegración de la forma de dosificación en el organismo cuando se ingieren debido a la reducida solubilidad acuosa de los revestimientos hechos con polímeros que dependen de solventes orgánicos para procesar estos materiales en revestimientos.

Las Patentes Estadounidenses N° 6495163 y N° 5885617 desvelan cada una una composición de revestimiento de película de barrera frente a la humedad consistente en alcohol polivinílico (PVA), lecitina de soja, ayuda de flujo,

5 colorante y agente suspensor. Estos revestimientos usan grados de PVA de viscosidad media que se disuelven fácilmente en agua fría y aún mantienen propiedades de barrera frente a la humedad. Sin embargo, es bien sabido que el PVA es extremadamente pegajoso y la aplicación de revestimientos basados en PVA requiere velocidades de pulverización más lentas, presiones de atomización más altas y temperaturas de lecho más altas durante un proceso de revestimiento de película. Esto resulta ser un inconveniente para el fabricante de las formas de dosificación, ya que duplica el tiempo de revestimiento para una forma sólida de dosificación y, por lo tanto, aumenta el coste global del procedimiento empleado para producir formas sólidas de dosificación revestidas. Además, los revestimientos que utilizan PVA no enmascaran los olores desagradables producidos por los principios activos.

10 La Patente Estadounidense N° 4341653 desvela una composición de revestimiento protectora consistente en una sal metálica de ácido graso superior, un ácido graso superior y una cera en una solución acuosa de una base de película hidrosoluble y un agente tensoactivo. Sin embargo, este revestimiento fue producido como una emulsión que tiene una etapa de homogeneización adicional. Además, los revestimientos mostrados en esta patente están diseñados para retrasar el tiempo de disolución con objeto de enmascarar el sabor del principio activo además de proporcionar una barrera frente a la humedad.

15 JP2006188490A muestra una composición de revestimiento de película con mejor adhesividad y excelentes propiedades de revestimiento que enmascara el olor y proporciona una barrera de oxígeno. Este revestimiento tiene un alcohol polivinílico y talco y no proporciona una barrera frente a la humedad.

20 La Patente Estadounidense N° 5077053 enseña el uso de zeína como barrera frente a la humedad para composiciones comestibles libres de azúcares. En esta composición, se requiere un revestimiento de dos capas. La primera capa es una capa de zeína y la segunda capa es una capa libre de azúcares.

25 La Patente Estadounidense N° 6667059B2 enseña un revestimiento de barrera para olores de múltiples capas, particularmente para uso en tabletas de raíz de valeriana. En esta composición, las dos primeras capas están compuestas por hidroxialquicelulosa, seguidas de una tercera capa de metacrilato. Además de tardar en producirlo, este revestimiento no es aceptable para usos nutraceuticos, ya que los metacrilatos no son aceptables para uso alimentario.

30 US 6.410.054 se relaciona con composiciones farmacéuticas orales útiles como bloqueantes de los receptores de aldosterona.

35 WO 2004/098713 desvela un método de tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

WO 2006/125132 desvela formulaciones de fluoroquinolones adecuadas para aerosolización.

40 WO 2006/082500 desvela una forma de dosificación que incluye un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterilo en una forma mejorada en cuanto a solubilidad.

WO 2009/064429 desvela formulaciones para uso como revestimientos entéricos consistentes en una mezcla seca de ingredientes de grado alimentario que puede dispersarse fácilmente en agua.

45 EP 1.477.161 se relaciona con un método de revestimiento sin solventes en donde se revisten una partícula o partículas centrales con un agente de revestimiento entérico y una composición plastificante que tiene un fármaco escasamente soluble disuelto en un plastificante.

50 Los inconvenientes asociados a los enfoques de revestimiento antes mencionados son que los revestimientos o bien son difíciles de aplicar o lleva tiempo aplicarlos, lo que hace que el procedimiento sea menos efectivo en cuanto a coste, o bien aumentan el tiempo de desintegración de la forma sólida de dosificación revestida al ser ingerida.

55 Resumiendo, se necesita un revestimiento de barrera multifuncional que proporcione barrera frente a la humedad, el olor y el sabor para diversas preparaciones sólidas nutraceuticas y farmacéuticas. También se necesita un revestimiento de barrera multifuncional que sea fácil de producir a partir de un polvo y fácil de aplicar a la forma sólida de dosificación.

### Breve descripción de la invención

60 La presente invención se relaciona con una formulación en forma de polvo útil para producir una dispersión pulverizable útil en el revestimiento de formas sólidas de dosificación. La formulación en forma de polvo consiste en un formador de película hidrosoluble y un compuesto hidrofóbico en polvo sólido en una cantidad del 5 al 50% en peso de la formulación total en forma de polvo, que incluye un polvo micronizado de cera,

- donde la cera deriva de una fuente vegetal o de una fuente animal o es una cera no natural, y
- donde el compuesto hidrofóbico en polvo sólido tiene un punto de fusión de 55-90°C y un tamaño de partícula,  $dv_{90}$ , de 10  $\mu\text{m}$ -400  $\mu\text{m}$ , donde se mide la distribución del tamaño de partícula basada en el volumen por difracción de luz láser;

y eventualmente un plastificante. La formulación en forma de polvo útil para producir un revestimiento por dispersión pulverizable puede dispersarse fácilmente en agua, sin necesidad de mezcladores de alta cizalladura, tales como homogeneizadores y similares, para producir revestimientos sobre diversos sustratos.

La presente invención también se relaciona con un procedimiento para producir una forma sólida de dosificación que tiene un revestimiento y con el producto nutracéutico o farmacéutico revestido con película resultante, donde se pulveriza el revestimiento de dispersión pulverizable antes descrito como dispersión pulverizable sobre un principio activo nutracéutico o farmacéutico en una forma sólida de dosificación para producir un revestimiento de película sobre el principio activo nutracéutico o farmacéutico en una forma sólida de dosificación.

### Descripción detallada de la invención

Se ha visto que el uso de uno o más compuestos hidrofóbicos en polvo sólido, entre los que se incluye cera micronizada, con un formador de película hidrosoluble y agua, da como resultado un notable aumento en las propiedades de barrera del revestimiento de película resultante. Preferiblemente, el revestimiento de película también incluye pigmentos y plastificantes.

El formador de película hidrosoluble puede ser cualquier polímero hidrosoluble, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, alcohol polivinílico, copovidona, ácido algínico, almidón y derivados de almidón, almidón modificado, guar y derivados de guar. La cantidad de formador de película hidrosoluble presente en la formulación en forma de polvo útil para producir un revestimiento de dispersión pulverizable varía entre aproximadamente un 5 y un 85% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente un 10 y un 75% en peso, aún más preferiblemente entre aproximadamente un 30 y un 70% en peso, de la formulación total en forma de polvo.

El compuesto hidrofóbico en polvo sólido puede ser preferiblemente una sal metálica de ácido graso superior. Estas sales metálicas incluirían derivados de sodio, calcio, magnesio, zinc y aluminio en forma de polvo fino. La sal metálica preferida de ácido graso superior es el estearato de magnesio. El compuesto hidrofóbico en polvo sólido puede ser preferiblemente un alcohol graso superior, tal como laurílico, miristílico, cetílico, estearílico y similares, y con un punto de fusión de aproximadamente 50-70°C y un tamaño de partícula,  $dv_{90}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ -400  $\mu\text{m}$ .

El compuesto hidrofóbico en polvo sólido consiste en un polvo micronizado de cera, derivada de una fuente vegetal, tal como preferiblemente candelilla o carnauba, o de una fuente animal, tal como preferiblemente abejas o ballena, o ceras no naturales, tales como preferiblemente microcristalina, parafina y similares, con un punto de fusión de aproximadamente 55 a 90°C y un tamaño de partícula,  $dv_{90}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , donde la distribución del tamaño de partícula basada en el volumen es medida por difracción de luz láser. La cera más preferida es la cera de abejas que ha sido producida en forma de polvo micronizado usando molienda criogénica.

La cantidad de compuesto hidrofóbico en polvo sólido presente en la formulación en forma de polvo útil para producir un revestimiento de dispersión pulverizable varía entre aproximadamente un 5 y un 50% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente un 10 y un 40% en peso, aún más preferiblemente entre aproximadamente un 15 y un 30% en peso, de la formulación total en forma de polvo.

El revestimiento de película puede también contener un plastificante, tal como triacetina, glicerina, aceite mineral, monoglicérido acetilado, triglicéridos de cadena media, polisorbato y similares. Los triglicéridos de cadena media son ésteres de ácidos grasos de cadena larga (de 6 a 12 carbonos) de glicerol.

El revestimiento de película puede también contener eventualmente un colorante, tal como un pigmento. El colorante puede ser cualquier color, pigmento, opacificante o tinte aprobado para alimentos. Puede ser laca de aluminio, óxido de hierro, dióxido de titanio o colores naturales.

Se prepara una composición de polvo seco para formar un revestimiento de película de barrera, tal como para la humedad, el oxígeno, el olor y el gusto, para tabletas farmacéuticas y similares, que consiste en una o más bases formadoras de película hidrosolubles, compuestos hidrofóbicos en polvo sólido que incluyen un polvo micronizado de cera, preferiblemente con sales metálicas de ácidos grasos superiores y alcohol graso superior y eventualmente en combinación con uno o más de los siguientes componentes, tales como plastificantes, pigmentos y ayudas de flujo.

El polvo puede también incluir otros componentes, tales como edulcorantes y saborizantes naturales o artificiales.

Para los fines de esta solicitud, el término "micronizado" significará un material en forma sólida que tiene un tamaño de partícula,  $dv_{90}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ -400  $\mu\text{m}$ .

Un método de preparación de la composición de polvo seco de la invención consiste en las etapas de mezclar uno o más formadores de película hidrosolubles, un compuesto hidrofóbico en polvo sólido que incluye un polvo micronizado de cera, preferiblemente con una sal metálica de ácidos grasos superiores, alcohol graso superior y eventualmente plastificante, colorante y ayudas de flujo, hasta producir una mezcla de polvo homogénea. Una ventaja de la composición de polvo seco es que es fácilmente dispersable en agua y fácil de usar en aproximadamente 45 minutos tras añadirla a agua y agitar.

La invención también se dirige a una dispersión de revestimiento líquida para formar un revestimiento de película de barrera que incluye uno o más polímeros hidrosolubles, un compuesto hidrofóbico en polvo sólido que incluye un polvo micronizado de cera, preferiblemente con una sal metálica de ácido graso superior, alcohol graso superior y eventualmente plastificante y/o colorante.

El método de preparación de la dispersión de revestimiento líquida de la invención consiste en dispersar la composición de polvo seco, o los ingredientes individuales de la composición de polvo seco por separado, en agua, ya sea a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada, v.g., por debajo del punto de fusión de los compuestos hidrofóbicos en polvo sólido, y en agitar hasta producir una dispersión homogénea.

Se midió la permeabilidad a la humedad de los productos con y sin el revestimiento de película de barrera gravimétricamente tras exposición a un 75% de humedad relativa (HR) a 25°C durante un período de 24 horas.

La captación de humedad a las 24 horas de las tabletas de sulfato de cobre no revestidas era del 7% y la captación de humedad de las tabletas revestidas era del 1%-3,5% dependiendo de la formulación de revestimiento.

Se determinaron las viscosidades de las dispersiones usando un viscosímetro Brookfield LTV con un eje #2 y a 30 rpm, a menos que se indique algo diferente. Las viscosidades de las dispersiones de la invención varían entre 100 cps y 400 cps en base a su composición.

Se presentan los ejemplos para ilustrar la invención, siendo las partes y los porcentajes en peso, a menos que se indique algo diferente.

**Ejemplos**

**Procedimiento criogénico para moler cera de abejas**

Se trituraron 500 lbs de cera de abejas blanca, NF (Formulario Nacional, se usó un grado USP/NF de cera de abejas) en un sistema de molienda criogénica. Se realizaron cinco pruebas cambiando diferentes parámetros de producción que podrían afectar al tamaño de partícula de la cera de abejas, tales como las velocidades (rpm), las temperaturas y el hueco del molino (espacio entre el montaje del rotor y el anillo de desgaste interno). No había tamices en el molino y se consiguió el tamaño de partícula sin cribar. Los detalles de las pruebas son los siguientes:

Tabla 1: Parámetros del procedimiento usados para la molienda

Parámetros del procedimiento	Prueba # 1	Prueba # 2	Prueba # 3	Prueba # 4	Prueba # 5
RPM del molino	6000	6000	4000	5000	5000
Hueco del molino	0,025"	0,030"	0,030"	0,052"	0,052"
Temp. del molino	-100°F (-73,3°C)	-100°F (-73,3°C)	-100°F (-73,3°C)	-100°F (-73,3°C)	0°F (-17,8°C)
Temp. de la hélice crio.	-275°F (-170,6°C)	-275°F (-170,6°C)	-275°F (-170,6°C)	-275°F (-170,6°C)	-100°F (-73,3°C)
RPM de la hélice crio.	40	40	40	40	40
RPM de la hélice de alimentación	13	13	13	13	13

La distribución del tamaño de partícula así obtenida es la siguiente:

Pruebas de distribución del tamaño de partícula

Método de distribución del tamaño de partícula

- 5 Se midió la distribución del tamaño de partícula basada en el volumen por difracción de luz láser usando un aparato Helos-Sympatec. Se presentan los datos como distribuciones acumulativas basadas en el volumen.

Muestra #	X 10 (µm)	X 16 (µm)	X 50 (µm) Mediana	X 90 (µm)	X 99 (µm)	Diámetro medio (µm)
1	9,70	12,48	38,03	358,02	471,57	121,12
2	8,39	10,80	30,43	330,68	515,53	108,94
3	8,50	10,84	25,61	74,59	203,37	37,31
4	7,32	9,40	21,21	56	107,73	27,44
5	10,48	13,11	28,83	72,18	150,04	36,78

**Ejemplo 1:**

10

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel®ELF HPC, de Hercules Incorporated)	46%
Alcohol estearílico	10%
Dióxido de titanio	38%
Talco	5%
Polisorbato	1%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

Se mezclaron los componentes antes enumerados en una mezcladora de alta cizalladura hasta producir una mezcla de polvo seco homogénea. Se añadió la mezcla de polvo seco homogénea al vórtice de agua bien agitada y se mezcló durante 45 minutos hasta producir una dispersión de la mezcla de polvo en agua.

- 15 Se pulverizó entonces la dispersión sobre tabletas usando una batea de revestimiento perforada de 15" (381 mm). Se continuó pulverizando hasta conseguir el aumento de peso deseado de las tabletas.

- 20 Para todos los ejemplos, se aplicaron revestimientos a muestras de tabletas higroscópicas (400 mg) que contenían un 5% de croscarmelosa como agente de mecha higroscópica, un 10% de sulfato de cobre como higroscópico, formador de hidratos, activo como modelo e indicador colorimétrico de humedad y c.s. de celulosa microcristalina, y se comprimieron en una prensa Manesty® Beta en condiciones similares.

- 25 Las condiciones de revestimiento son las siguientes:

Equipo de revestimiento por pulverización:

Batea	Batea de revestimiento O'Hara de 15"
Pistolas de pulverización	Schlick

- 30 Condiciones de revestimiento por pulverización:

Tamaño del lote (kg)	2,0
Velocidad de pulverización (g/ml)	20
Presión de aire de atomización (psi)	30
Presión de aire del patrón (psi)	30
Distancia de la pistola al lecho (")	6
Temperatura del aire (°C)	
Entrada	60-65°C
Salida	45-50°C
Velocidad de la batea (rpm)	16

- 35 Se obtuvo una mezcla de revestimiento seco mezclando todo el polvo de la mezcladora de alta cizalladura durante tres minutos, seguido de adición de polisorbato y mezcla durante tres minutos más para formar una mezcla de revestimiento seco. Se recogió una cantidad de la mezcla de revestimiento seco preparada anteriormente y se añadió al vórtice de agua bien agitada y se mezcló durante 45 minutos para preparar una dispersión con un nivel de carga de sólidos del 14-20%. Se revistieron las muestras de tabletas higroscópicas en una batea de revestimiento O'Hara de 15" usando las condiciones dadas anteriormente.

Se realizó la medición de la permeabilidad a la humedad del producto revestido y no revestido gravimétricamente

tras exposición a una humedad relativa (HR) del 75% a 25°C.

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían un buen aspecto y una superficie lisa.

**5 Ejemplo comparativo 1:**

En lugar de producir una dispersión de la mezcla de polvo en agua, este ejemplo comparativo funde el compuesto hidrofóbico en polvo sólido y la cera de abejas y luego usa una etapa de homogeneización intensiva en cuanto a energía para producir una emulsión más que una dispersión del compuesto hidrofóbico en polvo sólido.

10 Se calentaron 10 partes de una solución acuosa al 7,2% (p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Benecel® HPMC, de Hercules Incorporated) hasta 70°C en un baño de agua. Se fundieron 3 partes en peso de cera de abejas blanca, NF, calentando en un baño de agua y se vertió la cera de abejas blanca fundida, manteniendo su temperatura a aproximadamente 70°C, en la solución de HPMC con agitación vigorosa usando un homogeneizador Silverson L4RT. Se enfrió la emulsión de HPMC que contenía la cera de abejas fundida hasta la temperatura ambiente y se observó que tenía un aspecto cremoso. Se mezclaron 13 partes en peso de la emulsión de HPMC/cera de abejas fundida así obtenida con 87 partes en peso de solución de HPMC para preparar una solución de revestimiento. El tiempo necesario para producir esta solución de revestimiento superaba las tres (3) horas.

20 Solución total de HPMC: 4000 g.  
Para preparar una solución al 7,2% p/p, se añadieron 288 g de HPMC E6 (Benecel® HPMC, de Hercules Incorporated) al vórtice de 3712 g de agua bien agitada.  
Cantidad de cera de abejas utilizada: 120 g.  
Composición final: HPMC 7% (p/p).  
25 Cera de abejas: 3% (p/p).  
Agua: 90% (p/p).

La solución resultante tenía una viscosidad de 130 cps.

30 Se usaron 1200 g de solución de revestimiento antes preparada para revestir muestras de tabletas higroscópicas hasta un aumento de peso del 4%.

**Ejemplo 2:**

35 Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1, excepto por utilizar una combinación de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como formador de película hidrosoluble.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® ELF HPC, de Hercules Incorporated)	31%
Alcohol estearílico	10%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	15%
Dióxido de titanio	38%
Talco	5%
Polisorbato	1%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían un buen aspecto y superficie lisa.

**40 Ejemplo 3:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1, excepto por utilizar estearato de magnesio como compuesto hidrofóbico en polvo sólido.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® ELF HPC, de Hercules Incorporated)	46%
Estearato de magnesio	10%
Dióxido de titanio	38%
Talco	5%
Polisorbato	1%
Total	100%

45 Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 4:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1, excepto por utilizar una combinación de alcohol estearílico y cera de abejas como compuesto hidrofóbico en polvo sólido.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® ELF HPC, de Hercules Incorporated)	41%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	5%
Alcohol estearílico	10%
Dióxido de titanio	32%
Cera de abejas (obtenida de Koster Keunen)	6%
Talco	5%
Polisorbato	1%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 5:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1, excepto por utilizar una cera de abejas como compuesto hidrofóbico en polvo sólido.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® ELF HPC, de Hercules Incorporated)	39%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	5%
Dióxido de titanio	30%
Talco	5%
Cera de abejas	20%
Polisorbato	1%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 6:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® ELF HPC, de Hercules Incorporated)	39%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	5%
Dióxido de titanio	35%
Talco	5%
Cera de abejas	15%
Polisorbato	1%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 7:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 1, excepto por utilizar cera de abejas como compuesto hidrofóbico en polvo sólido y por utilizar triacetina como plastificante.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	36%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	5%
Triacetina (obtenida de Univar)	10%
Dióxido de titanio	30%
Talco	4%
Cera de abejas	15%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 8:**

- 5 Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 7, excepto por utilizar una mayor cantidad de la cera de abejas como compuesto hidrofóbico en polvo sólido y por utilizar triacetina como plastificante.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	32%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	4%
Triacetina (obtenida de Univar)	10%
Dióxido de titanio	30%
Talco	4%
Cera de abejas	20%
Total	100%

- 10 Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 9:**

- 15 Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 7, excepto por no añadir talco a la composición.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	32%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	4%
Triacetina (obtenida de Univar)	10%
Dióxido de titanio	34%
Cera de abejas	20%
Total	100%

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

- 20 **Ejemplo 10:**

Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 9.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	32%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	4%
Glicerina	9%
Triglicéridos de cadena media	3%
Dióxido de titanio	34%
Cera de abejas	20%
Total	100%

- 25 Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**Ejemplo 11:**

- 30 Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 9, excepto por añadir los colores Amarillo FD&C #6 y Amarillo D&C a la composición.

## ES 2 670 808 T3

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	28,6%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	3,6%
Triacetina	10%
Dióxido de titanio	30%
Cera de abejas	20%
Amarillo FD&C # 6	0,2%
Amarillo D&C # 10	7,6%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

### **Ejemplo 12:**

- 5 Se usó el mismo procedimiento para producir tabletas revestidas que el utilizado en el Ejemplo 9, excepto por no añadir dióxido de titanio a la composición.

Componentes	Porcentajes en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E6 HPMC, de Hercules Incorporated)	62,2%
Hidroxipropilmetilcelulosa (Benecel® E15 HPMC, de Hercules Incorporated)	7,8%
Triacetina	10%
Cera de abejas	20%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

- 10 Las tabletas revestidas así obtenidas tenían buen aspecto y superficie lisa.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación en forma de polvo consistente en:
- 5           i. un formador de película hidrosoluble y  
          ii. un compuesto hidrofóbico en polvo sólido en una cantidad del 5 al 50% en peso de la formulación total en forma de polvo, que incluye un polvo micronizado de cera,
- 10           - donde la cera deriva de una fuente vegetal o de una fuente animal o es una cera no natural, y  
          - donde el compuesto hidrofóbico en polvo sólido tiene un punto de fusión de 55-90°C y un tamaño de partícula,  $d_{v90}$ , de 10  $\mu\text{m}$ -400  $\mu\text{m}$ , donde la distribución del tamaño de partícula basada en el volumen es medida por difracción de luz láser.
- 15           2. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 1, donde el formador de película hidrosoluble es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, alcohol polivinílico, copovidona, ácido algínico, almidón y derivados de almidón, almidón modificado, guar y derivados de guar.
- 20           3. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 2, donde el formador de película hidrosoluble consiste en hidroxipropilcelulosa.
4. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 2, donde el formador de película hidrosoluble consiste en hidroxipropilmetilcelulosa.
- 25           5. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 1, donde el compuesto hidrofóbico en polvo sólido consiste en un polvo micronizado de cera, donde la cera deriva de una fuente animal, seleccionada entre el grupo consistente en abejas y ballena.
- 30           6. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 5, donde la cera es cera de abejas.
7. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 1, donde la formulación en forma de polvo incluye además un plastificante.
- 35           8. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 7, donde el plastificante es seleccionado entre el grupo consistente en triacetina, glicerina, aceite mineral, monoglicérido acetilado, triglicéridos de cadena media y polisorbato.
9. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 1, que además incluye un colorante, donde el colorante puede ser cualquier color, pigmento, opacificante o tinte aprobado para alimentos.
- 40           10. La formulación en forma de polvo de la reivindicación 9, donde el colorante consiste en un pigmento seleccionado entre el grupo consistente en laca de aluminio, óxido de hierro y dióxido de titanio.