

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No 94-76 Of 305 P.O.

Tel. (571) 6162051 61

Fax (5

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion 00008901 00000004

Folios: 2

Fecha (REC): 2003-09-19 16:07:21

Tramite 002 PATENTES B 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

As 2394/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E

S

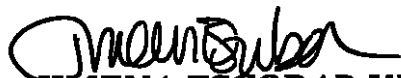
D

Ref Expediente No 00-088 901
Solicitud de Patente a nombre de
Biochemie Gesellschaft m b H

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No 94-76 Of 305, obrando como apoderada de la sociedad Biochemie Gesellschaft m b H, domiciliada en Kundl, Austria, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable

Adjunto al presente memorial el recibo No 03 - 52,297 de julio 25, 2003, por la suma de \$335 000 oo, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C C 39 779 452 de usaquén

T P 68 228

Cod 5376

JEU/ra

2394

77
80

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00000901 00000004 Folios: 2
Fecha (AMD) 2003-09-19 16:07:21
Tramite 002 PATENTES 3 - REGISTRO/ 536 PETICION
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 32,297
FECHA JULIO 25 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4061888	24/07/2003	3,106,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	03 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
			TOTAL : \$ 335,000 00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00- 88901

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL

TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003

NOTA. Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI

NO **X**

8279

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D C ,

Doctora
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N° **3708**

REFERENCIA	Radicación	00 88901
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	014

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 88901, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica

Documentos estudiados

Descripción folios 3-16
Ejemplos folios 16-26
Capítulo reivindicatorio estudiado folios 27-29
Se reivindica prioridad, presentada en Austria el 23 11 99, bajo el numero 1988/99

Objeto de la invención

- Según las reivindicaciones 1 a 10 de la presente solicitud, se refiere a un procedimiento para recubrir núcleos de tabletas, caracterizado porque el recubrimiento se aplica mediante el rociado sobre los núcleos de tableta de una solución o suspensión de azúcares, derivados de azúcar, alcoholes de azúcar y sus derivados, almidones, productos de almidón, derivados de almidón o hidrolizados de almidón

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/30

Claridad de la solicitud

El art 30 de la decisión 486 establece que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

Los términos "azúcar", "almidón", "agentes de división", "pigmentos", "colorantes", "edulcorantes", "sabonzantes", "humectantes", "conservadores", "lubricantes(abrillantadores)" y "antiespumantes" utilizados en el capítulo reivindicativo abarcan un gran número de compuestos que cumplen con esta propiedad, e incluso puede contener compuestos que no se encuentran sustentados en la descripción

La reivindicación 6 está redactada de manera tan general que puede abarcar todas las tabletas recubiertas del estado de la técnica, se recomienda que se redacte de tal manera que sea dependiente del proceso de recubrimiento reivindicado

Las reivindicaciones 5-10 reivindican básicamente la misma materia de las reivindicaciones 1-4

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 5 y 7-9, que trata de " el uso ", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente

Determinación del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 23 11 99-, relacionados con la materia de la presente solicitud

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	DD 273000	"Procedimiento de fabricación de recubrimientos de formas medicamentosas"	01 11 89
2	US 4865851	"Recubrimiento"	12 09 89
3		"Farmacotécnia teórica y práctica"	30 11 82

Evaluación de los requisitos de patentabilidad

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

81

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La publicación DD 273000 se relaciona con recubrimientos para formas sólidas que comprenden hidrolizado de almidón y PEG

La patente US 4865851 revela formas sólidas de cefuroxima que tiene un recubrimiento de lípidos o en combinación con maltodextrina, así como su método de fabricación

El libro de texto "Farmacotécnica teórica y práctica" enseña los métodos de recubrimiento, su objetivo como enmascarador de sabor, así como soluciones de azúcar, celulosa y PEG como componentes del recubrimiento

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones sólidas orales con recubrimientos de azúcares y almidones para enmascarar el sabor, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados revelan composiciones recubiertas similares que cumplen con el mismo objetivo

Una persona versada en la materia con las enseñanzas de los documentos citados llegaría a las composiciones que se pretenden proteger

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	DD 273000	1-4	Nivel Inventivo
2	US 4865851	1-4	Nivel Inventivo
3	"Farmacotécnica teórica y práctica"	1-4	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


Álex Carmonza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 MAR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 0438	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

82 85

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



(12) Wirtschaftspatent

Erfüllt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(18) DD (11) 273 000 A1

4(51) A 61 K 9/38

AMT FÜR ERFINDUNGS UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WPA 61 K / 316 808 7

(22) 20.06.68

(44) 01.11.69

(71) Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 4010, DD

(72) Hennig Dietmar Dr. Wenzel Udo, Prof. Dr. Dipl. Pharm. Menk, Reinhard Dr. Rüdiger Frank-Ulrich, Dr. Dipl. Chem. Schubert, Eberhard Dipl. Pharm. Häußler, Olof, Dipl. Pharm. Krätz, Herbert, Dipl.-Chem. DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Überzügen auf Arzneiformen

(56) Arzneiform Stärkehydrolyseprodukt, Filmüberzug, Überzugemischung Weichmacher Polyethylenglykol, Polyol, Polyalkohol

(57) Wasserlösliche Überzüge auf Arzneiformen werden aus einer wässrigen gegebenenfalls pigmentierten Lösung eines Stärkehydrolyseproduktes hergestellt. Darüber hinaus enthält die Lösung gleichzeitig sowohl Weichmacher als auch Polyethylenglykol. Als Weichmacher eignen sich Polyole und Polyalkohole. Die Verwendung dieser Überzugemischung dient zur Herstellung von Filmüberzügen auf zerfallenden und auf nicht zerfallenden Arzneiformen.

ISSN 0433-8461

5 Seiten

Verwendung dieser Cellulosederivate, daß der Gesamtfeststoffgehalt der Überzugsrezepturen in der Regel weit unter 10% liegt und dadurch der Prozeß durch das Verdunsten des hohen Wasseranteiles ökonomisch ungünstiger wird. Die Herstellung von Amylosefilmen ist aus den Patentschriften DE 2 103 820 und DE 2 137 787 bekannt. Können einerseits solche Filme nur aus mit Amylose angereicherter Stärke hergestellt werden, was zu einer merklichen Verteuerung des Endproduktes führt, anweist sich andererseits die Herstellung der Amyloselösung durch Dispergierung des weichgemachten Amylosegemisches durch Erhitzen bei 120 bis 170°C als kompliziert. Außerdem ist ein kontinuierlicher Sprühstrang dieser Lösungen nicht möglich. Weiterhin ist der Einsatz eines Polysaccharids und eines Mastmittels als temperativer Schutzmittel auf Gegenständen aus der Patentschrift DE 3 223 443 bekannt. Durch Zusatz von Weichmachungs- und Hydrophobierungsmitteln wird die Auflösung des Schutzüberzuges so stark zurückgedrängt, daß er für unseren Anwendungszweck nicht einsetzbar ist. Freie Filme werden aus wässrigen Lösungen von Monoalkylammonophosphat mit oder ohne Zusatz von Weichmacher bereits bei Zimmertemperatur erhalten (DE 2 428 133). Diese Rezepturen eignen sich jedoch auf Grund hoher Viskosität während der Trocknungsphase nicht zum Aufbringen auf Arzneiformen. Schließlich ist aus der Patentschrift US 4 842 804 bekannt, daß wässrige Überzugsrezepturen bestehend aus Mastodextrin, Weichmacher, Antiklebe Mittel, einem weiteren Filmbildner und färbegabenden Bestandteilen zur Erzielung eines Schutzüberzuges eingesetzt werden. Mastodextrine sind niedrig verzuckerte Stärken mit einem Dextroseäquivalent bis zu 20. Diese abgetrockneten Stärken erweisen sich als sehr schlechte Filmbildner, so daß der Zusatz eines weiteren Filmbildners sich zur Erzielung eines geschlossenen Überzuges als notwendig erweist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen, das im Vergleich zur Zuckerreglerung einen geringeren Zeit- und Arbeitsaufwand erfordert. Dieser Überzug kann zur Abdeckung eines bitteren Geschmacks oder unangenehmen Geruchs, zum wirksamen Schutz gegen Umwelteinflüsse wie Licht und zur Erhöhung der mechanischen Stabilität und Abriebfestigkeit von Arzneiformen eingesetzt werden. Dabei soll das Verfahren technologisch einfach und gut reproduzierbar sein und unter Nutzung verfügbarer, physiologisch indifferenten Hilfsstoffe durchgeführt werden. Gegenüber bekannten wasserlöslichen Überzugsrezepturen, die bereits zur Filmbildnerung eingesetzt werden, sind die Verarbeitungseigenschaften zu verbessern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes Material für einen Schutzbezug ausfindig zu machen, sowie durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe ein Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen zu finden. Erfindungsgemäß erhält man leichtere den Anforderungen der Pharmakopöen entsprechende Arzneiformen, wenn man eine wässrige Lösung eines Stärkehdrolyseproduktes die gleichzeitig Polyethylenglykol und einen bzw. eine Mischung hydrophiler Weichmacher enthält, in bekannten Anlagen zur Filmbildnerung verarbeitet. Solche Anlagen können konventionelle Dragierbessel, Spezialbessel oder entsprechende luftdurchströmte Apparaturen sein.

Die Auftragsmengen belaufen sich auf 3 bis 30%, vorzugsweise aber auf 5 bis 15% bezogen auf die Masse der eingesetzten unlackierten Arzneiform. Die so erhaltenen lackierten Arzneiformen weisen einen gleichmäßigen Überzug auf. Bei zerfallenden Tabletten tritt gegenüber den unlackierten Tabletten je nach Schichtdicke und Rezeptur nur eine geringe Verlängerung der Zerfallszeit ein. Bei nicht zerfallenden Tabletten, wie sie als Gerüst- oder Matrixformulierungen zur Retardierung breite Anwendung finden, wird durch den erfindungsgemäßen Überzug die initiale Freisetzung des Arzneistoffes nicht erniedrigt. Die Menge des Stärkehdrolyseproduktes für eine wässrige Lackierung beträgt 5 bis 30%, vorzugsweise jedoch 10 bis 20% bezogen auf 100% Lacklösung.

Um sowohl Filmbildung und Abblättern des Überzuges als auch Kleben bei der Verarbeitung zu verhindern, zeigte es sich, daß durch den erfindungsgemäßen gleichzeitigen Zusatz von Weichmacher und Polyethylenglykol zur wässrigen Lösung des Stärkehdrolyseproduktes eine einwandfreie Lackierung sichergestellt werden kann.

Als Weichmacher eignen sich besonders Polyole und Polyalkohole wie z. B. Glycerol, Propylenglykol, Ethylenglykol, Sorbitol und Polyvinylalkohol. Die Menge dieser Weichmacher beträgt 2 bis 20%, vorzugsweise jedoch 4 bis 10% bezogen auf 100% Lacklösung.

Als Polyethylenglykole sind solche mit einer relativen Molekülmasse von 1500 bis 20 000 geeignet, ganz besonders jedoch Polyethylenglykol 6000 und Polyethylenglykol 8000. Ihre Konzentration beträgt 0,5 bis 10% bezogen auf 100% Lacklösung. Zusätzlich wurde gefunden, daß Zusätze von TiO₂, Titandioxyd, Calciumcarbonat, Bokusäure und/oder Kaolin in einer Menge von 0,5 bis 15% bezogen auf 100% Lacklösung die Lackierung weiter verbessern. Die Korngröße der eingesetzten Feststoffe sollte dabei vorzugsweise unter 10 µm liegen.

Will man die Arzneiform einfärben, so können zusätzlich lebensmittelfachlich zugelassene Farbstoffe und Pigmente in die wässrige, erfindungsgemäße Überzugslösung eingebracht werden. Die benötigte Farbstoffmenge richtet sich nach der gewünschten Farbtintensität und muß in Beziehung zur eingesetzten Menge an Weißpigment gebracht werden. Selbstverständlich kann die erfindungsgemäße Lacklösung auch anematisiert werden und es können zusätzlich Sättigungsmittel eingebracht werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

United States Patent [19]

James et al.

[11] Patent Number- 4,865,851

[45] Date of Patent: Sep. 12, 1989

[54] PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING CEFUROXIME AXETIL

[75] Inventors: Michael B. James, Bishop's
Stortford; Leonard G. Elliott, Low
Middtown, both of England

[73] Assignee: Glaxo Group Limited, London,
England

[21] Appl. No. 193,784

[22] Filed: May 13, 1988

[30] Foreign Application Priority Data

May 14, 1987 [GB] United Kingdom 8711432

Feb. 9, 1988 [GB] United Kingdom 8802926

[51] Int. Cl.⁴ A61K 9/16

[52] U.S. Cl. 424/494; 424/495; 424/497

[58] Field of Search 424/494, 495, 497

[36] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,921,883 1/1960 Ross et al. 424/494 X

3,526,817 12/1973 Nakajima et al. 424/494 X
3,960,757 6/1976 Morishita et al. 424/494 X
4,302,440 11/1981 Jelen et al. 424/480 X
4,331,342 8/1985 Buddenbaum et al. 424/494 X
4,609,542 9/1986 Paoletti et al. 424/494 X
4,713,345 12/1987 Ando et al. 424/494 X
4,764,375 8/1988 Paradine 424/494 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2181052A 4/1987 United Kingdom

Primary Examiner—Thermon E. Page

Attorney, Agent, or Firm—Bacon & Thomas

[57] ABSTRACT

Cefuroxime axetil in particulate form is coated with an integral coating of a lipid or mixture of lipids which serves to mask the bitter taste of cefuroxime axetil but disperses or dissolves on contact with gastrointestinal fluid. The resulting particles may be incorporated into pharmaceutical compositions for oral administration, for instance aqueous suspensions.

33 Claims, No Drawings

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPREISING CEFUROXIME AXETIL

This invention is concerned with pharmaceutical compositions containing the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime, which has the approved name 'cefuroxime axetil'.

Cefuroxime, as disclosed in British Patent Specification No. 1453049, is a valuable broad spectrum antibiotic characterized by high activity against a wide range of gram-positive and gram-negative microorganisms, this property being enhanced by the very high stability of the compound to β -lactamases produced by a range of gram-negative microorganisms. Cefuroxime and its salts are particularly of value as injectable antibiotics since they are poorly absorbed from the gastro-intestinal tract.

We have found that esterification of the carboxyl group of cefuroxime as a 1-acetoxyethyl ester to give cefuroxime axetil improves the effectiveness on oral administration as disclosed in British Patent Specification No. 1571683. The presence of the 1-acetoxyethyl esterifying group results in significant absorption of the compound from the gastro-intestinal tract, whereupon the esterifying group is hydrolysed by enzymes present in, for example, serum and body tissues to yield the antibiotically active acid. It is particularly advantageous to employ cefuroxime axetil in an amorphous form as disclosed in British Patent Specification No. 2127401.

Cefuroxime axetil has therefore extended the valuable therapeutic potential of cefuroxime by making available a form of the antibiotic which may be administered orally rather than by injection only.

A convenient means of presenting antibiotics for oral administration is in the form of granules which may be administered as a solution or suspension or taken with a draught of water. Solutions or suspensions of granules as, for example, a syrup are particularly convenient for oral administration of antibiotics to children. However, cefuroxime axetil has an extremely bitter taste which is long lasting and which cannot be adequately masked by the addition of sweeteners and flavours to conventional granule presentations.

Another problem arises from the tendency of cefuroxime axetil, both in crystalline form and the amorphous form mentioned above, to form a gelatinous mass when contacted with aqueous media. This gelling effect is temperature dependent but does occur at temperatures of about 37° C., i.e. at the physiological temperatures at which the disintegration of an orally administered granule would take place. Where there is a relatively slow dispersion of cefuroxime axetil into the surrounding aqueous medium following ingestion, there is the risk that cefuroxime axetil present in the composition may gel. Such gel formation would lead to poor dissolution of the cefuroxime axetil and hence poor absorption from the gastrointestinal tract, i.e. low bioavailability. In the case of granule formulations the use of particles of small diameter and high surface area is desirable to avoid such gelling.

In the formulation of cefuroxime axetil into granules it is important to avoid release of the drug into any liquid suspension which is used or, indeed, into the mouth. Such problems may be minimized by formulating the cefuroxime axetil as lipid coated particles the coat of which has limited permeability to water. Any holes in the coating would mean that the bitter taste was

not effectively masked and it is important therefore that the coating is integral.

We have thus found that the extremely bitter taste of cefuroxime axetil may be overcome by the application to cefuroxime axetil particles of integral lipid coatings which are substantially insoluble in water but which are readily dispersed or dissolved in gastro-intestinal fluid. The formulated coated particles, while not releasing the bitter cefuroxime axetil in the wet environment of the mouth, break down upon contact with gastro-intestinal fluid, thus allowing rapid dispersion and dissolution in the gastro-intestinal tract.

British Patent Specification No. 2081092 discusses the use of wax (i.e. lipid) coatings for the purpose of masking the bitterness of medicinal substances. It is however explained at page 1, line 4, to page 2, line 3, that the use of wax coatings results in poor dissolution of the medicinal substances in the alimentary canal as exemplified by compositions described in British Patent Specification No. 1323161 which contains penicillin coated with lipid containing hydrogenated castor oil; it is proposed in British Patent Specification No. 2081092 to overcome this problem by mixing the waxes used with water-swellable materials. This would clearly not be appropriate for cefuroxime axetil granules which when made up into aqueous suspensions must retain their taste masking properties on storage for up to 14 days. If a coating containing water-swellable materials were to be used, then inevitably the taste masking effect of the coating would be lost on storage in aqueous media for this period of time.

Lipid coatings have hitherto also been used to give free flowing powders (see for instance U.S. Pat. No. 3,247,065) and in the preparation of sustained release medicaments which may be formulated as tablets or capsules (see for instance U.S. Pat. No. 3,146,167). These products have however in general been of much larger particle size than would be acceptable for incorporation into an aqueous suspension for oral administration. Moreover in view of (i) the past use of lipid coatings to provide sustained release medicaments, (ii) the problem of low bioavailability of the medicinal substance where wax coatings are used as described in British Patent Specification No. 2081092 and (iii) the known tendency for cefuroxime axetil to gel with consequent poor absorption from the gastro-intestinal tract, it is particularly surprising that cefuroxime axetil particles provided with integral lipid coatings do allow rapid dispersion and dissolution in the gastro-intestinal tract and thus do enable acceptable levels of bioavailability to be achieved.

According to one aspect of the invention therefore we provide a composition comprising cefuroxime axetil in particulate form, the particles being provided with integral coatings of a lipid or a mixture of lipids which are insoluble in water and which serve to mask the bitter taste of cefuroxime axetil upon oral administration but which disperse or dissolve on contact with gastro-intestinal fluid.

In order to provide taste-masked particles of cefuroxime axetil suitable for oral administration the melting point of the lipid used should be sufficiently high to prevent melting of the coated particles in the mouth, thereby leading to release of the bitter tasting active ingredient, but not so high that the cefuroxime axetil active ingredient itself melts and/or becomes chemically degraded during the coating process. Thus the lipid or mixture of lipids for use in the present invention

will conveniently have a melting point of from 30° to 80° C. and preferably from 40° to 70° C. Where the composition according to the invention contains amorphous cefuroxime axetil, the melting point of the lipid or mixture of lipids is still more preferably from 45° to 60° C.

Suitable lipids include fatty acids or monohydric alcohols thereof, fixed oils, fats, waxes, sterols, phospholipids and glycolipids. The lipid may, for example, be a high molecular weight (C_{10-30}) straight chain saturated or unsaturated aliphatic acid, such as stearic acid or palmitic acid; a triglyceride for example a glyceryl ester of a high molecular weight (C_{10-30}) aliphatic acid, such as glyceryl trilaurate or glyceryl trioleate; a partially hydrogenated vegetable oil such as cottonseed oil or soyabean oil; a wax for example beeswax or carnauba wax; a high molecular weight (C_{10-30}) straight chain aliphatic alcohol such as stearyl alcohol or octyl alcohol; or a mixture thereof. Mixtures of high molecular weight fatty acids such as mixtures of stearic and palmitic acids, mixtures of high molecular weight straight chain aliphatic alcohols, such as octostearyl alcohol, mixtures of partially hydrogenated cottonseed and soyabean oils and mixtures of high molecular weight aliphatic acids and glyceryl esters such as a mixture of stearic acid and glyceryl trilaurate may, for example, be used. A particularly preferred lipid providing good bioavailability and having physical properties particularly compatible with cefuroxime axetil is stearic acid in admixture with palmitic acid in a ratio in the range 3:7 to 7:3 by weight, more preferably about 1:1 by weight.

The composition of the invention may contain cefuroxime axetil in crystalline form or more preferably in amorphous form, for example as described in British Patent Specification No. 2127401.

If desired, the cefuroxime axetil may be first undercoated with a substance with coating properties. This undercoating may serve to protect the cefuroxime axetil where it may be chemically sensitive to the lipid with which it is coated.

The substance with coating properties used for the undercoating is preferably water-soluble and is preferably a film-forming agent. Film-forming agents which are useful include polysaccharides such as maltodextrin, alkylcelluloses such as methyl or ethyl cellulose, hydroxyalkylcelluloses (e.g. hydroxypropylcellulose or hydroxypropylmethylcelluloses), polyvinylpyrrolidone and polymers based on methacrylic acid. These may be applied from aqueous or non-aqueous systems as appropriate. Maltodextrin is particularly preferred. Undercoated particles in which the cefuroxime axetil is present at a concentration of 10 to 30% by weight, for example about 20% by weight may conveniently be used for coating by the lipid.

The lipid coated particles according to the invention will preferably contain from 5 to 90%, more preferably from 5 to 50% and still more preferably from 5 to 10 to 30% by weight of cefuroxime axetil. Where the cefuroxime axetil is first undercoated the lipid coated particles most preferably contain from 5 to 15% by weight of cefuroxime axetil; where no undercoating is employed the lipid coated particles most preferably contain from 10 to 30% by weight of cefuroxime axetil.

In general, particles provided with an integral lipid coating to mask the bitter taste of the cefuroxime axetil can have a diameter of less than 250 microns. Coated particles with diameters in the range of from 1 to 250

microns are thus preferred. The size of the coated particles is an important factor with respect to the bioavailability of the cefuroxime axetil and the acceptability of such products for oral administration, average particle sizes in excess of about 250 microns mean diameter by volume giving an undesirable gritty taste. Pharmaceutical products according to the invention will thus generally take the form of coated particles having a mean diameter by volume of less than 100 microns, e.g. in the range of 20 to 100 microns or more especially 30 to 60 microns. It is convenient to apply the integral lipid coatings to particles which prior to coating have a mean diameter by volume of less than 80 microns, e.g. in the range of 5 to 50 microns. For example, amorphous cefuroxime axetil can be prepared in the form of hollow microspheres having a mean diameter by volume in the range of 5 to 50 microns by a spray-drying method as described in British Patent Specification No. 2127401.

The coated particles of the invention may conveniently be prepared by atomising a dispersion of particulate cefuroxime axetil in a molten lipid and cooling the coated particles thereby obtained and such a process constitutes a further feature of the invention. The dispersion may be prepared by adding particulate cefuroxime axetil to the molten lipid or mixture of lipids or alternatively mixing the ingredients of the dispersion together in the solid state and then melting the lipid or mixture of lipids.

The particulate cefuroxime axetil can be dispersed in the molten lipid using conventional techniques, for example, using a high shear mixer. Generally, the temperature of the molten lipid will be 10° to 20° C. above its melting point.

A particularly preferred dispersion for preparing lipid coated particles of cefuroxime axetil is a dispersion of cefuroxime axetil in a mixture of stearic acid and palmitic acid in a ratio in the range 3:7 to 7:3 by weight, preferably in the ratio of about 1:1 by weight. The amount of cefuroxime axetil in the dispersions for preparing lipid-coated particles according to the invention is calculated to provide the desired amount of cefuroxime axetil in the coated particle as discussed above. The molten dispersion is atomised to give particles of lipid-coated cefuroxime axetil on cooling. Techniques which may be used include the use of conventional atomisers such as rotary atomiser, pressure nozzles, pneumatic nozzles and sonic nozzles.

The use of a pneumatic nozzle and in particular a two-fluid internal or external mixing pneumatic nozzle atomiser fitted in a standard spray drying/chilling apparatus is particularly convenient. A suitable internal mixing two fluid nozzle is as for example described in British Patent Specification No. 1412133.

In the atomisation process using an internal mixing two-fluid nozzle atomiser, which atomisation process constitutes a preferred feature of the invention, the molten lipid dispersion of cefuroxime axetil will generally be supplied to the atomiser head at a temperature in the range of 60° to 80° C., preferably 65° to 75° C., the precise temperature depending on the particular lipid material to be used. The atomising gas supplied to the nozzle may be air or an inert gas such as dry nitrogen. The temperature of the gas will generally be within the range 80° to 90° C., preferably 70° to 85° C. with the precise temperature dependent upon the particular lipid material being used. We have found that in the coating process, the temperature at which the molten dispersion is maintained is preferably in the range of 10° to 20° C.

n=number of samples measured.

Example 4

A dry mix of cefuroxime axetil (124 g) and Stearic Acid powder BPC (676 g) was heated to 66° C. with stirring to melt the lipid and form a suspension. The molten lipid/cefuroxime axetil dispersion was transferred to a spray cooling chamber at a rate of about 400 ml/minute by applying pressure to the melt vessel. This was then atomized using an internal mixing two fluid nozzle (as described in Example 2), with air at a temperature of 71° C. and a pressure of 380 kPa (55 psi). The product was cooled in a stream of air fed into the spray chamber and the solidified material collected by gravity. Median particle diameter by volume (Coulter counter) 51 µm. Cefuroxime axetil content 15.4%.

Example 5

A dispersion for lipid-coating was prepared by melting the lipid, raising the temperature of the molten lipid to a temperature of 15° C. above its melting point and adding the appropriate amount of cefuroxime axetil with mixing using a high shear mixer.

The molten lipid/cefuroxime axetil dispersion was pumped into a conventional spray drier/chiller apparatus with a spray chamber height of 1.82 m at a rate of approximately 300 ml/minute and atomized using an external mixing two fluid nozzle (as described in Example 1) at an atomizing pressure in the range of 275 to 414 kPa (40 to 60 psi). The product was chilled using a stream of air fed into the spray chamber at 7°-11° C. The solid product was collected in a cyclone separator.

The following mixtures of cefuroxime axetil and various lipids were spray chilled to give taste-masked lipid-coated particles of cefuroxime axetil. The diameters of the particles obtained were determined by optical microscopy using a "Quantimet 970" Image Analyser.

	% w/w	Weight (g)
(a) Stearic acid powder BPC	85	800
Cefuroxime axetil	15	100
Mean particle diameter by number 7.18 µm (99% of the total particles obtained had a diameter of less than 25 µm.)		
Mean particle diameter by volume 41.9 µm.		
(b) Hydrate	85	800
Cefuroxime axetil	15	100
Mean particle diameter by number 7.93 µm (95% of the total particles obtained had a diameter of less than 25 µm.)		
Mean particle diameter by volume 47.5 µm.		
(c) Stearic acid powder BPC	42.5	212.5
Dymonin 112	42.5	212.5
Cefuroxime Axetil	15	75.0
Mean particle diameter by number 1.38 µm (99% of the total particles obtained had a diameter of less than 25 µm.)		
Mean particle diameter by volume 31.0 µm.		
(d) Dymonin 114	85	425
Cefuroxime axetil	15	75
Mean particle diameter by number 7.32 µm (99% of the total particles obtained had a diameter of less than 25 µm.)		
Mean particle diameter by volume 47.1 µm.		

Example 6

Maltodextrin coated cefuroxime axetil particles were prepared by dispersing maltodextrin (400 g), tutti-frutti flavour (1 g) and starch 1500 (25 g) in distilled water (to 1 l.) by high shear mixing. Cefuroxime axetil (100 g) was dispersed in this suspension using high shear mixing and the suspension was then spray dried using conven-

ditional spray drying techniques. The product was collected in a cyclone separator.

The maltodextrin coated cefuroxime axetil was then coated with Stearic acid BPC as described in Example 5.

	% w/w	Weight (g)
Stearic acid powder BPC	60	600
Maltodextrin coated cefuroxime axetil	40	400
Mean particle diameter by number 7.51 µm (95% of the total particles obtained had a diameter of less than 25 µm.)		
Mean particle diameter by volume 44.0 µm.		

Example 7

Using the processes described in Examples 5 and 6 the following mixtures of cefuroxime axetil and various lipids were spray chilled to give taste-masked lipid-coated particles of cefuroxime axetil.

	% 2/2	Weight (g)
(a) Stearic acid powder BPC	55	611
Maltodextrin coated cefuroxime axetil	45	500
(b) Stearic acid powder BPC	80	800
Cefuroxime axetil	20	200
(c) Eucerin A	80	800
Cefuroxime axetil	20	200
(d) Octacoseryl alcohol	85	150
Cefuroxime axetil	15	150
(e) Octacoseryl alcohol	80	600
Maltodextrin coated cefuroxime axetil	40	400
(f) Hydrate	80	800
Maltodextrin coated cefuroxime axetil	40	400
(g) Stearic acid powder USP	90	900
Cefuroxime axetil	10	100
(h) Stearic acid powder USP	40	200
Dymonin 112	40	200
Cefuroxime axetil	20	100
(i) Stearic acid powder BPC	42.5	212.5
Dymonin 114	42.5	212.5
Cefuroxime axetil	15	75
(j) Stearic acid	42.5	212.5
Palmitic acid	42.5	212.5
Cefuroxime axetil	15	75
(k) Stearic acid	40	200
Palmitic acid	40	200
Cefuroxime axetil	20	100

Pharmaceutical Example

Stearic Acid BPC coated cefuroxime axetil is combined with sucrose and a proprietary flavouring in the proportions shown below. These materials are blended, then granulated by conventional means using water as the granulation fluid. After drying, the granules may be screened to remove any agglomerates, and they are then filled into bottles. A suspension for oral administration is produced by constitution with water to provide 125 mg of cefuroxime per 5 ml of suspension.

Ingredient	% w/w
Stearic Acid BPC coated cefuroxime axetil	24.92
Sucrose	24.75
Flavour (fruits of the forest)	0.33

We claim:

1. A composition comprising cefuroxime axetil in particulate form, the particles being provided with integral coatings of a lipid or a mixture of lipids which are insoluble in water and which serve to mask the bitter

88
H

taste of cefuroxime axetil upon oral administration but which disperse or dissolve on contact with gastro-intestinal fluid.

2. A composition as claimed in claim 1 wherein the lipid or mixture of lipids has a melting point in the range of from 30° to 80° C.

3. A composition as claimed in claim 2 wherein the lipid or mixture of lipids has a melting point in the range of from 40° to 70° C.

4. A composition as claimed in claim 1 wherein the lipid or mixture of lipids comprises one or more straight chain aliphatic carboxylic acids having from 10 to 30 carbon atoms.

5. A composition as claimed in claim 4 wherein the mixture of lipids comprises a mixture of stearic and palmitic acids in a ratio of from 3:7 to 7:3 by weight.

6. A composition as claimed in claim 5 wherein the mixture of stearic and palmitic acids is in a ratio of about 1:1 by weight.

7. A composition as claimed in claim 1 containing from 5 to 90% by weight of cefuroxime axetil.

8. A composition as claimed in claim 7 containing from 10 to 30% by weight of cefuroxime axetil.

9. A composition as claimed in claim 1 containing anophthor cefuroxime axetil.

10. A composition as claimed in claim 9 wherein the cefuroxime axetil is spray-dried cefuroxime axetil in the form of hollow microspheres.

11. A composition as claimed in claim 1 wherein the coated particles have diameters in the range from 1 to 250 microns.

12. A composition as claimed in claim 1 wherein the coated particles have a mean diameter by volume of less than 100 microns.

13. A process for the preparation of a composition as claimed in claim 1 which comprises dispersing particulate cefuroxime axetil in a molten lipid or mixture of lipids, atomizing the dispersion to provide particles having integral coatings of the lipid or mixture of lipids and cooling and collecting the coated particles thereby obtained.

14. A process as claimed in claim 13 wherein the lipid or mixture of lipids has a melting point in the range of from 30° to 80° C.

15. A process as claimed in claim 14 wherein the lipid or mixture of lipids has a melting point in the range of from 40° to 70° C.

16. A process as claimed in claim 13 wherein the lipid or mixture of lipids comprises one or more straight chain aliphatic carboxylic acids having from 10 to 30 carbon atoms.

17. A process as claimed in claim 16 wherein the mixture of lipids comprises a mixture of stearic and palmitic acids in a ratio of from 3:7 to 7:3 by weight.

18. A process as claimed in claim 17 wherein the mixture of stearic and palmitic acids is in a ratio of about 1:1 by weight.

19. A process as claimed in claim 13 wherein the dispersion is atomized by a pneumatic nozzle atomizer.

20. A process as claimed in claim 19 wherein the atomizer is an internal mixing two-fluid nozzle atomizer.

21. A process as claimed in claim 19 wherein the molten dispersion is atomized at a temperature which is in the range of 10° to 20° C. above the melting point of the lipid or mixture of lipids used.

22. A process as claimed in claim 19 wherein the particulate cefuroxime axetil prior to coating has a mean particle diameter by volume in the range of from 5 to 20 microns.

23. A process as claimed in claim 19 wherein the amounts of particulate cefuroxime axetil and lipid or lipid mixture used are such as to provide coated particles containing from 5 to 50% by weight of cefuroxime axetil.

24. A process as claimed in claim 23 wherein the amounts of particulate cefuroxime axetil and lipid or lipid mixture used are such as to provide coated particles containing from 5 to 30% by weight of cefuroxime axetil.

25. A process as claimed in claim 19 wherein the dispersion is atomized to provide coated particles having diameters in the range from 1 to 250 microns.

26. A process as claimed in claim 19 wherein the dispersion is atomized to provide coated particles having a mean diameter by volume of less than 100 microns.

27. A process as claimed in claim 26 wherein the dispersion is atomized to provide coated particles having a mean diameter by volume of from 20 to 100 microns.

28. A process as claimed in claim 27 wherein the dispersion is atomized to provide coated particles having a mean diameter by volume of from 30 to 60 microns.

29. A pharmaceutical composition for oral administration comprising a composition as claimed in claim 1 together with one or more pharmaceutical carriers or excipients.

30. A pharmaceutical composition as claimed in claim 29 in the form of granules.

31. A pharmaceutical composition as claimed in claim 29 in the form of an aqueous suspension.

32. A pharmaceutical composition as claimed in claim 31 containing an orally acceptable solute serving to assist in maintaining the taste-masking properties of the lipid coating.

33. A pharmaceutical composition as claimed in claim 32 wherein the solute is sugar in the concentration range 50 to 85 weight percent.

• • • • •



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Enterprise Control Management - ERP

Expediente No		00988901	No de Folia
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS <i>correa</i>		
Observaciones			
<i>farmacotecnica teorica y practica</i>			

jevos pusieron por fin en movimiento un novado interés por esta tecnología para comprimidos y formas relacionadas (píldoras, tabletas, granulados, cápsulas). Una de ellas es el recubrimiento por compresión, otro el de utiliza el método Wurster (3) ya descrito en Comprimidos y Granulados (Cap. 6) que aplica cubiertas por aspersión de soluciones a los comprimidos en un lecho fluidizado.

Los adelantos más recientes se refieren a automatización de las operaciones llevadas cabo por los procedimientos anteriores y la extensión de la experiencia ganada en cubrir partículas sólidas —sean de polvos o comprimidos— para lograr preparaciones de disponibilidad programada.

48.2 OBJETIVOS DEL RECUBRIMIENTO

En el desarrollo de un nuevo fármaco la decisión de proceder a su cobertura es de importancia y está avalada por el peso alguna de las siguientes consideraciones:

— **Mejorar el aspecto del comprimido.** Algunos colores propios de los fármacos o de algún adyuvante no son gratos o semejan material alterado. Esto sucede por ejemplo con los marrones o carmelitas del regaliz, opoterápicos, sales orgánicas de Fe²⁺, quinifón, etc. Igualmente al mezclar granulados de diverso color en las formulaciones complejas queda un comprimido micropunteado en colores. Así un polivitamínico lleva el amarillo de la riboflavina, el blanco de excipientes, la tiamina y la niacinamida, el marrón de extracto de hígado en polvo, etc. Semejante aspecto es juzgado en forma estulta por quienes no conocen lo que tienen en mano y lo toman como expresión de una mala manufactura o de descomposición. Para prevenir los estragos de la estolidez se acude a un enmascaramiento por medio de una cobertura.

— **Identificar el medicamento.** Aunque como ya señalamos en otros capítulos, formato y color no son guías seguras de identificación, varias circunstancias de identidad aconsejan el recubrimiento en color. Por ejemplo, toda vez que un fármaco tiene varias presentaciones

de distinta concentración todas con el mismo nombre comercial (cosa común en psicofármacos), el empleo de colores distintivos ayuda a evitar errores posológicos que incluso pueden ser fatales. Idéntico criterio priva cuando hay una presentación pediátrica y otra para adultos.

Existen en el mercado equipos* que graban con letras u otras marcas la superficie de los comprimidos recubiertos, agregando así un elemento más de identificación.

— **Facilitar la administración.** La superficie suave y deslizante de una gragea permite que pase con facilidad por las gargantas rebeldes, un color atractivo predispone a la ingestión y de hecho las vitaminas pediátricas del mercado, entre otras, están coloreadas cuando no multicoloreadas por esta razón.

— **Enmascarar un olor o un sabor desagradables.** Las sulfonamidas, el cloranfenicol, la quinidina, las tetraciclinas, la metionina y muchos otros fármacos son de sabor amargo o bien desagradable en otra dirección. (4) Como comprimidos desnudos algunas de esas medicaciones son inaceptables o bien requieren un gran esfuerzo por parte del enfermo para ingerir una segunda dosis. En tales casos se pesará —análisis por panel degustador— el grado de aceptación para decidir sobre el revestido. Ello importa tanto más cuanto que como veremos la cobertura puede influir en forma desfavorable la biodisponibilidad.

— **Proteger los componentes.** Pese a que una forma sólida compactada como es el comprimido, donde las incompatibilidades promovidas por el ambiente se reducen al mínimo, en ocasiones se deberá proteger en forma adicional contra humedad, oxígeno, dióxido de carbono, contra la luz, etc. Las sales ferrosas, muchas vitaminas y fármacos diversos son oxidables de modo que las cubiertas del revestido son genuinas protectoras y no meramente decorativas. La clorpromazina y en general los fenotiazínicos relacionados son un buen ejemplo de un fármaco amargo, oxidable, que además sufre descomposición actínica.

de modo que su recubrimiento está recomendado por tres razones.

El factor protección se tendrá muy en cuenta en la farmacia de los trópicos y en la militar.

— **Prevenir incompatibilidades.** En ocasiones deben contener en una misma forma final fármacos que son incompatibles entre sí (véase Incompatibilidades, Cap. 67). Es posible en algunos de esos casos separar los ingredientes inerte reaccionantes ubicando uno en el núcleo o comprimido y el otro en la cubierta ("laminados").

— **Lograr una biodisponibilidad programada.** Cuando se requiere que un fármaco se libere y absorba en el intestino el uso de revestimientos gastroresistentes permite obviar la acción del jugo gástrico sobre el fármaco que puede ser deletérea o bien en otros casos protegerá la mucosa gástrica de un medicamento agresivo. Del mismo modo con el empleo de cubiertas pueden lograrse preparados duales de liberación inmediata y de acción prolongada. El uso de estas cubiertas en los gránulos permitirá una programación por un lapso prolongado (véase Formas Farmacéuticas de Acción Prolongada, Cap. 61).

— **Incrementar el rendimiento del equipo de reposición.** Por la envoltura final lisa y con lustre que deben exhibir los comprimidos cubiertos se deslizan con gran facilidad en canaletas, guías y sistemas de alimentación y recuento necesarios para su envasado final. Cuando otras razones de más jerarquía aconsejan el revestido, esta ventaja adicional no es desdeñable.

48.3 PROCEDIMIENTOS PARA RECUBRIR

Los fundamentos de la aplicación de coberturas a los comprimidos no difieren de los que rigen la tecnología de las pinturas y esmaltes que se aplican sobre metal, madera y diversidad de otros materiales. En todos estos casos (5) las coberturas protectoras están hechas de varias capas de composición y funciones diferentes. La primera aplicación es de una preparación que se extiende bien sobre la superficie a cubrir

y se adhiere de manera firme, es la llamada **imprimación**, y está destinada a eliminar poros pequeños e irregularidades menores de la superficie a tapar, además por su composición debe representar una base más adecuada para que se realice una unión adhesiva con las ulteriores capas de recubrimiento. A la imprimación sigue el **encarpado** con un fijador y una carga de pigmento que aplicado en varias capas (las primeras diluidas) va cubriendo las grandes irregularidades y emparejando. Sobre esta nueva superficie uniforme y lisa se aplican cubiertas de **terminación** con los colores seleccionados y que benen como fin alisar totalmente el área trabajada, colorearla y darle la impresión visual de ser continua. La parte final de un trabajo de pintura incluye el **pulido** o **lustrado** que abrillanta la pieza tratada.

En su esencia lo descrito se puede assimilar respecto a lo que debe hacerse con un comprimido para revestirlo. Cambian algunos nombres —cada oficio tiene su jerga— y la imprimación es el barnizado, el encarpado es el engrose, la terminación es el afinado o alisado y el pulido o lustre es el único con denominación común a ambas operaciones.

Otra diferencia y ésta es importante radica en que por la naturaleza de las piezas a tratar las aplicaciones deben realizarse con los comprimidos en movimiento rotatorio, dado lo pequeños que son y la necesidad de tapar toda el área de su superficie que no es plana como en los trabajos de pintura sino esférico.

Tanto en uno como en el otro arte las capas se aplican en forma líquida (soluciones o suspensiones) y la porción solvente se elimina por secado natural o forzado. La semejanza entre ambos es tal que en la tecnología de los comprimidos se han intentado todos los métodos de la pintura industrial: sumersión, flujo laminar, cubrimiento por prensado, adhesión en seco —electroestática— y aplicación por medio de pistola de aspersión a presión.

Los procedimientos utilizados en farmacotecnia para cubrir son diversos y cada técnico cada industria aplica los sistemas que su experiencia, capacitación y posibilidades señalan como los más adecuados. Los principales son:

— **Método clásico con azúcar.** Después del barnizado o imprimación, soluciones

Características Teóricas y Prácticas

ya señalados para el método al arú ben poseer una superficie uniforme y i porosa ya que dado el espesor peque a cubierta todos los defectos del núcleo smiten al exterior pudiendo quedar ifeula desapareja. El rápido aumento o (menos de 1%) comparado con el e de azúlar (20-30%) permite ubicar alla un lote mayor

ntes Filmógenos

z y Chavkin (22) han detallado las ides que debe poseer un filmógeno Adaptadas y ampliadas serían

tóxico, inerte física y químicamente, no egajoso, fácil de aplicar, soluble en los olventes comunes

abor y olor aceptables, de preferencia ncoloro

* éteres de celulosa

derivados vinílicos

* otros

más populares son el HPMC el APC ólímeros metacrílicos. A veces se usan as con el fin de modificar sea el tiem- HPMC + etilcelulosa (30)— sea el ti : disolución (Eudragit L + S disuelve ncción del pH véase más adelante)

ustificantes

difican tanto las propiedades mecánicas i película de filmógeno como su per ifidad al vapor de agua así como el o de desintegración del comprimido terdo. Se distinguen los plastificantes "ax a" que se agregan a la solución del co principal y los internos en que la a función se cumple intramolecularmen r copolimerización. Ejemplos de plastifi-

- soluble o bien "hinchable-permeable" en las condiciones normales presentes en el tracto gastrointestinal
- capacidad filmógena cabal: película con tinua, uniforme y elegante, con resi- tencia mecánica
- estable a la luz, al calor y fármacos a ser cubiertos
- capaz de ligar bien con pigmentos, car- gas aditivos, etc.
- requerir poco o nada de plastificante y no hacerse quebradizo por envejeci- miento

Los agentes filmógenos deben estudiarse no sólo en su cualidad de tales sino también en lo que cuenta como toxicidad aguda y cró- nica. Un modelo de los estudios químicos y mecánicos así como de la metodología a seguir para la selección de nuevos preparados puede verse en Mundén y cols. (8). Los principales materiales que se emplean son

- hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
 - hidroxietilmetilcelulosa (Tylose)
 - hidroxipropilcelulosa
 - etilcelulosa
 - acetatoftalato de celulosa (APC)
- alcohol polivinílico
 - polivinilpirrolidona (PVP)
 - acetatoftalato de polivinilo
- polietilenglicoles (Carbowax[®])
- polímeros de ácido metacrílico (Eudragit[®])
- resinas terpénicas
- cubiertas para gastroresistencia

no, espermaceol, alquilftalatos, triacetina, al- cohól cetílico, etc. Ejemplos de internos son los Eudragit L y S, copolímeros de ácido metacrílico y ésteres del mismo ácido, va- riando las proporciones de ácido y ésteres se obtienen copolímeros más o menos solubles en medios de pH definidos.

Debe tenerse presente que un plastificante se emplea a concentraciones entre 1 y 30% de la cantidad de filmógeno, por tanto mu- chas de las cualidades exigidas para éste va- len para él. Además no debe reaccionar o ser adsorbido por otros aditivos ni debe com- prometer por interferencia intermatenaria la rigidez del filmógeno, pero sí debe ser de a éste la plasticidad adecuada a los fines de buena resistencia mecánica y térmica. Para

en general, molécula de tamaño medio o pe- queño, tiene sabor—desagradable o extraño— lo cual obliga la adición a las formulaciones de un correctivo gustatiológico, casi siempre etilvainillina-cumarina o combinaciones se- mejantes.

d Solventes

Serán seleccionados en forma cuidadosa. Deben ser capaces de disolver filmógeno y plastificante según de buena tensión de va- por para poder eliminarse fácilmente por insuflación de aire sin necesidad de tempera- turas muy altas. Es común acudir a como- ventia como es el caso por ejemplo del HPMC que dispersa mal en derivados clora- dos alquílicos pero que es soluble en la mez- cla cloruro de metileno-isopropanol. Los más utilizados amén de éstos son el etanol, me- tanol, cloroformo, acetona, metiltilcetona, dioxano, etc. El agua que resulta atractiva por la atoxicidad de sus vapores no es un buen dispersante y las emulsiones de filmó- genos contenidos en ella, descritos en paten- tes, aun no han alcanzado gran difusión dado que no hay variedad para seleccionar. En época más reciente el método al tubo sumergido (véase más adelante) ha revo- lucionado el agua para el recubrimiento pel- licular rápido.

e Aplicación de la Película

Se confeccionan las soluciones adecuadas a la finalidad. Llevan filmógeno, carga (fi- jadora de color y formadora de cuerpo), co- lor (laca aluminosa), plastificante corrector, eventual de sabor-olor. Para tener idea del asunto transcribimos formulaciones de los cuatro filmógenos más empleados:

1. con HPMC: HPMC 3%, polietilenglicol 0.1%, alcohol etílico 40%, cloruro de metileno, esp. 100%
2. con APC: APC 5%, polietilenglicol 6.000, 15%, monooléato de sorbitán 0.3%, óxido de titanio 0.5%, vainillina 0.1%, aceite de ricino 0.2%, laca es- pro colore, etanol 12%, acetona, esp. 100%
3. con Eudragit: Eudragit E 20%, dióxido de titanio 2.5%, laca de colorante 1.5%, talc 0.5%, isopropanol 70%, agua destilada 1%
4. con PVP: PVP 2%, goma laca farm

colol cetílico 1.5%, trioleato de sorbi- tán 3%, laca colorante 5%, isopropa- nol 45.8%

Las aplicaciones pueden hacerse en pilla común, cilíndrica o en lecho fluidizado. Las formulaciones 3 y 4 se pueden incorporar por los mismos métodos que en el clásico revestido con jarabe, en tanto que las dos primeras quedan mejor con pistola rociadora a presión.

Puede operarse de manera continua o in- terrmitente. La primera, muy expeditiva, ne- buliza las cubiertas sin interrupción, y como al mismo tiempo se está inyectando aire, esta modalidad de trabajo requiere un cuidadoso balance de humectación de los comprimidos ya que un exceso de solución se adherirá a las paredes de la pilla, engorro temible en este método de recubrimiento que se produci- rá también si la pared de la pilla se calienta más que el lecho. Obsérvese el detalle que en la espita de salida de las pistolas pulveri- zadoras puede producirse una evaporación de solvente si no sirve de ayuda el aire inyec- tado que al provocar enfriamiento conden- sará sobre la espita gel de filmógeno-plasti- ficante que presentará telas de araña en la nebulización, etc. Se remedia esto ya sea cortando la solución con un solvente menos volátil, usando pistola sin aire, regulando cuidadosamente presión y aporte de solución y de aire calentando la solución filmógena, etc.

En el trabajo en pilla se insuflará del modo usual sea concomitante con la solu- ción o bien en los intervalos. Las últimas capas se darán sin aporte de aire. En general no se requiere lustre. Una vez finalizada la operación los comprimidos recibirán en es- tufa un curado térmico de la cubierta. Este se realiza de manera gradual ya que de otro modo la película puede cuartearse o motarse. Para ello se dejan a temperatura ambiente durante 6 a 8 h (estufa apagada) con cir- culación de aire filtrado y luego 24 h a 50 C para eliminar así el resto del solvente.

En todo trabajo de cubierta pellicular no debe soslayarse el problema de contamina- ción ambiental y las medidas aconsejables para eliminarla así como el peligro potencial de explosión de los vapores de solvente. Exis- ten normas bien conocidas de seguridad in- dustrial que deberán aplicarse en forma ri-

93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 0-88901

EDICTO No 12165

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 19890 de 27-JUL-2006 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue El Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "PROCESO PARA EL RECUBRIMIENTO DE NUCLEOS DE TABLETAS, TABLETA DISPERSABLE Y MEZCLA DE RECUBRIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE LA MISMA

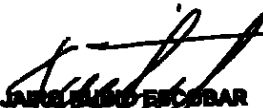
Sala Cuarta Casos 13 No. 27-08 Págs 2, 6, 7 y 18

ARTICULO SEGUNDO Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Jimena Escobar Uribe, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Blochems GmbH entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición Interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los **27 JUL 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


JIMENA ESCOBAR

Para notificar a los interesados se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8 30 a m de hoy

Secretaría General Ad-Hoc 16-AGO 2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 12165

Este edicto se desfiga hoy 30-AGO 2006 a las cinco (5 00 p m)