



01 109552 0

Modificación : 01109552 00000000 Folios: 47
 Fecha (UMB): 2001-12-21 15:47:10
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **McNeil-PPC, Inc.**
 Dirección: **Grandview Road**
 Teléfono: Fax:
 E-mail:
 Domicilio: **Skillman, New Jersey 08558,**
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
 Dirección: **Cra. 11A No. 94-78 (Of. 305)**
 Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
 E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Número **39.779.452 T.P. 68228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
 Dirección:
 Teléfono: Fax:
 E-mail:
 Domicilio

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otros ☐
 Número

5

TÍTULO (54) **PARTICULAS DE ENCUBRIMIENTO DE TEXTURA QUE CONTIENEN UN INGREDIENTE ACTIVO.**

6

Clasificación Internacional (51) **A 61K 9/14; 9/50**

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha

Diciembre 21, 2000

(31) Número de Solicitud

09/745.243

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

otros

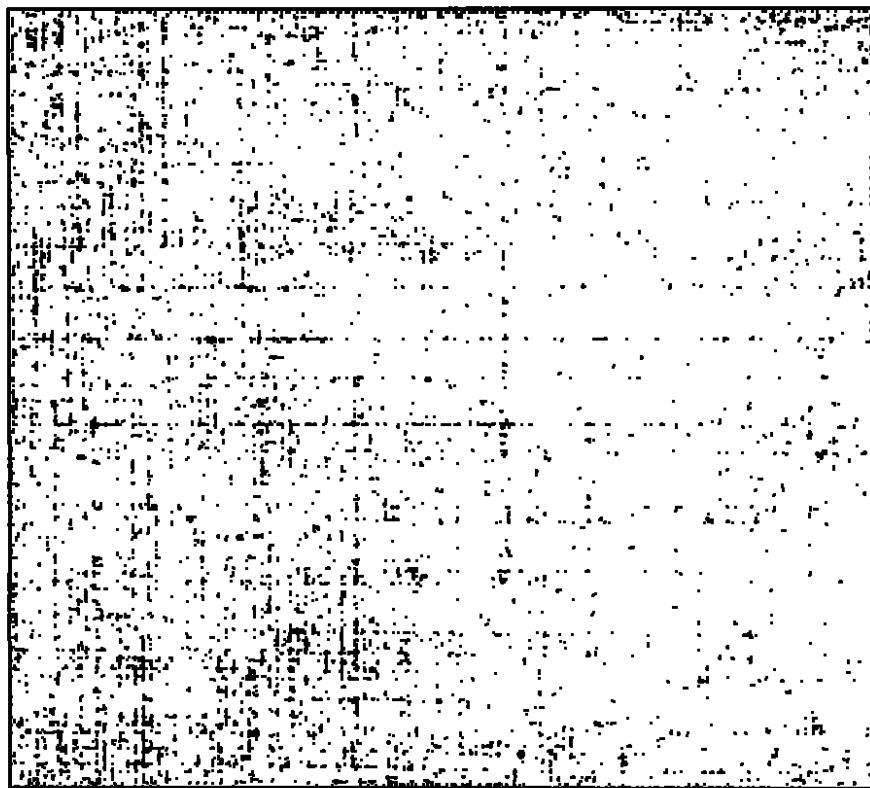
☐

9

Comprobante de pago No. **01 - 64.845 y 01 - 76.518** **Fecha** **11/10/01 y 06/12/01**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 16.465
- ☐ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 16.465
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si re reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén, T.P. 68.288

2462/P

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **NARENDRA PARIKH** (Long Valley, New Jersey, Estados Unnidos de América) ;
- 2.) **DANIEL McTEIGUE** (North Wales, Pennsylvania, Estados Unidos de América);
- 3.) **DAVID W. WYNN** (Abington, Pennsylvania, Estados Unidos de América);
- 4.) **RAVIVAJ S. PILLAI** (Lansdale, Pennsylvania, Estados Unidos de América).

2462



13

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicacion : 01109552 00000000 Folios: 47
 Fecha (AÑO): 2001-12-21 15:47:18
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411-PRESENTAC
 Dependencias 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 64,845
 FECHA : OCTUBRE 11 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR RIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5264840	11/10/2001	4,720,695.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

2462



④

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

Radiación : 01109552 00000000

Folios: 47

Fecha (MM): 2001-12-21 15:47:18

Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 76.518
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5541066	05/12/2001	11.191.176.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	100.000.00
	TOTAL :	\$ 100.000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

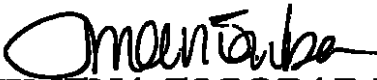
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **MCNEIL-PPC, INC.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**PARTÍCULAS DE ENCUBRIMIENTO DE ESTRUCTURA QUE CONTIENEN UN INGREDIENTE ACTIVO**".

Clase: A61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376

**PARTICULAS DE ENCUBRIMIENTO DE TEXTURA QUE CONTIENEN UN
INGREDIENTE ACTIVO**

Esta invención se refiere a partículas de encubrimiento de textura
5 que contienen un ingrediente activo y una mezcla de sobre revesti miento
polimérico de un polímero formador de película que se hincha con agua o soluble
en agua y un agente antigranuloso. Las partículas revestidas se pueden utilizar
para hacer tabletas masticables o tabletas de rápida desintegración que pueden
ser administradas de manera conveniente sin agua.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los farmacéuticos destinados para administración oral se proveen
normalmente en forma sólida como tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos o
15 gránulos. Las tabletas son tragadas intactas, masticadas en la boca, o disueltas
en la cavidad oral. Las tabletas masticables normalmente están hechas de una
mezcla que incluye partículas de fármaco activo, y otros ingredientes inactivos
(excipientes), y con frecuencia son empleadas para la administración de
farmacéuticos en donde no es práctico proveer una tableta para ser tragada
20 intacta. Con las tabletas masticables, el acto de masticar ayuda a romper las
partículas de tableta a medida que ésta se desintegra y puede incrementar la
velocidad de absorción por el tracto digestivo. Las tabletas masticables en

frecuencia se utilizan para mejorar administración de fármacos en pacientes pediátricos y geriátricos.

Ciertas partículas de fármaco tienen un sabor amargo o de otra forma desagradable. Con el fin de hacer tabletas masticables apetecibles a partir de éstas, su sabor se debe encubrir por ejemplo, al dispersar o revestir las partículas con una composición de revestimiento como se describe por ejemplo en las patentes de Estados Unidos números 4,851,226; 5,483,436; 5,529,783; 5,215,755; 5,260,072, 5,460,825, 4,800,087; 5,814,332 y 5,075,114, las cuales se incorporan al a presente como referencia. En general, dichos esfuerzos se han enfocado a encubrir el sabor desagradable del fármaco, revistiendo las partículas de fármaco con polímeros diseñados para retardar la disolución hasta que el fármaco ha dejado la cavidad oral. Sin embargo, después de que los otros ingredientes en la matriz de tabletas se disuelven, las partículas de fármaco revestidas con frecuencia se quedan en la boca con su textura granulosa, arenosa. Esto es de particular interés para formas de dosificación de rápida desintegración que cada vez se hacen más populares.

Se han hecho varios intentos por mejorar la textura de partículas de fármaco con el fin de evitar su adhesión a la mucosa oral durante la ingestión. Por ejemplo, WO 88/06893 describe una composición oral conformada con una sustancia activa y un agente de gelificación o hinchamiento capaz de formar un medio viscoso alrededor de las partículas en un vehículo acuoso. Infortunadamente, dichas composiciones deben ser desintegradas en agua para

formar una sustancia líquida antes de ingestión, con el propósito de facilitar el tragado rápido de la composición sin masticarla.

Sería conveniente tener una forma de dosificación oral que encubra de manera efectiva la textura o el sabor y la textura de materiales activos, tales como partículas de fármacos, durante ingestión, por lo que se obvia la necesidad de consumo con agua; que además pueda ser masticada.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 La presente invención provee una partícula encubierta de textura que comprende, que consta, o consiste esencialmente de:

a) un núcleo que contiene un ingrediente activo,

b) una primer capa de revestimiento conformada por un agente de encubrimiento de sabor que cubra sustancialmente el núcleo, y

15 c) una segunda capa de revestimiento sobre la superficie de la primer capa de revestimiento, la segunda capa de revestimiento conformada de, o que consta esencialmente de:

i) un polímero formador de película; y

ii) un agente antigranuloso.

20 La invención también provee una partícula de encubrimiento de textura que comprende, que consta de o que consiste esencialmente en:

a) un núcleo que contiene un ingrediente activo, y

b) una capa de revestimiento de encubrimiento de textura sobre la superficie del núcleo, la capa de revestimiento de encubrimiento de textura conformada de, o que consta esencialmente de:

- (i) un polímero formador de película; y
- 5 (ii) un agente antigranuloso.

La invención provee además un método de partículas de encubrimiento de textura que comprende un ingrediente activo, el cual comprende, consta de, o consiste esencialmente en:

- a) aplicar una primer capa de revestimiento sustancialmente
- 10 continua sobre las partículas, la primer capa de revestimiento comprende un agente de encubrimiento de sabor; y

- b) aplicar una segunda capa de revestimiento sobre la primer capa de revestimiento, la segunda capa de revestimiento comprende, consta de, o consiste esencialmente en una mezcla de a) un polímero formador de película; y
- 15 b) un agente antigranuloso.

La invención provee además un método de partículas de encubrimiento de textura que comprende un ingrediente activo, el cual comprende, consta de, o consiste esencialmente en:

- a) aplicar una primer capa de revestimiento sustancialmente
- 20 continua sobre las partículas, la primer capa de revestimiento comprende un agente de encubrimiento de sabor; y

- b) aplicar una segunda capa de revestimiento sobre la primer capa de revestimiento, la segunda capa de revestimiento comprende, consta de, o

consiste esencialmente en una mezcla de a) un polímero formador de película; y
b) un agente antigranuloso.

La invención provee además un método para hacer partículas de
encubrimiento de textura que comprende un ingrediente activo, el cual
5 comprende, consta de, o consiste esencialmente en:

secar por aspersión una mezcla que comprende:

- a) un polímero formador de película y un agente antigranuloso que
están presentes en una cantidad efectiva para encubrimiento de textura del
ingrediente activo; y
10 b) el ingrediente activo.

La invención provee además una partícula de encubrimiento de
textura conformada por una matriz, la matriz comprende, consiste de, o consta
esencialmente de:

- a) un ingrediente activo,
15 b) un polímero formador de película, y
c) un agente antigranuloso,

en donde el polímero formador de película y agente antigranuloso
están expuestos a la superficie de la partícula en una cantidad efectiva para
encubrimiento de textura del ingrediente activo.

20 De acuerdo con esta invención, se pueden utilizar formulaciones
farmacéuticas de encubrimiento de textura que tengan un perfil de liberación
inmediata utilizando un sobre revesti miento que comprende una mezcla de un
polímero formador de película y un agente antigranuloso. Este

sobrevestimiento de encubrimiento de textura no solamente supera la textura arenosa de las partículas de fármaco, sino también facilita el tragado. Más aún, las formulaciones pueden ser ingeridas de manera conveniente sin la necesidad de agua. Las partículas sobrevestidas de la invención presentan
5 ventajosamente elasticidad suficiente sin la necesidad de plastificadores añadidos para mantener la integridad durante formación de tableta y evitan la liberación de fármaco en la boca durante el masticado. Las tabletas masticables hechas a partir de estas partículas revestidas tienen sabor excelente e incluso presentan de manera sorprendente un perfil de liberación inmediata.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en la presente, el término "reviste sustancialmente" o "sustancialmente continuo" significa que el revestimiento es generalmente
15 continuo y generalmente reviste la superficie completa del núcleo o capa subyacente, de modo que poco a nada del ingrediente activo o capa subyacente está expuesto.

El núcleo de la partícula de encubrimiento de textura puede comprender cualquiera de un número de ingredientes activos. Los ingredientes
20 activos adecuados incluyen ampliamente ingredientes farmacéuticamente activos, complementos alimenticios, nutritivos, nutricéuticos y similares. De manera más específica, estos incluyen analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitusivos, antihistaminas, agentes gastrointestinales, diuréticos,

broncodilatadores, agentes inductores de sueño, vitaminas, minerales, antiinfecciosos, nutrientes, y mezclas de los mismos. Una clase de ingredientes activos preferidos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como ibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, rofecoxib, celecoxib, y aspirina. El ingrediente activo se puede seleccionar 5 alternativamente de acetaminofeno, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfenilamina, dextrometorfano, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, bisacodilo, psilio, asternizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antácidos, mezclas de los 10 mismos y sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De preferencia, el ingrediente activo se selecciona del grupo que consta de acetaminofeno, ibuprofeno, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorferinamina, loratadina, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio, mezclas de los mismos y 15 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El núcleo de la partícula puede comprender ingrediente activo puro, cristalino, o una mezcla de ingrediente activo con ingredientes opcionales, tales como aglutinantes, excipientes y similares conocidos en la técnica. El núcleo se puede formar utilizando una variedad de métodos de granulación conocidos, que 20 incluyen granulación en húmedo de alta transparencia, secado por aspersion y granulación de lecho fluido (incluyendo granulación de lecho fluido giratorio). De preferencia, el núcleo de partícula se hace mediante granulación de lecho fluido.

Preferiblemente, el diámetro promedio del núcleo de la partícula es de cerca de 80 a aproximadamente 30 micras.

En una modalidad, la primer capa de revestimiento, la cual está conformada por un agente de encubrimiento de sabor, reviste sustancialmente el núcleo. Los ejemplos de agentes de encubrimiento de sabor adecuados incluyen, pero no se limitan a acetato de celulosa, etilcelulosa, cloruro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de trimetilamonioetilo), el cual está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT", hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y mezclas de los mismos.

En otra modalidad, el agente de encubrimiento de sabor está compuesto de una mezcla de a) un polímero entérico y b) un polímero insoluble formador de película. El polímero entérico se puede seleccionar de cualquiera de una variedad de polímeros entéricos conocidos, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, y polímeros a base de polimetacrilato tales como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, el cual está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial de polímeros "EUDRAGIT S", poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, el cual está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial de polímeros "EUDRAGIT L". También se pueden utilizar combinaciones de polímeros entéricos.

Preferiblemente, el polímero entérico se selecciona de compuestos no de acrilato, específicamente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, y ftalato de acetato de polivinilo, los no acrilatos se prefieren debido a que los polímeros de acrilato tienden a volverse pegajosos y aglomerarse a alta temperatura. Los polímeros de celulosa son más estables al calor que los polímeros de acrilato. Además, los polímeros de acrilato son conocidos por tener un sabor característico, ligeramente desagradable, mientras que los polímeros de celulosa tienen un perfil de sabor más neutro.

El polímero insoluble formador de película también se puede seleccionar de un número de compuestos conocidos, que incluyen acetato de celulosa, etilcelulosa, y poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trietilamonio etilo) 1:2:0.1, que está disponible comercialmente de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT RS". Se puede utilizar uno o más de un polímero insoluble formador de película. Preferiblemente, el polímero insoluble formador de película es impermeable y no se hincha en un entorno acuoso. Más preferiblemente, el polímero insoluble formador de película se selecciona de acetato de celulosa y etilcelulosa.

La relación en peso de polímero entérico a polímero insoluble de información de película en el revestimiento polimérico está preferiblemente en la escala de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20 más preferiblemente de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 70:30.

El agente de encubrimiento de sabor se puede combinar con otros ingredientes opcionales. En una modalidad, el agente de encubrimiento de sabor se combina con uno o más polímeros no entéricos, solubles en agua, tales como hidroxipropilcelulosa y poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) el cual está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial "EUDRAGIT NE 30D". Cuando está presente un polímero no entérico, soluble en agua, en el revestimiento polimérico, el nivel de polímero no entérico, soluble en agua es preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% del revestimiento polimérico.

El agente de encubrimiento de sabor también se puede combinar opcionalmente con un agente tensioactivo. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen materiales iónicos y no iónicos de orígenes sintético y natural, incluyendo pero no limitado a lecitina, ésteres de glicerilo, ésteres de azúcar, polisorbatos, mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácido de sucrosa graso, derivados de polioxietileno de ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Ejemplos de polisorbatos útiles incluyen triolato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, monoesteareato de glicerol, monoestearato de diglicerol, lactil-palmitato de glicerol. Los derivados de ácido láctico incluyen estearoil lactilato de sodio y estearoil lactilato de calcio. Cuando está presente un agente tensioactivo en la primera capa de revestimiento, el nivel de agente tensioactivo está presente en una cantidad, basado en el peso total de

la primera capa de revestimiento, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%.

Una primera capa de revestimiento preferida en particular comprende aproximadamente 53% en peso de ftalato de 5 hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 43% en peso de acetato de celulosa, y aproximadamente 4% en peso de polisorbato.

La primera capa de revestimiento se aplica preferiblemente al núcleo de partícula en forma de una solución utilizando tecnología de lecho fluidizado, tal como revestimiento de Wurster o revestimiento de rotor. Los 10 solventes útiles incluyen cualquiera de los solventes orgánicos adecuados farmacéuticamente tales como acetona, metanol, etanol, isopropanol; los solventes acuosos tales como agua; y mezclas de los mismos. Una mezcla de solvente adecuada incluye acetona y agua en una relación de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5.

15 El grosor de la primera capa de revestimiento sobre el núcleo es típicamente de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 20 micras, por ejemplo de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 15 micras o de aproximadamente 4 micras a aproximadamente 9 micras. La primera capa de revestimiento puede estar presente en una cantidad, con base en el peso total de 20 la partícula de sabor encubierto antes de la adición del revestimiento de encubrimiento de textura a la misma, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 25 por ciento.

La primera capa de revestimiento se recubre entonces con una capa de revestimiento de encubrimiento de textura compuesta de un polímero formador de película soluble en agua y/o inflamable en agua y un agente antigranuloso. Ejemplos de polímeros formadores de película adecuados incluyen, pero no están limitados a, todos los polímeros celulósicos adecuados solubles en agua aceptables farmacéuticamente que incluyen de manera no exclusiva hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa ("HPC"), hidroxietilcelulosa ("HEC"), y carboximetilcelulosa de sodio ("CMC de sodio"); almidones; alginatos, alcoholes polivinílicos; gomas xantano; gomas guar; polisacáridos; pectinas; gelatinas; y mezclas de los mismos con HPMC siendo preferido. Ejemplos de agentes antigranulosos adecuados incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol ("PEG"), óxido de polietileno ("PEO"), aceites minerales, ceras, derivados de silicón, y mezclas de los mismos, con PEG y PEO siendo preferidos en particular.

La relación en peso del polímero formador de película a agente antigranuloso en el sobrevestimiento de la capa de encubrimiento de textura puede estar en la escala de 10:90 a aproximadamente 90:10, por ejemplo de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20, de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60 o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 50:50.

En una modalidad, la capa de sobrevestimiento de encubrimiento de textura está compuesta de aproximadamente 50% en peso de HPMC y 50% en peso de PEG. Una HPMC que se prefiere en particular es de tipo de sustitución de 2910 (USP) o 2208 (USP) y tiene una viscosidad de

aproximadamente 6 centipoise en una solución acuosa al 2%. Un PEG que se prefiere en particular tiene un peso molecular de aproximadamente 800 daltons.

Cualquiera de los ingredientes opcionales expuestos anteriormente para utilizarse en la primera capa se puede utilizar en las mismas cantidades en la capa de sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura.

El grosor del sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura sobre el núcleo recubierto es típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micras, por ejemplo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 micras o de aproximadamente 4 micras a aproximadamente 9 micras. El sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura está presente en una cantidad, basado en el peso de la partícula de encubrimiento de sabor, de 2 por ciento a aproximadamente 40 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 20 por ciento o de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento.

El sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura se puede aplicar al núcleo recubierto por medio de cualquiera de los métodos expuestos anteriormente para recubrir el núcleo con la primera capa de encubrimiento de sabor. Un método preferido para aplicar el sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura es disolver el polímero formador de película y el agente antigranuloso en un solvente adecuado, y aplicar entonces la solución de revestimiento al núcleo de partícula, la cual está recubierta con una capa de encubrimiento de sabor o está sin revestimiento, utilizando tecnología de lecho fluidizado tal como revestimiento de Wurster o revestimiento de rotor. Los solventes útiles incluyen

cualquiera de los solventes orgánicos adecuados farmacéuticamente tales como acetona, metanol, etanol, isopropanol; solventes acuosos tales como agua; y mezclas de los mismos. Una mezcla de solvente preferida es etanol y agua. En esta modalidad la relación de etanol a agua en la solución de revestimiento es típicamente de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10, por ejemplo de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 80:20. Un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que las condiciones de revestimiento, tales como velocidad de aspersión de solución, temperatura de aire de secado y velocidad de flujo se deben ajustar con el fin de lograr un equilibrio entre la velocidad de aplicación de la solución de revestimiento líquida, y la velocidad de evaporación de los solventes de manera que el revestimiento de encubrimiento de textura se pueda depositar de manera uniforme sobre la partícula para formar una película completa sin humedecer en exceso la superficie de la partícula. Los detalles de estos métodos son bien conocidos en la técnica y se exponen por ejemplo, en Lieberman et al., "Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets: Volume 3", Chapter 3: Particle Coating Methods (1990), la cual está incorporada por referencia a la presente.

En otra modalidad, la capa de núcleo no recubierto, es decir la capa de núcleo sin una capa de revestimiento de encubrimiento de sabor, puede estar cubierta sustancialmente con el sobre-revestimiento de encubrimiento de textura. Cualquiera de los ingredientes opcionales expuestos anteriormente para utilizarse en la primera capa se puede añadir en las mismas cantidades al sobre-revestimiento de encubrimiento de textura. En esta modalidad, el

sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura puede estar presente en una cantidad, basado en el peso total del núcleo y el sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura, de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 40 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 3 por ciento a aproximadamente 5 20 por ciento. El sobrerrevestimiento de encubrimiento de textura se puede aplicar al núcleo no recubierto por medio de cualquiera de los métodos expuestos anteriormente para aplicar el revestimiento de encubrimiento de sabor al núcleo.

En otra modalidad, la partícula de encubrimiento de textura se puede fabricar mediante secado por aspersion en el cual en general el 10 ingrediente activo está suspendido o disuelto, junto con el polímero formador de película y el agente antigranuloso y los otros ingredientes opcionales, en un solvente adecuado. Los solventes adecuados incluyen cualquiera de los solventes orgánicos adecuados farmacéuticamente tales como acetona, metanol, etanol, isopropanol; solventes acuosos tales como agua; y mezclas de los 15 mismos. La solución o suspensión se asperja entonces en una corriente de aire secador caliente, resultando en la evaporación del solvente. Un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que las condiciones de secado por aspersion, tales como la configuración del secador, velocidad de aspersion, las condiciones de atomización, temperatura de aire secador y velocidad de flujo se deben ajustar 20 con el fin de lograr un tamaño y morfología de partícula óptimos. Los detalles de estos métodos son bien conocidos en la técnica y se exponen, por ejemplo, en Masters "Spray Drying Handbook, (1979) que está incorporada a la presente por referencia.

En la modalidad en la cual la partícula de encubrimiento de textura se produce por medio de secado por aspersión, la partícula de encubrimiento de textura comprende una matriz de ingrediente activo, polímero formador de película, y agente antigranuloso de manera que todos estos componentes puedan estar presentes en la superficie de la partícula. La partícula será de textura encubierta mediante la presencia del polímero formador de película y el agente antigranuloso en la superficie de la partícula en una cantidad efectiva para encubrir la textura del ingrediente activo. Las partículas de textura encubierta en esta modalidad tendrán un intervalo en un diámetro promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 micras; por ejemplo, de aproximadamente 80 a aproximadamente 400 micras. La relación de peso del polímero formador de película al agente anti-granuloso en la partícula de encubrimiento de textura secada por aspersión puede estar en el intervalo de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10, por ejemplo aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20, preferiblemente 60:40 a aproximadamente 40:60, o aproximadamente 50:50 a aproximadamente 50:50. El polímero formador de película y el agente anti-granuloso juntos están presentes en una cantidad, basándose en el peso de la partícula secada por aspersión con encubrimiento de textura, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90%, por ejemplo aproximadamente 40 a aproximadamente 80%, o aproximadamente 50 a aproximadamente 75%.

Los ingredientes opcionales adecuados para uso en las partículas de encubrimiento de textura, secadas mediante aspersión incluyen pero no se

limitan a llenadores, incluyendo carbohidratos compresibles solubles en agua tales como sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, eritritol, lactosa, y mezclas de los mismos; aglutinantes secos convencionales incluyendo celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado, maltodextrina, y
5 mezclas de los mismos, y en particular celulosa microcristalina, maltodextrina, y almidón; endulzantes incluyendo aspartame, acesulfamo de potasio, sacarosa y sacarina; desintegrantes tales como celulosa microcristalina, almidón, glucolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada; conservadores, saborizantes, acidulantes, antioxidantes,
10 deslizantes, agentes tensioactivos, y agentes colorantes.

Las tabletas comprendidas de las partículas de la presente invención pueden elaborarse mediante cualquiera métodos conocidos en la técnica. Más específicamente, estas tabletas pueden estar comprendidas de una mezcla de partículas con sabor encubierto y encubrimiento de textura, las
15 partículas de encubrimiento de textura, o combinaciones de las mismas, junto con excipientes de tableta comunes conocidos en la técnica.

Los métodos convencionales para la producción de tableta incluyen compresión directa ("mezclado seco"), granulación en seco seguida por compresión, y granulación en húmedo seguida por secado y compresión. Otros
20 métodos incluyen el uso de tecnología de compactación por rollo tal como tecnologías de rodillos del tipo chilsonator o rodillo de caída, o moldeado, fundición, o extrusión. Todos estos métodos se conocen bien en la técnica, y se describen en detalle en, por ejemplo, Lachman, et al., "The Theory and Practice

of Industrial Pharmacy" capítulo 11 (3ª Ed. 1980), el cual se incorpora como referencia en la presente. Preferiblemente las tabletas pueden formarse mediante el método de compresión directa, el cual implica la compactación directa de una mezcla de las partículas con sabor encubierto y encubrimiento de textura, las partículas de encubrimiento de textura, o combinaciones de las mismas, y cualesquiera otros ingredientes opcionales apropiados. Después de la mezcla, un volumen predeterminado de partículas se llena dentro de una cavidad de troquel de una prensa de tabletas rotatoria, la cual continuamente rota como parte de un "troquel de tableta" a partir de la posición de llenado a una posición de compactación. Las partículas se compactan entre un punzón superior y un punzón inferior en una posición de expulsión, en la cual la tableta resultante se presiona a partir de la cavidad del troquel mediante el punzón inferior y se guía a un canal de expulsión mediante una barra estacionaria "de salida".

En modalidades en donde una tableta masticable se desea, el grado de compactación de la partícula se controla de manera que las tabletas resultantes son relativamente suaves, es decir, estas tienen una dureza de arriba de aproximadamente 1054.50 (kp/cm²), por ejemplo de aproximadamente 70.3 kg/cm² a aproximadamente 700.3 kg/cm² o de aproximadamente 140.60 kg/cm² a aproximadamente 421.80 kg/cm². "Dureza" es un término utilizado en la técnica para describir la fuerza diametral de rompimiento como se mide mediante equipo de prueba de dureza farmacéutica convencional, tal como un equipo de prueba de dureza Schleuniger. Con el objeto de comparar los valores entre diferentes tamaños de tabletas, la fuerza de rompimiento se normaliza a partir del área del

rompimiento (la cual puede ser aproximadamente como las veces de diámetro de tableta con respecto al grosor). Este valor normalizado, expresado en kg/cm^2 , algunas veces se refiere en la técnica como fuerza de tensión de la tableta. Una discusión general de la evaluación de la dureza de la tableta se encuentra en

5 Leiberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets*, Volumen 2, 2ª ed. Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213-217, 327-329 (en adelante "Leiberman").

El ingrediente activo está presente en la tableta masticable en una cantidad terapéuticamente efectiva, la cual es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada después de la administración oral y que puede ser

10 fácilmente determinada por un experto en la técnica. Para determinar dichas cantidades, el ingrediente activo particular va a ser administrado, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de dosis, la edad y peso del paciente, y otros factores deben considerarse.

La tableta masticable puede contener otros ingredientes

15 convencionales tales como llenadores, incluyendo carbohidratos compresibles solubles en agua tales como sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, eritritol, lactosa, y mezclas de los mismos; aglutinantes secos convencionales incluyendo celulosa, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón modificado, y mezclas de los mismos, y en particular celulosa microcristalina; endulzantes

20 incluyendo aspartame, acesulfamo de potasio, sacarosa y sacarina; desintegrantes tales como celulosa microcristalina, almidón, glucolato de almidón de sodio; polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, y ceras. La

tableta masticable también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo por ejemplo conservadores, saborizantes, acidulantes, antioxidantes, deslizantes, agentes tensioactivos, y agentes colorantes.

Las partículas con texturas enmascarada producidas de conformidad con la presente invención ventajosamente pueden utilizarse para aplicaciones de liberación inmediata debido a que los revestimientos de encubrimiento de textura no retardan la disolución del ingrediente activo. Preferiblemente las partículas de encubrimiento de textura alcanzan las especificaciones de disolución USP para el ingrediente activo específico que contienen. En una modalidad preferida para el ingrediente activo acetaminofen, al menos aproximadamente 70% del ingrediente activo se libera en 45 minutos a partir de las partículas evaluadas utilizando un aparato II de disolución USP (método de paleta) en amortiguador de fosfato pH 5.8 a 75 rpm. En una modalidad preferida par el ingrediente activo ibuprofen, al menos aproximadamente 70% del ingrediente activo se libera en 30 minutos a partir de las partículas evaluadas utilizando el aparato II de disolución USP (método de paleta) en amortiguador de fosfato pH 7.2 a 150 rpm.

Las modalidades específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. Esta invención no se confina a las limitaciones específicas establecidas en estos ejemplos, sino que más bien al alcance de las reivindicaciones anexas. A menos que de otra manera se establezca, los porcentajes y relaciones dados a continuación son en peso.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1:

Preparación de tabletas masticables comparativas

5

Los siguientes ingredientes establecidos a continuación en el cuadro A se colocaron en una bolsa de plástico y se mezclaron mediante invertir la bolsa 100 veces:

10

CUADRO A:

Componentes de partículas masticables

15

Nombre del componente	Cantidad utilizada (mg/tableta)
Acetaminofen encapsulado con etilcelulosa*	274.7
Aspartame****	11.55
Acesulfamo de potasio**	5.78
Acido cítrico**	2.00
Manitol granular****	500
Acido fumárico****	20
Celulosa microcristalina***	77
Sabor a naranja	2

20

* comprende basándose en el componente de peso total, un núcleo de acetaminofen al 94.5% rodeado por una capa de revestimiento de etilcelulosa al 5.5% y disponible a partir de Eurand America;

** disponible a partir de Hoechst, GmbH bajo el nombre registrado, "SUNETT";

*** disponible a partir de FMC Corporation bajo el nombre comercial, "AVICEL PH101";

**** estos componentes son fácilmente disponibles y pueden conseguirse comercialmente a partir de cualesquiera de los suministradores
5 establecidos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2ª Ed. 1994).

Después de añadir 5.78 de estearato de magnesio al mismo, la mezcla resultante se mezcló adicionalmente al invertir la bolsa por 20 veces adicionales.

La mezcla resultante entonces se removi6 a partir de la bolsa y se
10 comprimi6 en una prensa de tableta rotatoria a 40 rpm utilizando una tableteadora con borde biselado de cara plana con un diámetro de 1.5 cm con el objeto de hacer tabletas que tengan un peso de 898.8 mg, una dureza de 217.93 kg/cm² como se determina mediante la prueba de dureza establecida en Lieberman, y un grosor de 0.48 centímetros.

15

EJEMPLO 2:

Preparación de partículas con encubrimiento de textura

A. preparación de la solución de revestimiento para encubrimiento
20 **de textura:**

Una solución de revestimiento para encubrimiento de textura se prepar6 al dispersar una cantidad igual de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 800 justo con acesulfamo de potasio (1% de sólidos) en un

solvente que comprende 77% etanol y 23% agua de manera que los materiales sólidos representan 10% de la solución terminada. Los componentes de la solución terminada se establecen en el cuadro B a continuación:

5

CUADRO B

Composición de solución de revestimiento de encubrimiento de textura

10

Nombre del componente	Cantidad utilizada (g)
Etanol***	604.72
Agua purificada	177.69
Hidroxipropilmetilcelulosa*	43.05
Polietilenglicol 8000***	43.05
Acesulfamo de potasio **	0.87
Total	869.58

* disponible de Shin Etsu bajo el nombre comercial, "PHARMACOAT 606;"

15

** disponible de Hoechst, GmbH bajo el nombre comercial, "SUNETT";

*** Estos componentes ya se encuentran disponibles y pueden comprarse comercialmente por medio de varios proveedores establecidos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2da Ed., 1994).

20

B. Revestimiento del ingrediente activo con solución de encubrimiento de textura

Se cargaron 1000 gramos del material de partida de acetamonifeno encapsulado del ejemplo 1 en un revestidor de lecho fluidizado giratorio (Glatt

GPCG-5). El lecho de polvo se movilizó utilizando una velocidad del rotor de 300 rpm y un volumen de aire de 1.65 cm de agua. La solución del revestimiento de encubrimiento de textura se asperjó en las partículas a través de boquillas tangencialmente orientadas a una velocidad de 30 g por minuto. La temperatura de aire entrante fue de 50°C. Después de que se asperjó toda la solución, las partículas revestidas de textura encubierta resultantes se secaron a una velocidad del rotor disminuida de 100 rpm durante 5 minutos. El último lote secado pesó 1061 g (producción a 97%). El nivel de materiales de revestimiento de encubrimiento de textura fue de 7% en peso de las partículas revestidas de textura encubierta y de textura encubierta totalmente terminada. Las partículas revestidas resultantes tuvieron un diámetro promedio de 380 micras con una desviación estándar de 70 micras de acuerdo con un modelo de distribución normal ($r^2=0.984$). 73.8% de las partículas tuvieron un diámetro promedio entre 300 y 425 micras.

15

EJEMPLO 3

Preparación de tabletas masticables

Las partículas revestidas del ejemplo 2 (7% del nivel de sobre-revestimiento del encubrimiento de textura de HPMC/PEG 8000 en acetaminofeno revestido con etilcelulosa) se mezclaron con aspartame, acesulfamo de potasio, ácido cítrico, manitol granular, ácido fumárico, celulosa microcristalina, y sabor en una bolsa de plástico al invertir 100 veces. Se añadió

20

estearato de magnesio, y la mezcla se mezcló además al invertirla 20 veces. Los componentes de la mezcla resultante se establecieron en el cuadro C que se presenta a continuación:

5 **CUADRO C**
Componentes de la mezcla masticable

10

Nombre del componente	Cantidad utilizada (g)
Acetaminofeno encapsulado y sobrerrevestido (87.9% activo)*	290.7
Aspartame***	11.55
Acesulfamo de potasio **	5.78
Acido cítrico***	2.00
Manitol***	500
Celulosa microcristalina****	77
Acido fumárico NF***	20
Sabor naranja***	2
Estearato de magnesio***	5.78
total	914.81

15

*preparado en el ejemplo 2;

20

** disponible de Hoechst, GmbH bajo el nombre comercial, "SUNETT";

*** Estos componentes ya se encuentran disponibles y pueden comprarse comercialmente por medio de varios proveedores establecidos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients (2da Ed., 1984).

****disponible de FMC Corporation bajo el nombre comercial "AVICEL PH101".

La mezcla resultante se comprimió en una prensa de tabletas giratoria a 40 rpm utilizando una tableteadora con borde biselado con vista con un

diámetro de 1.5 cm para producir tabletas con un peso de tableta promedio de 914.8 mg, una dureza de tableta de 3.1 kp como se determinó por la prueba de dureza en Lieberman, y un espesor de tableta de 0.5 cm. Friabilidad por medio del método USP fue de 3.3%.

5

EJEMPLO 4

Evaluación de tabletas masticables de los ejemplos 1 y 3

10 Las tabletas preparadas en los ejemplos 1 y 3, respectivamente, se sometieron a prueba independientemente por medio de panelistas, que evaluaron cada tableta en una base de sabor, textura y disolución.

Se encontró que ambas tabletas tenían un sabor similar, con un sabor amargo muy ligero detectado por la mayoría de los panelistas. Se encontró que las tabletas del ejemplo 1 tenían una apariencia granulosa perceptible que oscilaba de "ligera" a "evidente" y una superficie áspera. En contraste, las partículas de "textura encubierta" de la presente invención producidas de conformidad con el ejemplo 3 no tuvieron una apariencia granulosa, una textura suave y una buena "disolución", es decir, la tableta se removió rápidamente de la cavidad oral con masticado mínimo requerido.

20 Las tabletas del ejemplo 1 y ejemplo 3 también se evaluaron para disolución mediante el método de paletas USP (aparato II) en un regulador de pH de fosfato de pH 5.8 a 75 rpm. 100% del ingrediente activo de acetaminofeno se liberó de las tabletas del ejemplo 1 y el ejemplo 3 en 45 minutos.

Este ejemplo mostró que aunque las tabletas sobrerrevestidas de textura encubierta de la presente invención tuvieron un sabor similar al de las tabletas de la técnica anterior, las anteriores eran más suaves y menos granuladas. Como resultado, las tabletas sobrerrevestidas de textura encubierta

5 se adaptan más a la forma de tabletas masticables.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una partícula de textura encubierta comprende: a) un núcleo que
contiene un ingrediente activo; b) una primera capa de revestimiento
comprendida de un agente de encubrimiento de sabor que cubre
substancialmente el núcleo; y c) una segunda capa de revestimiento en la
superficie de la primera capa de revestimiento, la segunda capa de revestimiento
10 está comprendida de: i) un polímero formador de película; ii) un agente
antigranuloso.

2.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque la segunda capa de revestimiento cubre
sustancialmente la primera capa de revestimiento.

15 3.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque el ingrediente activo se selecciona del grupo que
consiste en un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofeno,
pseudoefedrina, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina,
astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antácidos, sales
20 farmacéuticamente aceptables de los mismos, metabolitos de los mismos, y
mezclas de los mismos.

4.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque el agente de encubrimiento de sabor se comprende

de una mezcla de a) un polímero entérico, y b) un polímero formador de película insoluble.

5.- La partícula de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque el polímero entérico se selecciona del grupo que
5 consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, y mezclas de los mismos.

6.- La partícula de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque el polímero formador de película insoluble se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, etilcelulosa, y mezclas
10 de los mismos.

7.- La partícula de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la relación en peso del polímero entérico a polímero formador de película insoluble en la primera capa de revestimiento se encuentra en la escala de alrededor de 20:80 a aproximadamente 80:20.

8.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1, que cumple
15 con la especificación de disolución de USP para formas de dosificación de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo particular.

9.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona de
20 grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas, gelatinas y mezclas de los mismos.

10.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

11.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizada además porque la segunda capa de revestimiento consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

12.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la relación en peso de la película que forma el polímero a agente antigranuloso en la segunda capa de revestimiento está en la
10 escala de aproximadamente 10:9 a alrededor de 90:10.

13.- La partícula de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la segunda capa de revestimiento está en la escala de aproximadamente 50:50.

14.- Una tableta que consta de las partículas que se reclaman en la reivindicación 1.

15.- Una tableta masticable que consta de las partículas que se reclaman en la reivindicación 1.

16.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15,
20 caracterizada además porque la primera capa de revestimiento carece sustancialmente de plastificador.

17.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio

no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los
5 mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

18.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque cumple con la especificación de disolución de la USP para tabletas masticables de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo particular.

10 19.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas,
15 gelatinas y sus mezclas.

20.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polietilenglicol y sus mezclas.

21.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15,
20 caracterizada además porque la segunda capa de revestimiento consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

22.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque la relación en peso del polímero formador de

película a agente antigranuloso en la segunda capa de revestimiento está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

23.- Una tableta de desintegración rápida que consta de las partículas que se reclaman en la reivindicación 1.

5 24.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque la primera capa de revestimiento o la segunda capa de revestimiento carece sustancialmente de plastificador.

25.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el ingrediente activo es un
10 fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

15 26.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque cumple con la especificación de disolución de la USP para tabletas masticables de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo particular.

20 27.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos,

alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, peptinas, gelatinas y sus mezclas.

28.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el agente antigranuloso se
5 selecciona del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polietilenglicol y sus mezclas.

29.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque la capa segunda capa de revestimiento consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

10 30.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la segunda capa de revestimiento está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

31.- Un método de partículas de encubrimiento de textura que
15 comprende un ingrediente activo, el cual comprende: a) aplicar una primera capa de revestimiento sustancialmente continua sobre las partículas, donde la primera capa de revestimiento comprende un agente de encubrimiento de sabor; b) aplicar una segunda capa de revestimiento en la superficie de la primera capa de revestimiento, la segunda capa de revestimiento comprende una mezcla de 1) un
20 polímero formador de película y 2) un agente antigranuloso.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina,

dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

5 33.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas,
10 gelatinas y sus mezclas.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en polioxietileno, polietilenglicol y sus mezclas.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 31,
15 caracterizado además porque la segunda capa de revestimiento consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la segunda capa de revestimiento está en la
20 escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

37.- Una partícula de textura encubierta que comprende: a) un núcleo que contiene un ingrediente activo y b) una capa de revestimiento de encubrimiento de textura sobre la superficie del núcleo, la capa de revestimiento

de encubrimiento de textura consta de i) un polímero formador de película; ii) un agente antigranuloso.

38.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

39.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque cumple con la especificación de disolución de la USP para formas de dosis de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo particular.

40.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas, gelatinas y sus mezclas.

41.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno, polietilenglicol y sus mezclas.

42.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque la capa de revestimiento de encubrimiento de textura consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

43.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37,
5 caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la capa de revestimiento de encubrimiento de textura está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

44.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37,
10 caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la capa de revestimiento de encubrimiento de textura está en la escala de aproximadamente 50:50.

45.- Una tableta que consta de las partículas que se reclaman en la reivindicación 37.

46.- Una tableta masticable que consta de las partículas que se
15 reclaman en la reivindicación 37.

47.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 46,
caracterizada además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina,
20 loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

48.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, 5 alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas, gelatinas y sus mezclas.

49.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polietilenglicol y sus mezclas.

10 50.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque la capa de revestimiento de encubrimiento de textura consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

51.- La tableta masticable de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de 15 película a agente antigranuloso en la capa de revestimiento de encubrimiento de textura está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

52.- Una tableta de desintegración rápida que consta de las partículas que se reclaman en la reivindicación 37.

53.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la 20 reivindicación 52, caracterizada además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina,

astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

54.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos, alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas, gelatinas y sus mezclas.

55.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polietilenglicol y sus mezclas.

56.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque la capa de revestimiento de encubrimiento de textura consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

57.- La tableta de desintegración rápida de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la capa de revestimiento de encubrimiento de textura está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

58.- Un método para encubrir la textura de partículas que comprenden un ingrediente activo, dicho método comprende: a) aplicar una capa

de revestimiento sobre el ingrediente activo, la capa de revestimiento que comprende una textura de 1) un polímero formador de película y 2) un agente antigranuloso.

5 59.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfan, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, sales farmacéuticamente aceptables de los
10 mismos, sus metabolitos y sus mezclas.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el polímero formador de película se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, almidones, alginatos,
15 alcoholes polivinílicos, gomas xantano, gomas guar, polisacáridos, pectinas, gelatinas y sus mezclas.

61.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el agente antigranuloso se selecciona del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polietilenglicol y sus mezclas.

20 62.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque la capa de revestimiento consta de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

63.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque la relación en peso de polímero formador de película a agente antigranuloso en la capa de revestimiento de encubrimiento de textura está en la escala de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

5 64.- La partícula de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque la capa de revestimiento de encubrimiento de textura cubre sustancialmente el núcleo.

65.- Una tableta que comprende las partículas que se reclaman en la reivindicación 64.

10 66.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque la capa de revestimiento es sustancialmente continua.

67.- Una partícula de textura encubierta que comprende una matriz, dicha matriz consta de: a) un ingrediente activo; b) un polímero formador de película; y c) un agente antigranuloso, en donde el polímero formador de película y el agente antigranuloso están expuestos en la superficie de la partícula en una cantidad efectiva para encubrir la textura del ingrediente activo.

68.- La partícula de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada además porque el diámetro promedio de dicha partícula es de 20 aproximadamente 50 a 500 micras.

69.- La partícula de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada además porque la relación en peso de polímero formador de

película a agente antigranuloso es de aproximadamente 10:90 a alrededor de 90:10.

70.- La partícula de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada además porque el polímero formador de película y el agente
5 antigranuloso están presentes en una cantidad, con base en el peso de la partícula de textura encubierta, de aproximadamente 25 a alrededor de 90%.

71.- La partícula de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada además porque está elaborada por secado por aspersión de una
mezcla que comprende el ingrediente activo, un polímero formador de película y
10 un agente antigranuloso.

72.- Un método para elaborar partículas de textura enmascarada que comprende un ingrediente activo, el método comprende secar por aspersión una mezcla que comprende a) un polímero formador de película y un agente
antigranuloso que están presentes en una cantidad efectiva para encubrir la
15 textura del ingrediente activo; b) el ingrediente activo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen partículas de textura enmascarada y tabletas masticables elaboradas a partir de las mismas; las partículas de textura enmascarada constan de un núcleo que contiene un ingrediente activo, una primera capa de revestimiento opcional que consta de un agente de enmascaramiento de sabor que cubre sustancialmente el núcleo; y una segunda capa de revestimiento, que como opción puede cubrir sustancialmente la primera capa de revestimiento o el núcleo, que consta de un polímero formador de película y un agente antigranuloso; las partículas pueden producirse en forma de tableta, tal como una forma de tableta masticable, que provee la liberación inmediata del ingrediente activo.

MC*SR*MA*PM*IM/aom*tpj*tc*yac*ald

MCP231

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION []		
MODELO DE UTILIDAD []		
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]	[]
• Descripción de la invención	[]	[]
• Dibujos de ser estos pertinentes	[]	[]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]

DISEÑO INDUSTRIAL []		
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]

ESQUEMA DE TRAZADO []		
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]

Firma Responsable



Radicación : 01109552 00000000 Feitos: 47
Fecha (UTC): 2001-12-21 15:47:10
Fecha: Trámite : 002 PRIENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Controlador: 12 2002 00
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-109552

Fecha: 5 de marzo de 2002

Se informa que:

Desde fecha 22 de febrero de 1996,
del folio 84497 al folio 84501 del
libro de Protocolo N° 291, obra el poder
N° 16465 conferido por MCNEIL-PPC,
INC.

domiciliado(a) en GRANDVIEW ROAD SKILLMAN,
NEW JERSEY 08558. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE, IGNACIO
ESCOBAR URIBE, LUIS PATIÑO LEYVA, MAURICIO
PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 09153

REFERENCIA:	Radicación	01-109552
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 MAR. 2002

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

63125

 4/13/2020