

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
O AP DERADO
(74)

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección Cra 11A No 94-76 (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) COMPOSICIONES DE RECUBRIMIENTO POR INMERSIÓN QUE CONTIENEN ÉTERES DE CELULOSA

6

Clasificación Internacional (51)

A 61 K 3/20 // 9/16 // 9/48 // 9/50

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Mayo 15, 2001

Septiembre 28, 2001

Abril 12, 2002

(31) Número de Solicitud

60/291,127

60/325,726

10/122,999

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

6 meses

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

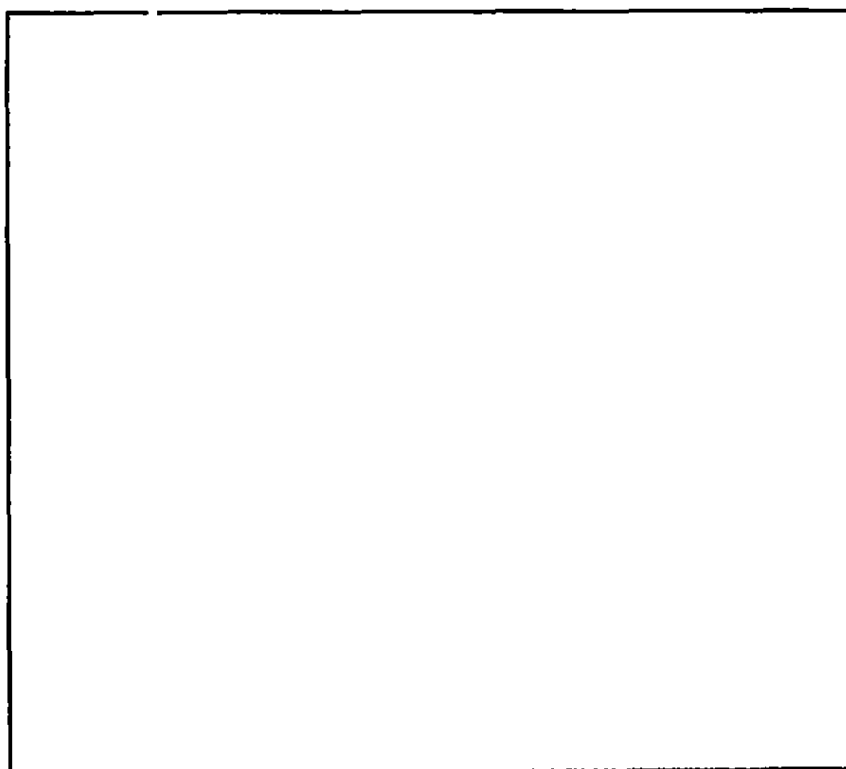
otros

☐

9 Comprobante de pago No 02 - 25.763 // 02 - 25.768 // 02 - 29.843 // 02 - 29.844

Fecha 22/04/02 // 22/04/02 // 07/05/02 // 07/05/02

- ☐ 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 se 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE
FIRMA *Jimena Escobar Uribe*

C C 39 779 452 de Usaquén T.P 68 288

2471/P

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CYNTHIA GULIAN**
(Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América) ;
- 2.) **WALTER G. GOWAN, Jr.**
(Woodstock, Georgia 30189, Estados Unido de América) ;
- 3.) **KISHOR B. PAREKH**
(Horsham, Pennsylvania 19044, Estados Unidos de América) ;
- 4.) **JOSEPH M. MORRIS**
(Coatesville, Pennsylvania, 19320, Estados Unidos de América) ;
- 5.) **THOMAS J. MARKLEY**
(North Wales, Pennsylvania 19454, Estados Unidos de América) ;
- 6.) **DENNIS C. WIEAND**
(Coopersburg, Pennsylvania 18036, Estados Unidos de América) ;
- 7.) **GERARD P. McNALLY**
(Berwyn, Pennsylvania 19312, Estados Unidos de América).

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 **"COMPOSICIONES DE RECUBRIMIENTO POR INMERSIÓN QUE CONTIENEN ÉTERES DE CELULOSA "**.

Clase A61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de Usaquéen
T P 68 228
Cod 5376

29-71



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

4

OPERACIONES Y LIBROS

Radicación : 00041349 00000000

Folios: 81

Fecha (CMD): 2002-05-15 15:59:06

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTY

Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NTT 900174080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 25 763
FECHA ABRIL 22 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-90110-6	4118578	19/04/2002	3 387 280 00

***** CONCEPTO *****

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	TRAMITES DE SOL DE DISEÑOS INDUS	378 000 00
	TOTAL	378 000 00

SOM TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 00041349 00300000

Folios: 01

Fecha (RUB): 2002-05-15 15:59:06

Tramite: 1 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NTT 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 25 768
FECHA: ABRIL 22 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4113578	19/04/2002	3 387 280 00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	104.000 00
		TOTAL	104 000 00

SOM CIENTO SEIS 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

3471

6



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 82941349 00000000

Folios 81

Fecha (RR): 2002-05-15 15:59:46

Tramite 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENT

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

N°T : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 29 843
FECHA MAYO 7 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCUBAR ORTIZ ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4063373	07/05/2002	5 365 000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106 000 00
		TOTAL	106 000 00

SON CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONDE

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0001349 00000000

Folios: 01

Fecha (DD): 2002-05-15 15:50:06

Trámite : 002 PATENTES/D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 29 844
FECHA MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCOBAR ORTIZ ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4063373	07/05/2002	5 365 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106 000 00
		TOTAL	\$ 106 000 00

SON CIENTO SEIS 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

**COMPOSICIONES DE RECUBRIMIENTO POR INMERSIÓN QUE
CONTIENEN ÉTERES DE CELULOSA**

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud estadounidense
Numero 60/291 127 presentada el 15 de mayo de 2001 y de la solicitud
estadounidense No 60/325 726 presentada el 28 de septiembre de 2001, las
cuales son ambas incorporadas aquí en su totalidad por vía de referencia en
su totalidad

10

CAMPO DE LA INVENCIÓN

 Esta invención se relaciona con composiciones novedosas, solubles
en agua, libres de gelatina, para cubrir substratos por inmersión, tales como
tabletas y cápsulas, y con métodos para producir tales formas de
15 dosificación Esta invención se relaciona adicionalmente con un método para
incrementar la ganancia de peso de una película soluble en agua, libre de
gelatina, que forma recubrimiento sobre una tableta o cápsula recubierta por
inmersión

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

 Durante la mayor parte de este siglo, las cápsulas de gelatina duras
fueron una forma popular de dosificación para drogas de prescripción y
drogas de suministro sobre el mostrador (OTC) La capacidad de combinar
mitades de cápsulas que tienen diferentes colores proporcionó a los
25 fabricantes un medio único de distinguir diferentes productos farmacéuticos

Muchos pacientes prefirieron cápsulas a las tabletas, percibiéndolas como más fáciles de ingerir. Esta preferencia del consumidor impulsó a los fabricantes de productos farmacéuticos a comercializar ciertos productos en la forma de cápsulas, aun cuando ellos se encontraran también disponibles en forma de tableta.

En general, cápsulas vacías de gelatina dura son manufacturadas utilizando equipo automatizado. Este equipo utiliza filas de clavijas de acero inoxidable, montadas sobre barras o placas, las cuales son sumergidas dentro de una solución de gelatina mantenida a una temperatura y fluidez uniformes. Las clavijas son luego retiradas desde la solución de gelatina, se hacen girar, y luego se insertan dentro de hornos de secamiento, a través de los cuales se fuerza una fuerte ráfaga de aire filtrado con humedad controlada. Una mitad de cápsula sin acabar es formada de esta manera sobre cada clavija durante el secamiento. Cada mitad de cápsula es luego desmontada, recortada hasta longitud uniforme, llenada y unida a una mitad casante apropiada.

Una alternativa para productos de cápsula son "caplets", que son tabletas sólidas, oblongas, que frecuentemente están recubiertas con diferentes polímeros tales como ésteres de celulosa para mejorar su aspecto estético, estabilidad, e ingeribilidad. Típicamente, tales polímeros son aplicados a las tabletas ya sea desde solución en solventes orgánicos, o desde dispersión acuosa mediante rocío. No obstante, tales tabletas recubiertas por rocío carecen de la superficie lustrosa y de la elegancia de

las cápsulas de gelatina dura. Adicionalmente, no es comercialmente conveniente recubrir por rocío una tableta con un recubrimiento de color diferente en cada extremo.

5 Otra alternativa para productos de cápsula son las "gelcaps", las cuales son formas de dosificación elegantes, lustrosas, preferidas por el consumidor que son preparadas sumergiendo cada mitad de una tableta alargada en dos colores diferentes de solución de gelatina. Véase las patentes estadounidenses Nos. 4 820 524, 5 538 125, 5 685 589, 5 770 225,
10 5 198 227, y 5 296 233, las cuales son todas incorporadas aquí por vía de referencia. Una forma de dosificación similar, comercialmente disponible como una "geltab", es preparada sumergiendo cada mitad de una tableta redonda, convexa, dentro de solución de gelatina de colores diferentes, tal como se describe en las patentes estadounidenses Nos. 5 228 916,
15 5 436 026 y 5 679 406, las cuales son todas incorporadas aquí por vía de referencia. Tal como aquí se usa tales "gelcaps" y "geltabs" estarán incluidas dentro del término más amplio "tabletas".

 No obstante, el uso de gelatina como un material farmacéutico de
20 recubrimiento presenta ciertas desventajas y limitaciones, las cuales incluyen el potencial para velocidad de disolución disminuida después de almacenamiento prolongado debido a la formación de enlaces transversales de la gelatina, potencial para contaminación microbiana de la solución de gelatina durante el procesamiento, y prolongados tiempos de elaboración por
25 razón de exigencias extensivas de secamiento. Adicionalmente, los costos

relacionados con energía asociados con los recubrimientos de gelatina tienden a ser elevados puesto que el material de gelatina es aplicado típicamente al substrato a una temperatura elevada de por lo menos aproximadamente 40°C, con el fin de mantener la fluidez de la gelatina, mientras los substratos son mantenidos aproximadamente a 50°C con el fin de reducir al mínimo el desarrollo microbial

Se han hecho diferentes intentos para producir cápsulas de conchas duras sin gelatina. Por ejemplo, la WO 00/18835 expone la combinación de éteres de almidón o almidón oxidado e hidrocoloides para uso para preparar envolturas de cápsulas duras mediante procesamiento convencional de moldeo por inmersión. Véase también la patente estadounidense No 4 001 211 (cápsulas preparadas mediante moldeo por inmersión de clavija con composiciones de éter de metilcelulosa termogelificada). No obstante, debido a inquietudes de apisonamiento potencial, las cápsulas de gelatina dura ya no constituyen un sistema preferido de suministro para el consumidor (sobre el mostrador) de productos farmacéuticos, suplementos de dieta, u otros productos similares. Adicionalmente, las propiedades de una composición ideal en la cual se han de sumergir clavijas de acero, luego secarse para formar vainas de cápsulas duras sobre las mismas no son necesariamente iguales tal como aquellas para sumergir tabletas para formar un recubrimiento sobre las mismas. Por ejemplo, propiedades físicas pertinentes tales como viscosidades, ganancia de peso, espesor de película, resistencia a la tracción, elasticidad, y contenido de humedad difenrán entre composiciones para formación de cápsulas duras y para recubrir tabletas

Véase, por ejemplo, la patente estadounidense No 1 787 777 (Difieren las condiciones de temperaturas óptimas del sustrato y de la solución de recubrimiento, los tiempos de permanencia en la solución, y las condiciones de secamiento)

5

Una desventaja asociada con la inmersión de tabletas o de cápsulas dentro de un sistema de recubrimiento sin gelatina consiste en que los recubrimientos resultantes frecuentemente carecen de resistencia a la tensión adecuada, plasticidad, dureza, y de espesor. Además, la inclusión de

10 plastificantes dentro de tales sistemas de recubrimiento sin gelatina frecuentemente producen tabletas que tienen recubrimientos blandos, pastosos, sin una dureza suficiente para mantener su forma o uniformidad durante el manejo. Además, muchas composiciones sin gelatina no se adhieren al sustrato de la tableta en una cantidad suficiente para cubrir de

15 manera uniforme la tableta después de una sola inmersión. Además, muchas composiciones sin gelatina carecen de las propiedades reológicas suficientes necesarias para mantener dispersión uniforme de color a través de todo el proceso de inmersión y secamiento. Aunque se han hecho intentos para mejorar las propiedades reológicas de estas composiciones

20 mediante, por ejemplo, el incremento de su contenido de sólidos, con el fin de aumentar la viscosidad. No obstante, tales composiciones frecuentemente originaron desventajosamente estética indeseable de recubrimiento, tal como rugosidad superficial, lustre disminuido, y espesor de recubrimiento no uniforme.

25

Es deseable encontrar un material de recubrimiento por inmersión, que no solamente produzca una forma de dosificación similar elegante, brillante, de alto lustre, preferida por el consumidor, similar a la de las formas recubiertas con gelatina, pero la cual está ausente de las limitaciones de la gelatina, particularmente las observadas antenormente

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición formadora de película, para recubrir por inmersión un sustrato que comprende, que consiste en y/o que está compuesta esencialmente por

a) hidroxipropilmetilcelulosa, y

b) un espesador seleccionado entre el grupo formado por goma de xantano, carrageno y sus mezclas,

en donde la composiciones posee un lustre superficial de por lo menos 150 al aplicarse a través de recubrimiento por inmersión a un sustrato

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a una composición soluble en agua para recubrir por inmersión un sustrato que comprende, que está formada por, y/o que consiste esencialmente de

a) hidroxipropilmetil celulosa, y

b) aceite de castor,

en donde la composición posee un lustre superficial de por lo menos 150 al aplicarse mediante de recubrimiento por inmersión a un sustrato

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a una
5 composición soluble en agua para recubrir por inmersión un sustrato que comprende, que está constituida por, y/o que consiste esencialmente de

a) hidroxipropilmetil celulosa, y

b) maltodextrina,

10 en donde la composición posee un lustre superficial de por lo menos 150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato

Hemos encontrado que cuando una forma de dosificación es recubierta con la composición de la presente invención, el resultado es una
15 forma de dosificación elegante, brillante, de alto lustre, preferida por el consumidor, similar a la de una forma recubierta con gelatina, pero que carece de las limitaciones asociadas con la gelatina, particularmente aquellas que se hicieron notar anteriormente Hemos encontrado también que cuando una composición tal es utilizada en operaciones de
20 recubrimiento por inmersión y de recubrimiento por pulverización, no se inhibe la disolución del material activo recubierto por la misma
Adicionalmente, hemos encontrado que la uniformidad de color de formas de dosificación recubiertas con tales composiciones es mejorada por la adición a las mismas de un mejorador de ganancia de peso

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como aquí se usa, el término "cápsulas" se refiere a compartimentos de envoltura duros, que encierran un ingrediente dosificable. El término "Tabletas", tal como aquí se emplea, se refiere a formas sólidas de dosificación comprimidas o moldeadas de cualquier forma o tamaño. El término "Capletas", tal como aquí se usa, se refiere a tabletas sólidas, de forma oblonga. El término "Gelcaps" se refiere a capletas sólidas que tienen un recubrimiento gelatinoso lustroso y el término "geltabs", se refiere a tabletas sólidas que tienen lados planos, caras opuestas convexas, y un recubrimiento gelatinoso lustroso. El término "Dureza" tal como aquí se usa en conexión con películas o recubrimientos indica la resistencia de la película/recubrimiento a la deformación por impacto. La expresión "Soluble en agua", tal como aquí se usa en conexión con materiales no poliméricos, significará desde escasamente solubles hasta no solubles, es decir, se requieren no más de 100 partes de agua para disolver 1 parte de soluto no polimérico, soluble en agua. Véase Remington, "The science and practice of pharmacy", páginas 208-209 (2000). "Soluble en agua", tal como aquí se emplea en conexión con materiales poliméricos, significará que el polímero se dilata en agua y puede ser dispersado al nivel molecular para formar una dispersión homogénea o una "Solución" coloidal. "Lustre superficial" tal como aquí se emplea, se referirá al grado de reflectancia de luz según se determina a un ángulo de incidencia de 60° utilizando el método expuesto aquí en el Ejemplo 7.

Dimeticona es un material farmacéutico reconocido formado por polímeros de siloxano lineales que contienen unidades repetitivas de la fórmula $\{-(CH_2)_2SiO\}_n$ estabilizados con unidades bloqueadoras de extremo de trimetilsiloxi de la fórmula $\{(CH_3)_3SiO-\}$ Simeticona es una mezcla de dimeticona y dióxido de silicio. Para las finalidades de esta invención, los dos materiales pueden ser utilizados de manera intercambiable.

La primera modalidad de esta invención está dirigida a composiciones formadoras de película solubles en agua, substancialmente libres de gelatina para tabletas de recubrimiento por inmersión o a la manufactura de cápsulas mediante un proceso de moldeo por inmersión. Una composición comprende, está compuesta de, y/o consiste esencialmente de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, un espesador, tal como un hidrocoloide, por ejemplo, goma de xantano o carrágeno. En otra modalidad, la composición comprende, está formada por, y/o consiste esencialmente de un formador de película tal como un almidón modificado seleccionado entre almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca y derivados y mezclas de los mismos, un espesador seleccionado entre sucrosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa y derivados y mezclas de los mismos, y un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de castor, glicena, y sus mezclas. Todavía en otra modalidad, la composición comprende, está formada por, y/o esencialmente consiste en un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y opcionalmente un plastificante, tal como aceites

vegetales, por ejemplo, aceite de castor, y opcionalmente puede estar sustancialmente libre de espesantes tales como hidrocoloides, por ejemplo, goma de xantano. Todavía, en otra modalidad, la composición comprende, consiste de, y/o está esencialmente formada por un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, un extendedor, tal como polícarbohidratos, por ejemplo, maltodextrina, y opcionalmente un plastificante, tal como glicoles, por ejemplo, polietilenglicol, y opcionalmente puede estar sustancialmente libre de espesadores tales como hidrocoloides, por ejemplo, goma de xantano. Tal como aquí se utiliza, "Substancialmente libre de gelatina" significará menos de aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo menos de aproximadamente 0,5 por ciento de gelatina en la composición, y "substancialmente libre de espesadores" significará menos de aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo menos de aproximadamente 0,01 por ciento de espesadores en la composición.

15

Cualquier formador de película conocido en la técnica es adecuado para uso en la composición formadora de película de la presente invención. Ejemplos de formadores adecuados de película incluyen, pero no están limitados a estos, polivinil alcohol (PVA), almidón hidroxipropílico, almidón hidroxietílico, pululán, almidón metilético, almidón carboximetílico, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC), hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosa (HEMPMC), almidones pregelatinizados y polímeros y derivados y mezclas de los mismos.

25

Un compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa adecuado es "HPMC 2910", el cual es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0,23, y que contiene, con base en el peso total del compuesto, desde

5 aproximadamente 29 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento de metoxilo y desde aproximadamente 7 por ciento hasta alrededor de 12 por ciento de grupos de hidroxilpropil. El HPMC-2910 se encuentra comercialmente disponible de la Dow Chemical Company bajo el nombre comercial, "Metocel E". El "Metocel E5", que es una calidad de HPMC-2910 adecuado

10 para uso en la presente invención, tienen una viscosidad de aproximadamente 4 a 6 cps (4 a 6 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2 por ciento según se determina mediante un viscosímetro Ubbelohde. De manera similar, el "Metocel E6", que es otro grado de HPMC-2910 adecuado para uso en la presente invención, tiene

15 una viscosidad de aproximadamente 5 a 7 cps (5 a 7 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2 por ciento según se determina mediante un viscosímetro Ubbelohde. El "Metocel E15", que es otra categoría de HPMC-2910 adecuado para uso en la presente invención, tiene una viscosidad aproximadamente de 15000 cps (15 milipascal-segundos) a 20°C

20 en una solución acuosa al 2 por ciento, según se determinó mediante un viscosímetro Ubbelohde. Tal como se utiliza en la presente, "grado de sustitución" significará el número promedio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidro glucosa, y "solución molar de hidroxipropilo" significará el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidro glucosa.

Tal como aquí se emplea, el término "almidones modificados", incluye almidones que han sido modificados mediante formación de enlaces transversales, modificados químicamente para estabilidad mejorada, o modificados físicamente para lograr propiedades mejoradas de solubilidad

- 5 Tal como aquí se emplea, "almidones pregelatinizados" o "almidones hechos instantáneos" se refiere a almidones modificados que han sido prehumedecidos, luego secados, para mejorar su solubilidad en agua fría. Almidones modificados adecuados se encuentran comercialmente disponibles de varios proveedores tales como, por ejemplo, A E Staley
- 10 Manufacturing Company y National Starch & Chemical Company. Un almidón modificado adecuado incluye los almidones derivados de maíz céreo pre-gelatinizado que se encuentran comercialmente disponibles de National Starch & Chemical Company bajo los nombres comerciales, "Purty Gum" y "Filmset", y derivados, copolímeros, y sus mezclas. Tales almidones
- 15 grasos de maíz contienen típicamente, con base en el peso total del almidón, desde aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor de 18 por ciento de amilosa y desde aproximadamente 100 por ciento hasta alrededor de 88 por ciento de amilopectina.

- 20 Dextrinas de tapioca adecuadas incluyen las que se encuentran disponibles de National Starch & Chemical Company bajo el nombre comercial "Crystal Gum" o "K-4484", y sus derivados tales como almidón alimenticio modificado derivado de tapioca, que se encuentra disponible de National Starch & Chemical Company bajo el nombre comercial "Punty Gum
- 25 40", y copolímeros y mezclas.

Cualquier espesador conocido en la técnica es adecuado para uso en la composición formadora de película de la presente invención. Ejemplos de tales espesadores incluyen, pero no están limitados a hidrocoloides tales como arginatos, agar, goma guar, algarroba, carrágeno, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, xantano, gelano, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarín, escleroglucano, goma arábiga, inulina, pectina, fuelan, ramsan, zooglan, metilán, quitina, ciclodextrina, quitosán, y derivados y mezclas de los mismos. Espesadores adicionales adecuados incluyen sucrosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa, y materiales similares, y sus derivados y combinaciones de los mismos.

Gomas de xantano adecuadas incluyen aquellas disponibles de C P Kelco Company bajo el nombre comercial "Keltrol 1000", "Xantrol 180", o "K9B310".

Cualquier plastificante conocido en la industria farmacéutica es adecuado para uso en la presente invención, y puede incluir pero sin limitación, polietilenglicol, glicerina, sorbitol, citrato de trietilo, citrato de butilo, sebacato de dibutilo, aceites vegetales tales como aceite de castor, agentes activos de superficie tales como polisorbatos, sulfatos laurílicos de sodio, y sulfosuccinatos dioctílicos de sodio, propilén glicol, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, gomas naturales y sus mezclas. En soluciones que contienen un formador de película de éter de celulosa, un plastificante opcional puede estar presente en una cantidad, basada en el

peso total de la solución desde aproximadamente 0 por ciento, hasta alrededor de 40 por ciento

En una modalidad, la composición formadora de película para
5 sustratos de recubrimiento por inmersión puede estar sustancialmente libre de gelatina, es decir, por ejemplo, contiene menos de aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por ciento de gelatina

En otra modalidad, la composición formadora de película para
10 sustratos de recubrimiento por inmersión puede estar sustancialmente libre de materiales derivados de bovinos, es decir, por ejemplo, que contengan menos de aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por ciento de materiales derivados de bovino

En modalidades en donde se utiliza en la composición un formador de
15 película, de éter de celulosa, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión puede estar sustancialmente libre de hidrocoloides, es decir, por ejemplo, que contiene menos de aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por
20 ciento de hidrocoloides

Todavía en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión, puede estar sustancialmente libre de plastificantes, es decir, por ejemplo, que contenga menos de

aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por ciento de plastificantes

En una modalidad, la composición formadora de película para
5 substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base al peso total de sólidos secos de la composición, desde aproximadamente 95 por ciento, hasta menos de aproximadamente 100 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 95 por ciento hasta alrededor de 99,5 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo,
10 hidroxipropilmetilcelulosa, y desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento de un espesador tal como un hidrocoloide, por ejemplo, goma de xantano

En otra modalidad, la composición formadora de película para
15 substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base al peso total de sólidos secos de la composición, desde aproximadamente 40 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 50 por ciento hasta alrededor de 55 por ciento, de un almidón modificado, por ejemplo, un almidón cereal de maíz, una dextrina de tapioca, y/o mezclas y
20 derivados de las mismas, desde aproximadamente 15 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento, por ejemplo, desde alrededor de 20 por ciento hasta cerca de 25 por ciento de un plastificante, por ejemplo, glicena, polietilén glicol, propilén glicol, aceite de castor, y sus mezclas, y desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo,
25 desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento de

un espesador, por ejemplo, sucrosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa, y sus mezclas

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película
5 para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso total de sólidos secos, de la composición, desde aproximadamente 95 por ciento hasta alrededor de 100 por ciento, por ejemplo, desde alrededor de 97 por ciento hasta aproximadamente 100 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetil
10 celulosa, y está substancialmente libre de hidrocoloides, es decir, por ejemplo, contiene menos de aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por ciento de hidrocoloides

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película
15 para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso total de sólidos secos de la composición, desde aproximadamente 95 por ciento hasta alrededor de 100 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 97 por ciento hasta cerca de 100 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta
20 alrededor de 1,0 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,25 por ciento hasta alrededor de 0,5 por ciento de un plastificante tal como aceites vegetales, por ejemplo, aceite de castor

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, basado en el peso total de sólidos secos de la composición, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 99 por ciento, por ejemplo, desde 5 aproximadamente 50 por ciento hasta alrededor de 90 por ciento, o desde alrededor de 80 por ciento hasta cerca de 90 por ciento de un formador de película, tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente 1 por ciento hasta alrededor de 80 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 50 por ciento o desde aproximadamente 5 por ciento hasta mas o menos 40 por ciento de un extendedor, tal como poliacarbohidratos, por ejemplo matodextrina, y desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento, por ejemplo, desde alrededor de 2,5 por ciento hasta mas o menos 15 por ciento de un plastificante, tal como glicoles, por ejemplo, polietilén glicol. Ejemplos de composiciones adecuadas secas se exponen en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos 5 470 581 y 6 183 808, que se incorporan aquí por vía de referencia.

Estas composiciones formadoras de película están típicamente en la forma de una dispersión para facilitar el recubrimiento de sustratos por inmersión en las mismas. Tales dispersiones contienen un solvente en una cantidad, basada en el peso total de la composición, que varía aproximadamente desde 30 por ciento hasta cerca de 97 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 80 por ciento hasta cerca de 92 por ciento ó desde cerca de 40 por ciento hasta alrededor de 75 por ciento. Ejemplos

de solventes adecuados incluyen, pero no están limitados, a agua, alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol, solventes orgánicos tales como cloruro de metileno, acetona, y solvente similares, y mezclas de los mismos

En una modalidad, el solvente es agua. La dispersión resultante formadora de película posee típicamente un nivel de sólidos de, con base en el peso total de la dispersión formadora de película, desde aproximadamente 3 por ciento hasta alrededor de 70 por ciento, por ejemplo, desde alrededor de 8 por ciento hasta aproximadamente 20 por ciento, o desde alrededor de 25 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento

10

En una modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso total en húmedo de la composición de dispersión por inmersión, desde alrededor de 5 por ciento hasta cerca de 20 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 8 por ciento, hasta alrededor de 15 por ciento, o desde cerca de 10 por ciento hasta aproximadamente 14 por ciento de un formador de película tal como hidroxipropilmetilcelulosa, y desde cerca de 0,05 por ciento hasta alrededor de 0,2 por ciento, por ejemplo desde aproximadamente 0,08 por ciento hasta más o menos 0,16 por ciento o desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 0,14 por ciento de un espesador tal como goma de xantano

En otra modalidad, la composición formadora de película contiene sustratos de recubrimiento por inmersión, con base en el peso total en húmedo de la composición de dispersión por inmersión, desde

25

aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 35 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 25 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento, de un formador de película tal como almidón céreo de maíz, dextrina de tapioca, y/o derivados y mezclas de los mismos, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 15 por ciento de un plastificante tal como glicenna, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de castor, y sus mezclas, y desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 15 por ciento de un espesador seleccionado entre sucrosa, fructosa, dextrosa, maltodextrina, polidextrosa, y sus mezclas

Todavía en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso húmedo total de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 8 hasta alrededor de 20 por ciento, o desde cerca de 10 por ciento hasta aproximadamente 16 por ciento de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con relación al peso total en húmedo total de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 8 por ciento, hasta alrededor de 20 por ciento o desde aproximadamente 10 hasta alrededor de 16 por ciento, de un

formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y está substancialmente libre de hidrocoloides, es decir, por ejemplo, contiene menos de aproximadamente 1 por ciento, o menos de alrededor de 0,01 por ciento de hidrocoloides

5

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con relación al peso total en humedo de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 8 por ciento, hasta alrededor de 20 por ciento o desde aproximadamente 10 hasta alrededor de 16 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y desde aproximadamente 0,01 por ciento hasta alrededor de 0,1 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 0,001 por ciento hasta alrededor de 0,09 por ciento de un plastificante tales como aceites vegetales, por ejemplo, aceite de castor

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con relación al peso total en húmedo de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 1 por ciento hasta alrededor de 21 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 10 por ciento hasta alrededor de 19 por ciento, o desde aproximadamente 16 por ciento hasta cerca de 19 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta

alrededor de 17 por ciento, por ejemplo desde cerca de 1 por ciento hasta
alrededor de 11 por ciento o desde aproximadamente 1 por ciento hasta más
o menos 8 por ciento de un extendedor, tal como polícarbohidratos, por
ejemplo, maltodextrina, y desde aproximadamente 0,02 por ciento hasta
5 alrededor de 4 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 por
ciento hasta alrededor de 3 por ciento de un plastificante tal como glicoles,
por ejemplo, polietilenglicol

Opcionalmente, la composición para inmersión puede comprender
10 adicionalmente otros ingredientes tales como, basados en el peso total de la
solución de inmersión, desde aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor
de 2 por ciento de preservativos tales como metilparabeno y propilparabeno,
desde aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor de 14 por ciento de
agentes opacificantes tales como dióxido de titanio y/o desde
15 aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor de 14 por ciento de
colorantes Véase *Remington's Practice of Pharmacy*, Martin & Cook, 17th
ed , pp 1625-30, que se incorporan aquí por vía de referencia

Se puede utilizar cualquier agente colorante adecuado para uso en
20 aplicaciones farmacéuticas en la present invención y puede incluir pero sin
limitación, colorantes azo, colorantes de quinotlona, colorantes de
trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de
hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y sus
mezclas Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen pero sin
25 limitación, azul V visible, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorubina,

ponceau 4R, amaranto, D&C rojo 33, D+C rojo 22, D+C rojo 26, D+C rojo 28, D+C amarillo 10, FD+C amarillo 5, FD+C amarillo 6, FD+C rojo 3, FD+C rojo 40, FD+C azul 1, FD+C azul 2, FD+C verde 3, negro brillante BN, negro carbón, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, xantoflavinina, carotenos, antioxianinas, tuménico, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina, y sus mezclas

En una modalidad, cada extremo de la tableta o cápsula puede ser recubierto con recubrimiento por inmersión de colores diferentes para proveer una apariencia distintiva para productos de especialidad Véase en la patente estadounidense No 4 820 524, la cual es incorporada aquí por vía de referencia

En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica está formada por a) un núcleo que contiene un ingrediente activo, b) una capa opcional de primer recubrimiento formada por un subrecubrimiento que cubre substancialmente el núcleo, y c) una segunda capa de recubrimiento sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento, estando formada la segunda capa de recubrimiento por la composición de recubrimiento por inmersión de la presente invención Tal como aquí se utiliza, la expresión "cubre substancialmente" significará que al menos aproximadamente el 95 por ciento del área superficial del núcleo está cubierta por el subrecubrimiento

En una modalidad alternativa, un primer ingrediente activo puede estar contenido en la primera capa de recubrimiento, y el núcleo puede contener un segundo ingrediente activo y/o una cantidad adicional del primer ingrediente activo. Todavía, en otra modalidad, el ingrediente activo puede estar contenido en la primera capa de recubrimiento, y el núcleo puede estar substancialmente libre, es decir, menos de aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,1 por ciento, de ingrediente activo.

El uso de subrecubrimientos es suficientemente conocido en la técnica y es expuesto, por ejemplo, en la patente estadounidense No 3 185 626, la cual se incorpora aquí por vía de referencia. Cualquier composición adecuada para recubrir con película una tableta puede ser utilizada como un subrecubrimiento de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de subrecubrimientos adecuados son expuestos en las patentes estadounidenses Nos 4 683 256, 4 543 370, 4 643 894, 4 828 841, 4 725 441, 4 802 924, 5 630 871, y 6 274 162, las cuales todas se incorporan aquí por vía de referencia. Subrecubrimientos adicionales adecuados incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxietilcelulosa, polícarbohidratos tales como goma de xantano, almidón, y maltodextrina, plastificantes que incluyen, por ejemplo, glicena, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato dibutílico, citrato trietilico, aceites vegetales tales como aceite de castor, agentes activos de superficie tales

como polisorbato-80, sulfato laurílico de sodio y sulfosuccinato de dioctil-sodio, polícarbohidratos, pigmentos, y opacificantes

En una modalidad, el subrecubrimiento puede estar formado por , con
5 base en el peso total del subrecubrimiento, desde aproximadamente 2 por ciento hasta alrededor de 8 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 4 por ciento hasta más o menos 6 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua, y desde aproximadamente 0,1 hasta alrededor de 1 por ciento, de aceite de castor, según se expone en detalle en la patente estadounidense
10 No 5 658 589, la cual se incorpora aquí por vía de referencia. En otra modalidad, el subrecubrimiento puede estar formado por, sobre la base del peso total del subrecubrimiento, desde aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 50 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 25 por ciento hasta más o menos 40 por ciento de HPMC, desde aproximadamente 45 por
15 ciento hasta alrededor de 75 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 50 por ciento hasta más o menos 70 por ciento de maltodextrina, y desde aproximadamente 1 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 5 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento de PEG 400

20 El subrecubrimiento seco típicamente está presente en una cantidad, con relación al peso seco del núcleo, desde aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento. La capa de recubrimiento secado por inmersión típicamente está presente en una cantidad, con base al peso seco del núcleo y el recubrimiento opcional, desde aproximadamente 1,5 por
25 ciento hasta alrededor de 10 por ciento

El espesor promedio de la capa de recubrimiento secado por inmersión típicamente es desde aproximadamente 40 hasta alrededor de 400 micrones. No obstante, un experto en la materia apreciaría con facilidad sin experimentación indebida, que el espesor del recubrimiento por inmersión puede variar con el fin de proveer una forma de dosificación más uniforme, más fácil de ingeniar, o para lograr un perfil de disolución deseado. Además, el espesor de recubrimiento de película obtenidos por inmersión pueden variar en localizaciones diferentes sobre el sustrato dependiendo de su forma. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento en un borde o esquina de un sustrato puede ser tanto como cincuenta por ciento hasta setenta por ciento menos que el espesor del recubrimiento en el centro de una cara principal del sustrato. Esta diferencia puede ser reducida al mínimo, por ejemplo, mediante el uso de un subrecubrimiento más grueso, o mediante el uso de composiciones de inmersión que originen incrementos de peso más elevados sobre el sustrato.

En modalidades en donde se desea un recubrimiento por inmersión más grueso, hemos encontrado que una cantidad efectiva de un intensificador de incremento de peso seleccionado entre el grupo formado por ximeticona, polisorbato 80 y sus mezclas, puede ser agregada a una composición formadora de película formada por, y/o que esencialmente consiste de un formador de película y un espesador opcional tal como un hidrocoloide. El intensificador de ganancia de peso es usado en una cantidad suficiente para incrementar la ganancia de peso de la solución de recubrimiento, por ejemplo, por al menos aproximadamente 10 por ciento,

por lo menos aproximadamente 20 por ciento, o por al menos aproximadamente 30 por ciento sobre un sustrato al secarse. El incremento de ganancia de peso por ciento es determinado con base en la diferencia entre el peso total del sustrato recubierto con la composición de recubrimiento que incluye el incrementador de ganancia de peso, y el peso total de un sustrato equivalente recubierto, el cual ha sido recubierto bajo condiciones similares de procesamiento con una composición de recubrimiento que no incluye una cantidad efectiva de incrementador de ganancia de peso

10

En una modalidad, el formador de película es un éter de celulosa tal como HPMC, y el espesador es un hidrocoloide tal como goma de xantano y el incrementador de ganancia de peso es simeticona

15 Una película adecuada formadora de composición capaz de lograr aumento incrementado de peso de recubrimiento por inmersión sobre un sustrato puede contener, con base en el peso seco total de la película formadora de la composición, desde aproximadamente 40 por ciento hasta alrededor de 99,9 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 95 por
20 ciento hasta alrededor de 99,5 por ciento, o desde aproximadamente 40 por ciento hasta cerca de 60 por ciento de un formador de película, desde aproximadamente 0 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0 por ciento hasta más o menos 10 por ciento, o desde cerca de 0,5 por ciento hasta aproximadamente 5 por ciento, o desde
25 alrededor de 10 por ciento hasta cerca de 25 por ciento de un espesador, y

desde cerca de 0,01 por ciento hasta alrededor de 0,25 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 0,03 por ciento hasta alrededor de 0,15 por ciento de un intensificador de ganancia de peso. Cuando las características estéticas de la tableta final son de interés particular, se recomienda no utilizar más de aproximadamente 0,25 por ciento de un incrementador de ganancia de peso. Como se indicó anteriormente, la cantidad de espesador adecuada para uso en la composición variará según, por ejemplo, el espesador particular seleccionado y las propiedades deseadas del recubrimiento. Por ejemplo, cuando la goma de xantano es el espesador de selección, la cantidad de espesador de goma de xantano puede variar, con base en el peso seco total de la composición formadora de película, desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento.

Las composiciones formadoras de película de la presente invención pueden ser preparadas combinando el formador de película, el espesador, y cualesquier ingredientes opcionales tales como plastificantes, preservativos, colorantes, opacificantes, el incrementador de ganancia de peso, u otros ingredientes con el solvente utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante, hasta obtener condición homogénea bajo condiciones del ambiente. En modalidades en donde se utiliza un derivado de almidón de maíz céreo como un formador de película, la mezcla puede ser calentada hasta una temperatura de aproximadamente 60°C hasta alrededor de 90°C para obtener dispersión más rápida de los ingredientes. Alternativamente, el formador de película y el espesador pueden ser mezclados previamente como polvos secos, seguido por la adición de la mezcla de polvo resultante.

al agua e incrementador de ganancia de peso opcional con alta velocidad de mezclado. Con el fin de retirar substancialmente todas las burbujas desde la mezcla resultante, la presión puede ser disminuida entonces hasta aproximadamente 5 pulgadas de Hg al tiempo que se reduce la velocidad de mezcla con el fin de evitar originar un vórtice en eso. Cualesquier otros ingredientes opcionales adicionales pueden ser añadidos entonces al mismo con operación de mezcla constante.

Sorprendentemente se ha encontrado que substratos pueden ser sumergidos dentro de tales soluciones de la presente invención utilizando el mismo equipo e intervalo similar de condiciones de proceso como las utilizadas para la producción de tabletas recubiertas con gelatina, moldeadas por inmersión. Por ejemplo, tanto tabletas como cápsulas duras pueden ser recubiertas utilizando las dispersiones acuosas de la presente invención mediante parámetros de proceso y equipo conocidos de inmersión en gelatina. Detalles de tal equipo y condiciones de procesamiento son conocidos en la técnica y son expuestos, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4 820 524, la cual se incorpora aquí por vía de referencia. De manera ventajosa, puesto que las soluciones de recubrimiento de la presente invención son fluidas a temperatura ambiente y son menos susceptibles a desarrollo microbial que composiciones de gelatina, el proceso de recubrimiento por inmersión puede tener lugar bajo condiciones de temperatura y presión ambientes.

Las tabletas recubiertas por inmersión con las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más agentes activos. El término "agente activo" es usado aquí en un sentido amplio y puede abarcar cualquier material que pueda ser llevado por o atrapado en el sistema. Por ejemplo, el agente activo puede ser un producto farmacéutico, nutracéutico, vitamina, suplemento de dieta, nutriente, hierba, producto alimenticio, producto colorante, nutricional, mineral, de suplemento, o agente favorecedor o agente similar y combinaciones de los mismos.

Los agentes activos útiles en la presente invención pueden ser seleccionados entre las clases de estos en las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores sobresalientes, alcaloides, antiácidos, analgésicos, agentes anabólicos, drogas anti-anginales, agentes antialérgicos, agentes de anti-arritmia, antiasmáticos, antibióticos, anticolesterolémicos, anticolvulsivos, anticoagulantes, antidepresivos, preparaciones antidiarréicas, antiheméticos, antihistaminas, antihipertensivos, anti-infecciosos, antiinflamatorios, agentes antilípidos, antimánicos, agentes anti-migraña, antinauseantes, antipsicóticos, agentes antiapoplejía, preparaciones antitiroideas, drogas anabólicas, agentes antiobesidad, anti-parasíticos, antipsicóticos, antipiréticos, antipasmódicos, antitrombóticos, agentes antitumores, antitusivos, agentes antiúlceras, agentes antiglicémicos, agentes ansiolíticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, agentes beta-bloqueantes, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, dilatadores cerebrales, agentes quelantes, agentes colecistequinina, agentes quemoterapéuticos, activadores del conocimiento, contraseptivos,

dilatadores coronarios, supresores de la tos, descongestionantes, desodorantes, agentes dermatológicos, agentes para la diabetes, diuréticos, emolientes, enzimas, drogas entropoyéticas, expectorantes, agentes de fertilidad, fungicidas, agentes gastrointestinales, reguladores del crecimiento, 5 agentes de reemplazo de hormonas, agentes hiperglicémicos, agentes hipoglicémicos, resinas de intercambio iónico, laxantes, tratamientos de migraña, suplementos minerales, mucolíticos, narcóticos, neurolépticos, drogas neuromusculares, antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), aditivos nutricionales, vasodilatadores periféricos, polipéptidos, prostaglandinas, 10 psicotrópicos, inhibidores de la renina, estimulantes respiratorios, sedantes, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, preparaciones tiroideas, tranquilizadores, relajantes uterinos, preparaciones vaginales, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes de vértigo, vitaminas, agentes curativos de heridas, y otros

15

Agentes activos que pueden ser utilizados en la invención incluyen, pero no están limitados a los mismos acetaminofen, ácido acético, ácido acetilsalicílico, incluyendo sus formas buffer, acnbastina, albuterol y su sulfato, alcohol, fosfatasa alcalina, alantoina, aloe, acetato, carbonato, 20 clorohidrato e hidróxido de aluminio, alprosolam, aminoácidos, ácido aminobenzóico, amoxicilina, ampicilina, amsacrina, amsalog, anetol, ácido ascórbico, aspartame, astemizol, atenolol, azatidina y su maleato, bacitracin, bálsamo del Perú, BCNU (carmustina), dipropionato de beclometasona, benzocaína, ácido benzoico, breznofenonas, peróxido de benzilo, 25 benzquinamida y su hidrocloreto, betanecol, bioestafio, bisacodil,

subsalicilato de bismuto, acetato de bomilo, bromofeniramina y su maleato, buspirona, cafeína, calamina, carbonato de calcio, casinato e hidróxido de cálcio, alcanfor, captopril, cáscara sagrada, aceite de castor, cefaclor, cefadroxilo, cefalexin, centrizina y su hidrocloreuro, cetirizina, alcohólic cetílico, 5 cloruro de cetilpiridinio, minerales quelados, cloramfenicol, hidrocloreuro de clorociclizina, gluconato de clorexidina, cloroxilenol, cloropentostatín, clorofenilamina y sus maleatos y tanatos, cloropromazina, resina de colestiramina, bitartrato de colina, proteína estimulante condrogénica, cimetidina, hidrocloreuro de cinamedina, citalopram, ácido cítrico, 10 calitromicina, clemastina y su fumarato, clonidina, clorfibrato, manteca de cacao, aceite de hígado de bacalao, codeína y su fumarato y fosfato, acetato de cortisona, ciprofloxacina HCl, cianocobalamina, hidrocloreuro de ciclizina, ciproheptadieno, dantron, maleato de desbromofeniramina, dextrometorfan y sus hidrohaluros, diazepam, dibucaina, dicloralfenazona, diclofen y sus sales 15 de metal alcalino, diclofenaco de sodio, digoxin, dihidroergotamina y sus hidrogenatos/mesilatos, diltiazem, dimeticona, dioxibenzona, difenhidramina y su citrato, difenhidramina y su hidrocloreuro, divalproex y sus sales de metal alcalino, docusato de calcio, de potasio y de sodio, hidrato de doxiciclina, succinato de doxilamina, dronabinol, efaroxan, enalapril, enoxacin, 20 ergotamina y su tartrato, entromicina, estropipato, estradiol de etinilo, efedrina, bitartrato de epinefrina, entropoyetina, eucaliptol, famotidina, fenoprofeno y sus sales metálicas, fumarato, gluconato y sulfato ferroso, fexofenadina, fluoxetina, ácido fólico, fosfofenitoín, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, gabapentano, gentamicina, gemfibrozil, 25 glipizida, glicena, estearato de glicerilo, granisetron, gnceofulvin, hormona

del crecimiento, guafenesin, hexilresorcinol, hidroclorotiazida, hidrocodona y sus tartratos, hidrocortisona y su acetato, sulfato de 8-hidroxiquinolina, hidroxicina y su pamoato y sales de hidrocloruro, ibuprofeno, indometacina, inositol, insulina, iodina, ipecac, hierro, isosorbida y sus mono- y dinitratos,

5 isoxicam, cetamina, caolín, cetoprofeno, ácido láctico, lanolina, lecitina, acetato de leuprolida, lidocaína y su sal de hidrocloruro, lifinopril, liotrix, loperamida, loratidina, lovastatina, hormona luteinizante, LHRH (hormona de reemplazo de la hormona luteinizante), carbonato, hidróxido, salicilato, y trisilicato de magnesio, meclizina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico,

10 meclofenato de sodio, acetato de medroxiprogesterona, mandelato de metenamina, mentol, hidrocloruro de mependina, sulfato de mataproterenol, metescopolamina y sus nitratos, metsergido y su maleato, nicotinato de metilo, salicilato de metilo, metilcelulosa, metsuximida, metoclopramida y sus haluros/hidratos, metronidazol, tartrato de metoprolol, nitrato de miconazol,

15 aceite mineral, monixidilo, morfina, naproxen y sus sales de sodio y metal alcalino, nifedipina, sulfato de neomicina, niacina, niacinamida, nicotina, nicotinamida, nimesuluro, nitroglicerina, nonoxynol-9, noretindrona y su acetato, nystatina, octoxynol, octoxynol-9, octil dimetil PABA, octilmetoxicinamato, ácidos grasos omega-3 poliinsaturados, omeprazol,

20 ondansetron y su hidrocloruro, ácido oxalínico, oxibenzona, oxtrifilina, ácido para-aminobenzóico (PABA) padimate-O, parametadiona, pentastatina, aceite de menta, tetranitrato de pentaeritritol, pentobarbital sódico, perfenazina, sulfato de fenelcina, fenindanina y su tartrato, maleato de feniramina, fenobarbital, fenol, fenoltaleína, fenilepina y sus tanatos e

25 hidrocarburos, fenilpropanolamina, fenitoina, primenol, piroxicam y sus sales,

sulfato de polimicin B, cloruro y nitrato de potasio, prazepam, hidrocloreto de
 procainamida, procaterol, prometazina y su hidrocloreto, propoxifeno y su
 hidrocloreto y napsilato, pramiracetin, pramoxina y su sal de hidrocloreto,
 proclorperazina y su maleato, propanol y su hidrocloreto, prometacina y su
 5 hidrocloreto, propanolol, pseudoefedrina y sus sulfatos e hidrocloretos,
 pindoxina, pirolamina y sus hidrocloretos y tanatos, quinapril, gluconato y
 sulfato de quinidina, quínestrol, raltolina, ranitidina, resorcinol, riboflavina,
 ácido salicílico, escopolamina, aceite de sésamo, aceite de hígado de
 tiburón, simeticona, bicarbonato, citrato, y fluoruro de sodio,
 10 monofluorofosfato de sodio, sucralpato, sulfanetoxasol, sulfasalazina, azufre,
 sumatriptán y su succinato, tacrina y su hidrocloreto, teofilina, terfenadina,
 tetraperazina y su maleato, timolol y su maleato, tiopendona, tramadol,
 trimetrexato, triazolam, tretinoína, hidrocloreto de tetraciclina, tolmetin,
 tolnaftato, triclosan, trimetoxebenzamida y su hidrocloreto, triptelenamina y
 15 su hidrocloreto, hidrocloreto de triptolidina, ácido undecilénico, vancomicina,
 verapamil HCl, fosfato de vidarabina, vitaminas A, B, C, D, B₁, B₂, B₆, B₁₂, E,
 y K, avellana de bruja, hidrocloreto de xilometazolina, zinc, sulfato de zinc,
 undecilenato de zinc Agentes activos pueden incluir adicionalmente, pero no
 están limitados a ácidos de alimentos, metales e hidróxidos minerales
 20 insolubles, carbonatos, óxidos, policarbofilos, y sus sales, adsorbatos de
 drogas activas sobre una base de silicato de magnesio y sobre una base de
 silicato de magnesio y aluminio, y sus mezclas Mezclas y sales
 farmacéuticamente aceptables de estos y de otros compuestos activos
 pueden ser utilizadas

En una modalidad, las formas de dosificación recubiertas con los recubrimientos por inmersión de la presente invención provistos para desprendimiento inmediato del ingrediente activo, es decir, la disolución de la forma de dosificación conformada a las especificaciones de USP para

5 tabletas de desprendimiento inmediato que contienen el ingrediente activo particular empleado. Por ejemplo, para tabletas de acetaminofen, la USP 24 especifica que en buffer de fosfato de pH 5,8, utilizando aparatos USP de 2 (paletas) a 50 rpm, por lo menos 80 por ciento del acetaminofen contenido en la forma de dosificación es desprendido desde el mismo dentro de 30

10 minutos después de la dosificación, y para tabletas de ibuprofeno la USP 24 especifica que en buffer de fosfato de pH de 7,2, utilizando el aparato USP de 2 (paletas) a 50 rpm, al menos ochenta por ciento del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación es desprendido desde la misma dentro de sesenta minutos después de la dosificación. Véase la USP 24, versión

15 2000, 19-20 y 856 (1999)

Hemos encontrado inesperadamente que los recubrimientos formados sumergiendo substrato dentro de las composiciones de la presente invención poseen propiedades excelentes comparables con las que tienen los

20 recubrimientos de gelatina, por ejemplo, resistencia al resquebrajamiento, dureza, consistencia, uniformidad de color, tersura, y lustre. Típicamente, los recubrimientos de la presente invención presentaron un lustre superficial de más de aproximadamente 150, por ejemplo mayor que aproximadamente 190 o mayor que cerca de 210 al medirse de acuerdo con el método

25 expuesto aquí en el ejemplo 7

Además, tabletas recubiertas por inmersión con las composiciones de la presente invención, fueron superiores a tabletas recubiertas por inmersión con recubrimientos convencionales a base de gelatina en varias maneras importantes. En primer lugar, las tabletas recubiertas por inmersión con las composiciones de la presente invención retuvieron de manera ventajosa características aceptables de disolución durante la vida en estantería y el período de almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad elevadas. En particular, las composiciones a base de éter de celulosa de acuerdo con la presente invención también fueron ventajosamente más resistentes a desarrollo microbial, lo cual por este medio hizo posible una vida en estantería o vida de uso más prolongada de la solución de inmersión así como también una reducción en costo de manufactura. En segundo lugar, las dispersiones de inmersión espesadas con azúcar de acuerdo con la presente invención benéficamente emplearon un contenido de agua más bajo con relación al de las dispersiones que contienen gelatina, las cuales por este medio hicieron posible un tiempo de ciclo de secado más corto. Aunque el contenido de agua de las otras dispersiones de inmersión de la presente invención puede haber sido más elevado del que típicamente se encuentra en soluciones de inmersión a base de gelatina, las composiciones basadas en éter de celulosa de la presente invención, sorprendentemente requirieron un tiempo más corto de ciclo de secamiento con relación de aquél para las composiciones que contiene gelatina. En tercer lugar, los recubrimientos secos comprendidos de las composiciones de la presente invención, también sorprendentemente y de manera ventajosa contenían

menor número de burbujas de aire con relación a la cantidad presente en composiciones de inmersión secas, a base de gelatina. En cuarto lugar, a diferencia del procesamiento por inmersión con composiciones que contienen gelatina, substratos opcionalmente pueden ser sumergidos en las

5 soluciones de la presente invención a temperatura ambiente, lo cual es económicamente más benéfico. En quinto lugar, las composiciones de recubrimiento por inmersión de la presente invención poseen un grado más elevado de lustre con relación a recubrimientos similares aplicados por medio de métodos de recubrimiento por rocío conocidos en la técnica. Las

10 composiciones de recubrimiento por inmersión de la presente invención presentaron también un grado similar de lustre con relación al mostrado por recubrimientos por inmersión o cubrimiento con manto que contienen gelatina, los cuales son actualmente considerados como la marca fija de la industria para recubrimientos de alto lustre. Véase, por ejemplo, la patente

15 estadounidense No. 6 274 162 (lecturas típicas de lustre para tabletas sumergidas en gel o cubiertas con gelatina comercialmente disponibles varían desde aproximadamente 200 hasta 240 unidades de lustre, las lecturas de lustre para medicamentos estándar, recubiertos con azúcar comercialmente disponibles varían desde 177 a 209 unidades de lustre, y las

20 lecturas de lustre para un nuevo sistema de recubrimiento de alto lustre varían desde 148 hasta alrededor de 243 unidades de lustre)

Hemos encontrado inesperadamente de manera adicional que la adición de una cantidad efectiva de incrementador de ganancia en peso para

25 una composición formadora de película formada por formador de película e

hidrocoloide no solamente incrementó de manera significativa el peso seco resultante del recubrimiento por inmersión sobre un sustrato, sino que también mejoró la uniformidad de color del recubrimiento

5 La invención aquí expuesta ilustrativamente puede ser practicada de manera adecuada en ausencia de cualquier componente, ingrediente, o etapa que no esté específicamente expuesto en la presente. Varios ejemplos se exponen adelante para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera de realizarla. No obstante, la invención no debe ser
10 considerada como limitada a los detalles de la misma

EJEMPLOS

Ejemplo 1) Preparación de dispersiones de subrecubrimiento

Una dispersión acuosa que contiene los ingredientes expuestos en la
15 Tabla A fue preparada combinando todos los ingredientes en un vaso de laboratorio, bajo condiciones ambientales

Tabla A. Composición de subrecubrimiento de dispersión acuosa

<u>Ingrediente</u>	<u>Parte*</u>
HPMC (2910, 5mPs) de Dow Chemical Company bajo el nombre comercial "Metocel E-5"	20
Acete de castor	1
Agua	241.5
Solución total de recubrimiento	262.5
Porcentaje de sólidos en la solución de recubrimiento	8%

*expresado en términos de partes en peso a menos que se indique otra cosa

Dispersiones acuosas adicionales que contienen los ingredientes en la Tabla B fueron similarmente preparados

Tabla B Composiciones de subrecubrimiento de dispersión acuosa

Ingrediente	Ej 1 A**	Ej 1B	Ej 1C	Ej 1D	Ej 1E
HPMC 2910, 5 mPs	20	40	40	28	28
Acerte de castor	1	0	0	0	0
Agua	212 3	566 67	566 67	566 67	566 67
Maltodextrna	0	53	53	67	67
PEG 400	0	7	7	5	5
Hidroxietilcelulosa*	0	0	0	0	0
Solución de recubrimiento total	233 3	666 67	666 67	666 67	666 67
Porcentaje en peso de sólidos en la solución de recubrimiento	9%	15%	15%	15%	15%

* Disponible de Aqualon, bajo el nombre comercial "Natrosol 250L"

**Todos los valores son expresados en términos de partes en peso a menos que se indique otra cosa

Dispersiones acuosas adicionales que contienen los ingredientes
expuestos en la Tabla C fueron preparados de manera similar

Tabla C Composiciones de subrecubrimiento de dispersión acuosa

<u>Ingrediente</u>	<u>Ej 1F**</u>	<u>Ej 1G</u>	<u>Ej 1H</u>
Agua	588 67	588 67	690 4
Maltodextrina	71	71	0
Acete de castor	0	0	0 13
HPMC (1910, 5 mPas)	0	0	32 4
PEG 400	5	5	0
Hidroxietilcelulosa*	24	24	0
Total de solución de recubrimiento	688 67	688 67	722 9
Porcentaje en peso de sólidos en la solución de recubrimiento	15%	15%	4 5%

5 * Disponible de Aqualon, bajo el nombre comercial "Natrosol 250L"

 **Todos los valores son expresados en términos de partes en peso a menos
 que se indique otra cosa

Ejemplo 2) Preparación de tabletas subrecubiertas

10 Se prepararon tabletas comprimidas de acuerdo con el procedimiento
 expuesto en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense No 5 658 589
 ("Patente '589"), la cual fue incorporada aquí por vía de referencia

La dispersión del Ejemplo 1 fue luego aplicada encima de tabletas comprimidas mediante aplicación en conformidad con el procedimiento expuesto en los ejemplos de la patente No 5 858 589 Como se muestra en la Tabla D que se indica adelante, las tabletas subrecubiertas secas poseían un promedio de 2 por ciento a 4 por ciento de ganancia de peso con relación al peso de las tabletas libres de subrecubrimiento

Este proceso fue repetido con tabletas comprimidas adicionales, pero con la sustitución de cada una, dispersión respectiva de subrecubrimiento producida en el Ejemplo 1 A a 1H, para la del Ejemplo 1 La ganancia en peso por ciento de las tabletas subrecubiertas secas se expone adelante en la Tabla D

Tabla D. Ganancia de peso por ciento de tabletas subrecubiertas secas

<u>Número de Ejemplo</u>	<u>% Ganancia en peso</u>
1 A	2
1B	2
1C	4
1D	2
1E	4
1F	2
1G	4
1H	4

Ejemplo 3) Preparación de tabletas recubiertas de HPMC

Fueron preparadas las soluciones acuosas de inmersión HPMC que contenían los ingredientes expuestos en la Tabla E

5 **Tabla E. Composición de soluciones de inmersión de HPMC**

Ingrediente	Ej 3 A * (g)	Ej 3B (g)	Ej 3C (g)	Ej 3D (%)	Ej 3E (%)	Ej 3F (%)
HPMC E5	32.5	0	32.5	10	11	14
Agua	200	200	200	89.89	88.879	85.85
HPMC (2910,15 mPs)	0	20	0		0	0
Goma de xantano	0	0	0	0.11	0.121	0.15
PEG 400	0	0	8	0	0	0
Porcentaje en peso de sólidos en la solución de inmersión	14	9	17	10.11	11.121	14.15

*Todos los valores son expresados en términos de peso (g) a menos que se indique otra cosa

Ejemplo 3 A. Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3 A.

- Se dispersó HPMC dentro de 200 ml de agua desionizada a una temperatura de 70°C. Después de agregar aproximadamente 1 por ciento en peso de colorante FD&C azul a la misma, la solución fue mezclada hasta condición homogénea. La solución fue enfriada entonces hasta una temperatura de aproximadamente 22°C.

Ejemplo 3 B Preparación de solución de inmersión del ejemplo 3B

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3 A, pero con sustitución de HPMC (2910, 15mPs) para la HPMC E5

5 **Ejemplo 3C Preparación de solución de inmersión del Ejemplo de 3C.**

Fue dispersada HPMC dentro de 200 cc de agua desionizada a una temperatura de 70°C Después de adicionar a la misma PEG 400 la solución fue mezclada hasta condición homogénea La solución fue enfriada entonces hasta una temperatura de aproximadamente 22°C

10

Ejemplo 3 D Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3 D

HPMC y goma de xantano fueron agregados a agua purificada a una temperatura de 80°C hasta que se dispersó el polvo Después de discontinuar el calor, la solución fue dividida en dos partes 4,35 por ciento en peso de una dispersión de color amarillo disponible de Colorcon, Inc bajo el nombre comercial, "Opatint Amarillo DD-2115" fue añadido a la primera parte y mezclado a una baja velocidad hasta dispersarse 5,8 por ciento de una dispersión de color verde disponible de Colorcon, Inc bajo el nombre comercial "Opatint Verde DD-11000" fue agregada a la segunda parte y mezclada a una baja velocidad hasta dispersarse Las dos soluciones dispersadas fueron entonces almacenadas bajo condiciones ambiente durante aproximadamente 12 horas

15

20

Ejemplo 3 E Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3 E

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero utilizando los componentes del Ejemplo 3E

5 **Ejemplo 3F Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3F** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero utilizando los componentes del Ejemplo 3F

Ejemplo 3G Preparación de tabletas recubiertas de inmersión de

10 **manos-sumergidas.** Las tabletas subrecubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 utilizando el subrecubrimiento producido en el Ejemplo 1H fueron sumergidas manualmente dentro de las soluciones de inmersión del Ejemplo 3 A durante un tiempo de permanencia de 1 segundo, fueron retiradas desde la solución de inmersión, luego secadas bajo condiciones
15 ambientales

Este procedimiento fue repetido, pero con sustitución de las soluciones de inmersión de los Ejemplos 3 B y 3C, respectivamente, para la solución de inmersión del Ejemplo 3 A

20

Una observación de los recubrimientos resultantes mostró lo siguiente

Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3A Los

recubrimientos eran uniformes, duros, y brillantes, y no tenían burbujas ni grietas No obstante, los recubrimientos no eran uniformes

25

y delgados, con áreas planas no bien cubiertas. Por exposición a condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observaron grietas en los recubrimientos.

5 Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3B. El recubrimiento era brillante, con pocas burbujas y ninguna grieta. Los recubrimientos eran más uniformes y ásperos con relación a los del Ejemplo 3 A. Los recubrimientos eran también algo descuidados y delgados, con áreas planas no bien cubiertas. Por exposición a
10 condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observó ninguna grieta en los recubrimientos.

Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3C. Los recubrimientos eran brillantes con pocas burbujas y sin grietas. Los
15 recubrimientos eran más uniformes y ásperos con relación a los del Ejemplo 3 A. Los recubrimientos eran también algo pegajosos y delgados, con áreas planas no bien cubiertas. Por exposición a condiciones ambientales durante un período de 6 meses, no se
20 observaron grietas en los recubrimientos.

Ejemplo 3 H. Preparación de tabletas por inmersión en escala de producción. Tablettes adicionales subrecubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 utilizando el subrecubrimiento producido en el Ejemplo 1 H fueron recubiertas con la solución de inmersión resultante de los Ejemplos
25 3D utilizando una máquina de inmersión de gel de calidad comercial de

acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense No 4 820 524, la cual se incorpora aquí por vía de referencia

Este procedimiento fue repetido pero con sustitución de las soluciones de inmersión de los Ejemplos 3E y 3F, respectivamente, para la solución de inmersión del Ejemplo 3D

El porcentaje promedio de ganancia de peso de los recubrimientos secados por inmersión fueron según se expone en la Tabla F

10

Tabla F Ganancia de peso de recubrimiento por inmersión seco

<u>Ejemplo</u>	<u>Porcentaje de ganancia en peso de recubrimiento seco*</u>
Ej 3D	0.75-2.26
Ej 3E	1.9-3.52
Ej 3F	3.2-5.8

* Relativa al peso del subrecubrimiento y núcleo secos

Este ejemplo demostró que la adición de goma de xantano a la solución de inmersión de HPMC proporcionó una mejora de viscosidad al recubrimiento de inmersión, y de esta manera una ganancia de peso incrementado del recubrimiento por inmersión sobre las tabletas

Ejemplo 31 Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 31

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero utilizando los componentes del Ejemplo 31, según se expone en la Tabla M

Tabla M Composición de las soluciones de inmersión de HPMC

<u>Ingrediente</u>	<u>Ej 3 I *(g)</u>	<u>Ej 3 J (g)</u>
HPMC E5	14	12
Agua	85 89	87 88
HPMC (2910, 15 mPs)	0	0
Goma de Xantano	0 11	0 12
PEG 400	0	0
Porcentaje de sólidos en la solución de inmersión	14 11	12 12

* Todos los valores se expresaron en términos de peso (g) a menos que se observe otra cosa

5 **Ejemplo 3J, Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3 J**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3D, pero utilizando los componentes del Ejemplo 3J, según se expone en la Tabla M anterior

Ejemplo 4) Preparación de almidón pre-gelatinizado que contiene

10 **soluciones de recubrimiento por Inmersión**

Las soluciones de inmersión formadas por los componentes expuestos en la Tabla G fueron preparadas dispersando 75 g del almidón de maíz céreo modificado en 200 ml de agua bajo condiciones ambiente, con operación de mezcla

Tabla G Almidón pre-gelatinizado que contiene soluciones de inmersión

<u>Componente/Otro</u>	<u>Ejemplo 4 A*</u>	<u>Ejemplo 4B</u>
Almidón de maíz céreo modificado (Purty® Gum 59)	75	125
Agua	200	200
Peso total de solución	275	325
Porcentaje de sólidos en solución de inmersión	27	39

*Todos los valores se expresan en términos de peso (g) a menos que se observe otra cosa

Soluciones de inmersión formadas por los componentes expuestos en la Tabla H siguiente fueron preparados dispersando todos los componentes en 200 ml de agua bajo condiciones ambiente con operación de mezcla hasta que la solución resultante fue clara

Tabla H Almidón pre-gelatinizado que contiene soluciones de inmersión con simeticona del Ejemplo 4 C.

<u>Componente</u>	<u>Nombre comercial</u>		<u>Cantidad utilizada</u>
Almidón de maíz céreo modificado	Purty ® Gum 59	National Starch & Chemical Co	125
Simeticona	Antifoam ®		2
Dióxido de silicona coloidal	Aerosil® A200		6
Glicenna	—	—	63 5
Sucrosa	—	—	38
Colorante	Opatint®		6 9
Agua	—	—	200
Sólidos totales			241 4
Solución total (peso/ 55% de sólidos)			441 1

*Todos los valores se expresan en términos de peso (mg) a menos que se indique otra cosa

Cada lado de las tabletas subrecubiertas preparadas en conformidad con el Ejemplo 2 utilizando el subrecubrimiento producido en el Ejemplo 1H fueron sumergidas manualmente dentro de la solución de inmersión del Ejemplo 4A durante un tiempo de permanencia de aproximadamente 1
5 segundo, detenido, luego secado bajo condiciones ambiente

Este procedimiento fue repetido, pero con sustitución de la solución de inmersión del Ejemplo 4B por la solución de inmersión del Ejemplo 4A y aproximadamente con un período de tres días entre la terminación de la
10 producción de la solución de inmersión y la iniciación del proceso de recubrimiento por inmersión

Este procedimiento fue repetido adicionalmente, pero con sustitución de las soluciones de inmersión del Ejemplo 4C para la solución de inmersión del Ejemplo 4A y aproximadamente con un período de 12 horas entre la
15 terminación de la producción de la solución de inmersión y la iniciación del proceso de recubrimiento por inmersión

Una observación de los recubrimientos resultantes mostró lo
20 siguiente

Tabletas recubiertas con solución de inmersión del Ej. 4A. Los recubrimientos fueron muy lustrosos, duros, pulidos, uniformes, y no pastosos o agrietados. No obstante, los recubrimientos fueron muy delgados, y las áreas planas no fueron recubiertas. Ningún

agnetamiento después de exposición a condiciones ambientales durante un período de seis meses

Tabletas recubiertas con la solución de inmersión del Ej. 4B

5 Los recubrimientos fueron pulidos y lustrosos, inicialmente las áreas planas eran cubiertas, no obstante, los recubrimientos se agnetaron después de exposición a condiciones ambientales durante un período de seis meses

10 **Tabletas recubiertas con solución de inmersión del Ej. 4C.** Los recubrimientos poseían excelente lustre y cobertura, y eran pulidos sin gnetas Ningún agnetamiento después de exposición a condiciones ambientales durante un período de dos meses

15 **Ejemplo 5) Preparación de almidón pre-gelatinizado, que contiene soluciones de recubrimiento por inmersión**

Se repitió el procedimiento expuesto en el Ejemplo 4C, sin la inclusión de simeticona. Antes de recubrir el substrato, la solución es expuesta a un vacío de presión de 5 pulgada de Hg con el fin de retirar sustancialmente
20 todas las burbujas visibles desde la solución. El recubrimiento resultante posee lustre y cubierta excelentes, y es uniforme y sin gnetas

Ejemplo 6) Efecto de simeticona sobre la ganancia de peso del recubrimiento

Las siguientes soluciones de recubrimiento por inmersión expuestas en la Tabla I fueron preparadas para ilustrar el efecto de simeticona como un
5 mejorador de la ganancia de peso Las cantidades se dan en porcentaje basado en el peso total de la solución de recubrimiento

Tabla I Soluciones de recubrimiento por inmersión

Ingrediente	6A	6B	6C	6D	6E
HPMC 2910, 5mPs	12	12	12	12	12
Goma de xantano	1	1	1	1	1
Simeticona	0	0.035	0.07	0.14	0.25
Dispersión de color amarillo***	6	6	6	6	6
Agua	81	80.695	80.93	80.86	80.75

*** Dispersión de color amarillo fue "Opatint®" No DD2125 obtenido de

10 Colorcon, Inc

Soluciones de inmersión A a E, antenores, fueron preparadas en la siguiente manera Agua purificada fue calentada hasta aproximadamente 35°C Se añadieron HPMC y goma de xantano mientras se mezclaba
15 utilizando un mezclador eléctrico de escala de laboratorio (Janke and Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Alemania) con paleta propulsora aproximadamente a 1000 rpm hasta que aparecieron los polvos uniformemente dispersados Se discontinuó el calentamiento, y la dispersión resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente Luego

se agregaron dispersión de simeticona y color amarillo mezclando aproximadamente a 500 rpm

Núcleos subrecubiertos, preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 1A, fueron pesados previamente, luego sumergidos en las soluciones A, B, C, D y E, antenores, durante un tiempo de permanencia de aproximadamente 2 segundos, detenidos, luego secados en condiciones ambiente (aproximadamente 22°C) Los núcleos fueron sumergidos simultáneamente en grupos de 7 Tres grupos separados de siete núcleos fueron sumergidos en cada solución A hasta E La ganancia de peso promedio fue determinada a partir de los grupos triplicados de nucleos sumergidos desde cada solución de recubrimiento

Las ganancias de peso resultantes fueron segun las siguientes en la Tabla J

Tabla J. Ganancia en peso promedio

Solución de inmersión	6 A	6B	6C	6D	6E
Ganancia en peso promedio del recubrimiento de inmersión (mg/tableta)	13 3	20 8	22 3	23 7	19 1

Ejemplo 7) Determinación de lustre superficial de tabletas recubiertas

Las tabletas hechas de conformidad con los ejemplos precedentes fueron probadas para determinar lustre superficial utilizando un instrumento disponible de TrnCor Systems Inc (Elgin, IL) bajo el nombre comercial "Trn-Cor Modelo 805A/806H Surface Analysis System" y en general en

conformidad con el procedimiento descrito en "TriCor Systems WGLOSS 3 4 Model 805A/806H Surface Analysis Systems Reference Manual" (1996), el cual se incorpora aquí por vía de referencia, excepto según se modifica adelante

5

Este instrumento utilizó un detector de cámara CCD, empleado en una fuente de luz difusa plana, comparó muestras de tabletas con un estándar de referencia y determinó valores de lustre promedio a un ángulo incidente de 60°. Durante esta operación, el instrumento generó una imagen de escala gris, en donde la concurrencia de pixeles brillantes indicó la presencia de más lustre en tal localización dada

El instrumento incorporaba también elementos de programación que utilizaron un método de agrupación para cuantificar lustre, por ejemplo, pixeles con brillantez similar fueron agrupados entre sí para finalidades de alcanzar un promedio

La "escala de porcentaje completo" o arreglo de "porcentaje ideal" (designado también como el arreglo de "grupo de muestra por ciento"), fue especificado por el usuario para designar la porción de los pixeles más brillantes por encima del quicio que será considerado como un grupo y promediado con tal grupo. "Umbral" tal como aquí se utiliza, es definido como el valor de lustre máximo que no será incluido en el cálculo del valor promedio de lustre. De esta manera, el antecedente, o las áreas sin lustre de una muestra fueron excluidas de los cálculos del valor de lustre promedio. El

método expuesto por K Fegley y C Vesey, "El efecto de la forma de tableta sobre la percepción de sistemas de recubrimiento de película de alto lustre", que se encuentra disponible en www.colorcon.com desde el 18 de marzo de 2002 e incorporado aquí por vía de referencia, fue utilizado con el fin de

5 reducir al mínimo los efectos resultantes de las diferentes formas de tabletas, y de esta manera dan a conocer una unidad métrica que fue comparable a través de la industria (Seleccionado el 50% del fondo del grupo de muestra como el fondo que mejor aproximó datos análogos provenientes de determinaciones de rugosidad de la superficie de la tableta)

10

Después de calibrar inicialmente el instrumento utilizando una placa de referencia de calibración (190-228, 294 grado normal, sin máscara, rotación 0, profundidad 0), una determinación de lustre superficial normal fue creada entonces utilizando caplets recubiertas con gel disponibles de

15 McNEIL-PPC, Inc., bajo el nombre comercial, "Extra Strength Tylenol Gelcaps" El valor promedio de lustre para una muestra de 112 de tales caplets recubiertos con gel fue determinado entonces, al tiempo que se empleaba la máscara de visión completa de 25 mm (190-280), y configurando el instrumento a las siguientes graduaciones

20

Rotación 0

Profundidad 0 25 pulgadas (0,635 cm)

Quicio de lustre 95

Porcentaje de la escala total 50%

Índice de refracción 1 57

25

El valor de lustre superficial promedio para la referencia normal fue determinado para ser 269, utilizando la graduación ideal del 50 por ciento (escala completa del 50 por ciento)

5 Muestras de tabletas recubiertas preparadas de acuerdo con los ejemplos precedentes fueron probadas en conformidad con el mismo procedimiento. Los valores de lustre superficial a la graduación ideal del 50% que fueron obtenidos se resumen en la Tabla K siguiente

10 Tabla K. Valores de lustre de tabletas recubiertas

Ejemplo No	3D	3I	3J	4C	6B
Tipo de recubrimiento	Sumergido	Sumergido	Sumergido	Película vertida	Sumergido
No de tabletas probadas	48	48	51	Placa	3
Valor de lustre (% ideal a 50)	234	247	229	259	221

Muestras adicionales de otro gel comercialmente disponible, tabletas recubiertas fueron también probadas de acuerdo con el mismo procedimiento y comparados con el mismo patrón. Los resultados son resumidos en la Tabla L siguiente

15

Tabla L. Valores de lustre de tabletas recubiertas comercialmente disponibles

Producto	Motrin IB *Capleta (blanca)	Excedrina ** Libre de Aspirina Capletas (rojas)	Excedrina* * Migraña Geltab (lado verde)	Excedrina ** Migraña Geltab (lado blanco)	Tylenol resistencia extra Geltabs * (lado amarillo)	Tylenol resistencia extra Geltabs* (lado rojo)
Tipo de recubrimiento	Película rociada	Película rociada	Gelatina vestida	Gelatina vestida	Sumergida	Sumergida
No De tabletas probadas	41	40	10	10	112	112
Valor de lustre (% ideal a 50)	125	119	270	264	268	268

* Disponible de McNEIL-PPC, Inc

**Disponible de Bristol-Myers, Squibb, Inc

5

Este ejemplo muestra que las tabletas recubiertas con las composiciones de la presente invención poseen un alto valor de lustre superficial que o fue comparable o superó al exhibido por tabletas de gelatina recubiertas comercialmente disponibles En contraposición, 10 películas típicas rociadas poseían un lustre superficial sustancialmente inferior, por ejemplo, de 119 a 125 en este ejemplo

Ejemplo 8) Preparación de tabletas recubiertas

Ejemplo 8 A Preparación de tabletas recubiertas por rocío con

15 **Subrecubrimiento Opadry® II**

122.8 kg (18 por ciento en peso/peso) de una mezcla preparada que contenía HPMC 2910-6cP, maltodextrina, HPMC 2910-3cP, HPMC 2910-50cP, y PEG 400 (comercialmente disponible de Colorcon Inc , West Point, PA como "Opadry® II") fue agregado con operación de mezcla dentro de

559,7 kg (82 por ciento en peso/peso) de agua purificada a 35°C en una marmita de presión convencional, y se mezcló con un mezclador Lightnin de tipo de propulsor accionado por aire a una velocidad de 500 rpm. Después de que el polvo fue agregado completamente, la dispersión fue mezclada a 5 500 rpm durante 2 horas, luego se dejó reposar sin mezclar en condiciones ambiente durante doce horas.

La dispersión resultante de recubrimiento de película fue aplicada entonces sobre tabletas de acetanimofén comprimidas, las cuales fueron 10 preparadas de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 de la patente estadounidense No. 5 658 589 ("Patente '589"), la cual se incorpora aquí por vía de referencia, mediante aspersion en conformidad con el procedimiento expuesto en los Ejemplos de la patente No. 5 658 589 antes citada. Las tabletas resultantes recubiertas por rocío poseían una ganancia 15 de peso del 4% con relación al peso de los núcleos de tabletas no recubiertas.

Ejemplos 8B, preparación de tabletas recubiertas por rocío con HPMC/Subrecubrimiento de Aceite de Castor

20 88,4 kg (9 por ciento en peso/peso) de hidroxipropil metilcelulosa 2910, 5mPs y 0,347 Kg (0,04 por ciento en peso/peso) de aceite de castor fueron mezclados dentro de 593,8 kg (91 por ciento en peso/peso) de agua purificada a 35°C en un tanque con mezclador (Lee Industries) a una velocidad de 1750 rpm. Después de que el polvo fue agregado 25 completamente, la velocidad del mezclador fue incrementada hasta 3500

rpm durante 15 minutos La velocidad del mezclador fue reducida entonces hasta 1750 rpm al tiempo que la presión fue reducida hasta 15 pulgadas de agua durante 2 horas, para desairear la dispersión

5 La dispersión de recubrimiento de película resultante fue entonces aplicada sobre las tabletas de acetaminofén comprimidas del ejemplo 8A a través de pulverización en conformidad con el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8A Las tabletas resultantes recubiertas por rocío poseían una ganancia en peso del 4 por ciento con relación al peso de los núcleos de tabletas no recubiertas

10

Ejemplo 8C. Preparación de tabletas recubiertas por inmersión con soluciones de inmersión de HPMC/Acete de castor

Una solución de inmersión formada por el grupo de componentes expuesto en la Tabla M siguiente, fue producida

15

Tabla M Soluciones claras de inmersión de HPMC/Acete de castor

Ejemplo	A&B	C&D	E&F
HPMC 2910 5mPs	9%	13%	13%
Acete de Castor	0.04%	0.05%	0.05%
Agua purificada	90.96%	86.95%	86.95%

Agua purificada fue calentada hasta 80°C, luego agregada a un tanque de mezcla provisto de camisa Lee al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 1750 rpm Después de que se agregaron HPMC 2910, 5mPs y

20

aceite de castor al mismo, con operación de mezcla, la velocidad del mezclador fue aumentada hasta 3500 rpm durante 15 minutos La velocidad del mezclador fue reducida entonces hasta 1750 rpm al tiempo que la temperatura de la dispersión fue reducida hasta 35°C y la presión fue reducida hasta 15 pulgadas de agua para desaireación Después de mezclar la dispersión durante dos horas, la dispersión resultante permaneció bajo condiciones de presión constante durante un período de tres horas adicionales sin acción de mezcla

10 El colorante del Ejemplo 8C-a fue agregado entonces a 96 kg de soluciones de inmersión claras resultantes con mezclado a una velocidad de 1750 rpm en las cantidades expuestas en la Tabla N siguiente

Tabla N Soluciones de inmersión coloreadas de HPMC/Acete de Castor

Ejemplo	8C-a	8C-b	8C-c	8C-d	8C-e	8C-f
Colorante	Opatint (DD-1761)	Opatint (DD-2125)	Opatint (DD-1761)	Opatint (DD-2125)	Opatint (DD-10516)	Opatint (DD-18000)
Cantidad de colorante (kg)	2 7000	2 570	2 700	2 570	4 072	2 175
Color	Rojo	Amarillo	Rojo	Amarillo	Azul	Blanco
Visc/Temp	490 cps @ 40°C	518 cps @ 40°C	612 cps @ 30°C	457 cps @ 30°C	351 cps @ 40°C	319 cps @ 40°C
Temp de inmersión	40°C	40°C	30°C	30°C	40°C	40°C
Ganancia en peso por inmersión (mg/tableta)	16*	16*	26**	26**	20***	20***
Lustre	229	229	249	228	238	233

15 * Indica ganancia de peso total para una tableta que tiene un recubrimiento 8Ca sobre una mitad y un recubrimiento 8Cb en la otra

** Indica ganancia de peso total para una tableta que tiene un recubrimiento 8Cc sobre una mitad y un recubrimiento 8Cd sobre la otra

*** Indica la ganancia de peso total para una tableta que tiene un recubrimiento 8Ce sobre una mitad y un recubrimiento 8Cf sobre la otra

Este procedimiento fue repetido independientemente y para cada uno
5 de los colorantes expuestos anteriormente en la Tabla N

Las tabletas subrecubiertas, que son preparadas de acuerdo con el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8A, fueron recubiertas por inmersión con la solución de recubrimiento por inmersión preparada de acuerdo con el Ejemplo 8C-a y 8C-b, utilizando una calidad comercial de
10 máquina de inmersión de gel y de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense No 4 820 524, que es incorporada aquí por vía de referencia, utilizando las temperaturas de solución de inmersión dadas a conocer en la tabla anterior. Este procedimiento fue repetido
15 independientemente sobre tabletas subrecubiertas, las cuales fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8B, para cada una de las soluciones coloreadas de inmersión 8C-c a 8C-f en la Tabla N anterior.

20 Una comparación visual de las tabletas recubiertas por inmersión preparadas de acuerdo con los Ejemplos 8C-a y 8C-b con las tabletas preparadas de acuerdo con los Ejemplos 8C-c a 8C-f reveló que las primeras no poseían protección de recubrimiento completo alrededor de los bordes de las tabletas. En contraste, las tabletas recubiertas por inmersión preparadas
25 de acuerdo con los Ejemplos 8C-c a 8C-f estaban provistas de un revestimiento de protección superior bueno alrededor de los bordes de la

tableta Esto indicó que una ganancia de peso de 16 mg por cubierta de gel (tal como la producida mediante la fórmula de 9 por ciento de HPMC de los Ejemplos 8C-a y 8C-b) era insuficiente para la fórmula de inmersión de HPMC/Acete de Castor, en tanto que una ganancia de peso de 20 a 26 mg por cubierta de gel/tableta de gel (tal como la producida mediante la fórmula de 13 por ciento de HPMC de los Ejemplos 8C-c a 8C-f) proporcionó buen cubrimiento

Además, una comparación visual de las tabletas recubiertas por inmersión de HPMC/Acete de Castor de los Ejemplos 8C-c a 8C-f y las tabletas recubiertas por inmersión de HPMC/Goma de Xantano de los Ejemplos 3I y 3J indicó que las primeras poseían lustre y uniformidad superficial superior. El lustre y uniformidad superiores fueron probablemente atribuidos a la inclusión de acete de castor en el recubrimiento por inmersión

Ejemplo 9 Preparación de tabletas recubiertas por Inmersión con soluciones de Inmersión de HPMC/Matodextrina/PEG

143,3 kg (21 por ciento en peso/peso) de la mezcla de Opadry® II del Ejemplo 8 A fue agregada dentro de 539,2 kg (79 por ciento en peso/peso) de agua purificada a 35°C al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 3500 rpm durante 15 minutos. La velocidad del mezclador fue disminuida entonces hasta 1750 rpm, y el tanque fue evacuado hasta 30 psia (206,84 kilopascales) para desairear la solución durante 5 horas. 270 kg de Colorante (Opatint® Rojo DD-1761, proveniente de Colorcon Inc.) fueron

agregados entonces a 96 kg de la solución de inmersión clara al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 1750 rpm 2,570 kg de colorante (Opatint® Amarillo DD-2125, de Colorcon Inc) fueron añadidos entonces a una segunda porción de 96 kg de la solución de inmersión clara al tiempo que se
5 mezclaba a una velocidad de 1750 rpm hasta dispersarse

Tabletas subrecubiertas, que fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento y los materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B, fueron recubiertas por inmersión con la solución de recubrimiento por
10 inmersión preparada de acuerdo con este Ejemplo utilizando una calidad comercial de máquina de inmersión de gel y de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense No 4 820 524, la cual se incorpora aquí por vía de referencia, utilizando una solución de inmersión a temperatura de 30°C La viscosidad de las soluciones de inmersión era de
15 607 cPs a 30°C para la solución amarilla, y de 677 cPs a 30°C para la solución roja Se obtuvo una ganancia de peso promedio de aproximadamente 27 mg/gelcap

Setenta y dos (72) cápsulas de gel sometidas a inmersión de acuerdo
20 con este Ejemplo fueron ensayadas para determinar lustre superficial de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7 El lustre superficial promedio de estas cápsulas de gel sumergidas fue de 258 unidades de lustre

Ejemplo 10 Preparación de tabletas recubiertas por inmersión con soluciones de inmersión de HPMC/Carrágeno

88 4 kg (13 por ciento en peso/peso) de HPMC 2910-5 mPs, 0,347 kg de Aceite de castor (0,05 por ciento en peso/peso), y 0,68 kg (0,1 por ciento en peso/peso) de Kappa Carrageno-911 fueron agregados dentro un tanque que contenía 590 kg (87 por ciento en peso/peso) de agua purificada a 80°C mezclando a una velocidad de 1750 rpm Después de terminar la adición, la velocidad del mezclador fue incrementada hasta 3500 rpm durante 15 minutos La velocidad del mezclador fue disminuida entonces hasta 1750 rpm, y el tanque se evacuó hasta 15 pulgadas de agua para desairear la solución durante 2 horas Se detuvo entonces la operación de mezclar, y se dejó reposar la dispersión a presión constante durante 3 horas adicionales Se agregaron entonces 2,175 kg de colorante (Opatint® blanco DD-18000, proveniente de Colorcon Inc) a 96 kg de la solución de inmersión clara al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 1750 rpm Se añadieron entonces 4,072 kg de colorante (Opatint® Azul DD-10516, proveniente de Colorcon Inc) a una segunda porción de 96 kg de la solución de inmersión clara al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 1750 rpm hasta dispersarse

20

Tabletas subrecubiertas, que fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento y materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B, fueron recubiertas por inmersión con la solución de recubrimiento por inmersión preparada de acuerdo con este Ejemplo utilizando una calidad comercial de máquina de inmersión en gel y en conformidad con el

25

procedimiento descrito en la patente estadounidense No 4 820 524, la cual se incorpora aquí por vía de referencia, utilizando una temperatura de solución de inmersión de 40°C. Se obtuvo una ganancia promedio de peso de aproximadamente 20 mg/gelcap.

5

Ochenta y ocho (88) cápsulas de gel sumergidas producidas de acuerdo con este ejemplo, fueron probadas para determinar lustre superficial de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7. El lustre superficial promedio de estas cápsulas de gel sumergidas fue de 232

10 unidades de lustre

15

20

25

REIVINDICACIONES

- 1** Una composición soluble en agua para cubrir por inmersión un
substrato formada por
- 5**
- a)** hidroxipropilmetil celulosa, y
- b)** un espesador seleccionado entre el grupo formado por goma
de xantano, carrágeno y sus mezclas,
- en donde la composición tiene un lustre superficial por lo menos de
150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un substrato
- 10**
- 2** La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está
formada por, con base en el peso total seco de la composición,
- a)** desde aproximadamente 95 por ciento hasta menos de
aproximadamente 100 por ciento de hidroxipropilmetil celulosa,
- 15** y
- b)** desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta alrededor de 5
por ciento de un espesador seleccionado entre el grupo
formado por goma de xantano, carrágeno, y sus mezclas
- 20**
- 3** La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está
formada por, con base en el peso total seco de la composición,
- a)** desde aproximadamente 95 por ciento hasta alrededor de 99,5
por ciento de hidroxipropilmetil celulosa, y

- b) desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento de goma de xantano
- 4 La composición de la reivindicación 2, que comprende
5 adicionalmente, con base en el peso seco total de la composición,
hasta aproximadamente 40 por ciento de plastificantes
- 5 La composición de la reivindicación 4 en donde los plastificantes se
seleccionan entre el grupo formado por polietilenglicol, glicerina,
10 sorbitol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, cebacato de dibutilo,
aceites vegetales, agentes activos de superficie, propilenglicol,
monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol,
gomas naturales, y sus mezclas
- 15 6 La composición de la reivindicación 4, en donde los plastificantes se
seleccionan entre el grupo formado por glicerina, polietilenglicol,
propilenglicol, aceite de castor, y sus mezclas
- 7 La composición de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente,
20 con base en el peso seco total de la composición, hasta
aproximadamente 14 por ciento de un agente colorante
- 8 La composición de la reivindicación 7, en donde el agente colorante
se selecciona entre el grupo formado por azo colorantes, colorantes
25 de quinotfalcona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xantano,

colorantes de indigoide, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y sus mezclas

- 9
- 5
- 10
- 10
- 15
- 20
- 25
- Una forma de dosificación para suministrar un agente activo, comprendiendo la forma un recubrimiento exterior, comprendiendo dicho recubrimiento exterior la composición de la reivindicación 2
 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un recubrimiento exterior de la composición de la reivindicación 2
 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo, un subrecubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, y un recubrimiento exterior que cubre sustancialmente dicho subrecubrimiento, en donde el recubrimiento exterior está formado por la composición de la reivindicación 2
 - La forma de dosificación recubierta de la reivindicación 11, en donde el subrecubrimiento comprende materiales seleccionados entre el grupo formado por éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacificantes, y sus mezclas
 - La forma de dosificación recubierta de la reivindicación 11 en donde el subrecubrimiento comprende materiales seleccionados entre el grupo formado por hidroxipropilmetil celulosa, aceite de castor, polietilén glicol, polisorbato 80, maltodextrina, y sus mezclas

- 14 La forma de dosificación de la reivindicación 11 en donde el subrecubrimiento está formado por, con base en el peso seco total del subrecubrimiento,
- 5 a) desde aproximadamente 2 por ciento hasta alrededor de 8 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua seleccionado entre el grupo formado por hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa y sus mezclas,
- 10 b) desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento de aceite de castor
- 15 La forma de dosificación de la reivindicación 11, en donde el subrecubrimiento está formado por, con base en el peso seco total del subrecubrimiento,
- 15 a) desde aproximadamente 4 por ciento hasta alrededor de 6 por ciento de hidroxipropilmetil celulosa, y
- b) desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento de aceite de castor
- 20
- 16 La forma de dosificación de la reivindicación 15, en donde la hidroxipropilmetil celulosa tiene una viscosidad de aproximadamente 5000 cps en una solución acuosa que contiene 2 por ciento en peso de hidroxipropilmetil celulosa

- 17 La forma de dosificación de la reivindicación 11 en donde el subrecubrimiento está formado por, con base en el peso seco total del subrecubrimiento,
- 5 a) desde aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 50 por ciento de hidroxipropilmetil celulosa,
- b) desde aproximadamente 45 por ciento hasta alrededor de 75 por ciento de maltodextrina,
- 10 c) desde aproximadamente 1 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento de PEG 400
- 18 La forma de dosificación recubierta de la reivindicación 11, en donde el recubrimiento está formado por, con base en el peso seco total de el substrato,
- 15 a) desde aproximadamente 25 por ciento hasta alrededor del 40 por ciento de hidroxietilcelulosa,
- b) desde aproximadamente 50 por ciento hasta alrededor de 70 por ciento de maltodextrina,
- 20 c) desde aproximadamente 5 por ciento hasta aproximadamente 10 por ciento de PEG 400

- 19 Una tableta recubierta con la composición formadora de película de acuerdo con la reivindicación 2
- 20 La forma de dosificación recubierta de la reivindicación 11, que
5 comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un ingrediente farmacéutico activo, en donde dicha forma de dosificación satisface los requisitos de disolución de la USP para formas de *liberación ? a ?* desprendimiento inmediato de dicho ingrediente farmacéutico activo
- 10 21 Una dispersión acuosa de la composición de la reivindicación 2, para la manufactura de tabletas recubiertas por inmersión
- 22 La dispersión acuosa de la reivindicación 21 formada por, sobre la base peso total de la dispersión acuosa,
- 15 a) desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 14 por ciento de hidroxipropilmetil celulosa, y
- b) desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 0,14 por ciento de goma de xantano
- 20
- 23 La composición de la reivindicación 1, la cual es sustancialmente libre de gelatina
- 24 El uso de la dispersión acuosa de la reivindicación 21 para la
25 fabricación de tabletas recubiertas por inmersión

- 25 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y
un recubrimiento, cubriendo sustancialmente dicho recubrimiento
dicho núcleo y teniendo un lustre superficial aproximadamente de 150,
- 5 en donde dicho recubrimiento comprende la composición de la
reivindicación 1
- 26 La composición de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente
un agente mejorador de peso, seleccionado entre el grupo formado
10 por simeticona, polisorbato 80, y sus mezclas
- ?
- 27 Un medicamento simulado en forma de a cápsula, que comprende
- a un núcleo que tiene un primero y un segundo extremo,
- b una primera capa de recubrimiento que tiene un primer color
15 provisto sobre dicho primer extremo de dicho núcleo,
- c una segunda capa de recubrimiento que tiene un segundo color
sobre dicho segundo extremo de dicho núcleo, dicho primer
color es diferente a dicho segundo color;
- en donde por lo menos una de dichas primera capa de recubrimiento
20 y segunda capa de recubrimiento comprende la composición de la
reivindicación 1
- 28 El medicamento de la reivindicación 27 en donde al menos una de
dicha primera capa de recubrimiento y dicha segunda capa de
25 recubrimiento está formada por una composición de recubrimiento,

estando formada dicha composición de recubrimiento por, con base en el peso seco total de la composición de recubrimiento,

a) desde aproximadamente 95 por ciento hasta menos de aproximadamente 100 por ciento de hidroxipropilmetilcelulosa,

5 y

b) desde aproximadamente 0,5 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento de goma de xantano

10 29 El medicamento de la reivindicación 28 que comprende adicionalmente una capa de subrecubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo de tableta, provista dicha capa de subrecubrimiento entre dicho núcleo de tableta y dicha primera capa de recubrimiento y dicha segunda capa de recubrimiento

15

30 El medicamento de la reivindicación 29, en donde el subrecubrimiento comprende materiales seleccionados entre el grupo formado por éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacificantes y sus mezclas

20

31 Una composición soluble en agua para recubrir por inmersión un sustrato formado por

a) hidroxipropilmetil celulosa, y

25 b) aceite de castor,

en donde la composición comprende un lustre superficial de por lo menos 150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato

- 5 32 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento, cubriendo sustancialmente dicho recubrimiento dicho núcleo, en donde dicho recubrimiento comprende la composición de la reivindicación 31
- 10 33 El uso de la composición de la reivindicación 31, para la manufactura de tabletas recubiertas por inmersión
- 34 Una composición soluble en agua para recubrir por inmersión un sustrato, formada por
- 15 a) hidroxipropilmetil celulosa, y
- b) maltodextrina,
- en donde la composición posee un lustre superficial por lo menos de
- 20 150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un sustrato
- 35 La composición de la reivindicación 34, que comprende adicionalmente polietilenglicol

- 36 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento, cubriendo sustancialmente dicho recubrimiento dicho núcleo, en donde dicho recubrimiento comprende la composición de la reivindicación 34
- 5
- 37 El uso de la composición de la reivindicación 34 para la fabricación de tabletas recubiertas por inmersión
- 38 La composición soluble en agua de la reivindicación 1, en donde la
- 10 composición está formada por, con base en el peso seco total de la composición
- a) más de aproximadamente 95 por ciento y menos de aproximadamente 99,5 por ciento de hidroxipropilmetil celulosa, y
- 15 b) más de aproximadamente 0,5 por ciento y menos de aproximadamente 5 por ciento de carrágeno, en donde la composición posee un lustre superficial por lo menos de 150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un substrato
- 39 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y
- 20 un recubrimiento, cubriendo dicho recubrimiento sustancialmente dicho núcleo, en donde dicho recubrimiento comprende la composición de la reivindicación 38
- 40 El uso de la composición de la reivindicación 38 para la fabricación de
- 25 tabletas recubiertas por inmersión

RESUMEN DE LA INVENCION

Recubrimientos por inmersión libres de gelatina, solubles en agua,
5 para formas farmacéuticas sólidas de dosificación, tales como tabletas, que
comprenden HPMC y goma de xantano, carrágeno, y sus mezclas, o HPMC
y aceite de castor o maltodextrina

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION []	MODELO DE UTILIDAD	[]	[4]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente		[]	[1]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		[]	[2]
• Descripción de la invención		[]	[1]
• Dibujos de ser estos pertinentes		[]	[1]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas		[]	[1]
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

Fecha

2002-05-15 15:59:06
 00941345 00000000
 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTA



03

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-41349

Fecha 11 de junio de 2002

Se certifica que

Desde fecha 22 de Febrero de 1996,
del folio 84 497 al folio 84 501 del
libro de Protocolo N° 291, obra el poder
N° 16465 conferido por MCNEIL-PPC, INC
domiciliado(a) en Gradview Road, Skillman, New
Jersey 08558, U S A
al doctor Jimena Escobar Uribe /Ignacio
Escobar Uribe /Luis Patiño Leyva /Mauricio
Patiño Bonnet
Facultad para desistir y sustituir 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 **12421**

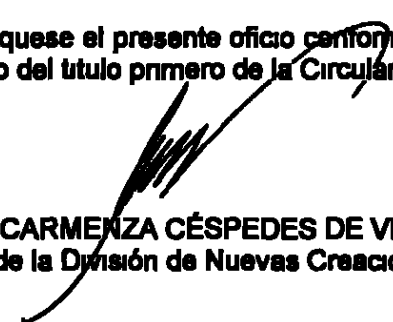
REFERENCIA	Radicación	02-41349
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

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 los inventores al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000)
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos establecidos en la circular única

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


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

20 JUL 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este 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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

...



~~Handwritten signature~~
20/06/2012