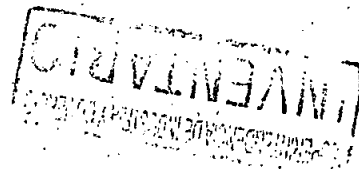


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

02-41350

1. EXPEDIENTE No.

4. TITULO COMPOSICIONES DE RECUBRIMIENTO POR INMERSION QUE CONTIENE ALMIDON
O EXTRINA.

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/16 || 9/20 || 9/4B || 9/50

A61K 9/20

1. SOLICITANTE

McNeil-PPC, Inc.

DOMICILIO

Skillman, New Jersey, Estados Unidos de América

4. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

2. BOGOTA, D. C.

MAYO 15, 2002

07/79

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3**

SOLICITUD DE:



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 APODERADO
(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 CONTIENE
ALMIDÓN O EXTRINA.**

6

Clasificación Internacional (51)

A 61 K 9/20

7 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Mayo 15, 2001

Septiembre 28, 2001

Abril 12, 2002

Abril 15, 2002

(31) Número de Solicitud

60/291,127

60/325,726

10/122,999

10/122,531

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

6 meses



12 meses



18 meses



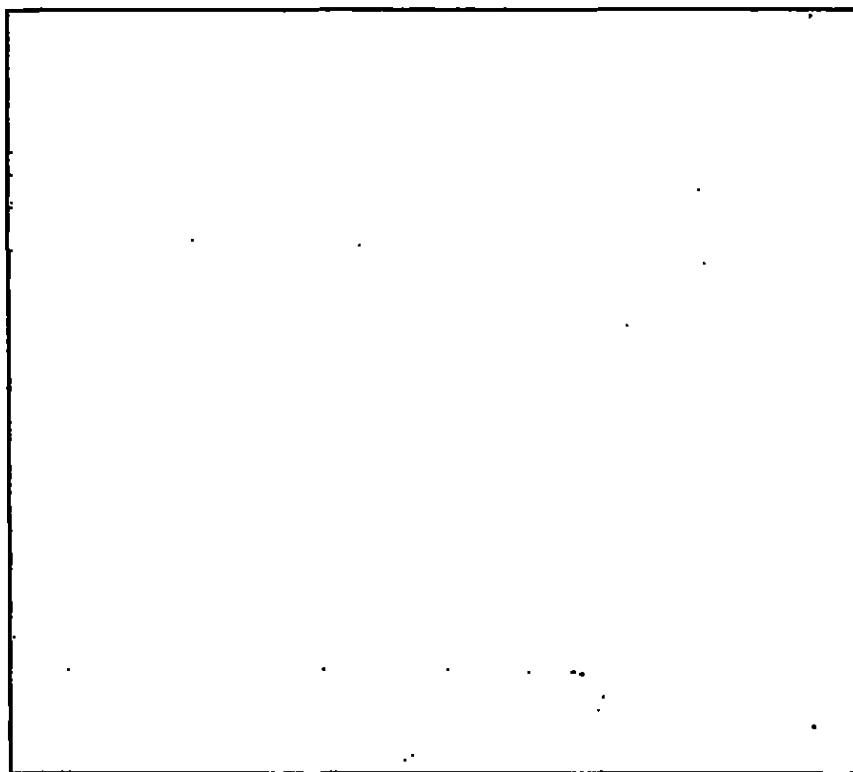
otros



9 **Comprobante de pago No.** **02 - 29.862 // 02 - 29.845 // 02 - 29.846 // 02 - 29.847 // 02 - 29.840**

Fecha **07/05/02 // 07/05/02 // 07/05/02 // 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 URIBEFIRMA: 

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

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.) **CHRISTOPHER SZYMCZAK**
(Marlton, New Jersey 08053, Estados Unidos de América) ;
- 4.) **MICHELE PAPALINI**
(Philadelphia, Pennsylvania 19106, Estados Unidos de América) ;
- 5.) **JEN-CHI CHEN**
(Morrisville, Pennsylvania 19067, Estados Unidos de América) ;
- 6.) **FRANK J. BUNICK**
(Randolph, New Jersey 07869, 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 CONTIENE ALMIDÓN O EXTRINA "**.

Clase: A61


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

3472



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

4

Radicación : 00041350 00000000 Folios: 94
 Fecha (AMD): 2002-05-15 16:00:20
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENT
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.862
 FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
SCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-5	4043373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

MT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378.000.00
	TOTAL :	\$ 378.000.00

DM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

ESPONSOSE :

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

2472

5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 02041350 00000000 Folios: 98
Fecha (RND): 2002-05-15 16:00:20
Trámite : 002 PATENTES D REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.945
FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	1043373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MI	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

2472

6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 00041350 00000000 Folios: 90
 Fecha (RMB): 2002-05-15 16:00:23
 Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTA
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 29.946
 FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE 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

90M: 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

2472

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800174089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 02041350 00000000 Folios: 90
Fecha (UMB): 2002-05-15 16:00:20
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 27.847
FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4063373	07/05/2002	5.365.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0204130 00000000 Folios: 90
Fecha (FOL): 2002-05-15 16:00:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 27.048
FECHA : MAYO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE 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 MU	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

**COMPOSICIONES DE RECUBRIMIENTO POR INMERSIÓN QUE
CONTIENE ALMIDÓN O DEXTRINA**

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud
estadounidense Número _____ (Rótulo de apoderado No. MCP
303) presentada el 12 de abril de 2002, la cual reclamó el beneficio de la
solicitud de los Estados Unidos No. 60/291.127 presentada el 15 de mayo de
2001, y la solicitud estadounidense No. 60/325.726 presentada el 28 de
10 septiembre de 2001, las cuales se incorporan aquí íntegramente.

?

CAMPO DE LA INVENCION

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

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante la mayor parte de este siglo, las cápsulas de gelatina duras
fueron una forma de dosificación popular para la prescripción y venta de
drogas sobre el mostrador. La capacidad de combinar mitades de cápsulas
25 que tienen diferentes colores suministró a los fabricantes un medio único de

distinguir diferentes productos farmacéuticos. Muchos pacientes prefirieron cápsulas sobre tabletas, al percibir las como más fáciles de ingerir. Esta preferencia de los consumidores impulsó a los fabricantes de productos farmacéuticos a comercializar ciertos productos en la forma de cápsulas, aún
5 cuando ellos fueran también disponibles en forma de tabletas.

En general, las cápsulas vacías de gelatina dura son fabricadas utilizando equipo automatizado. Este equipo emplea filas de clavijas de acero inoxidable montadas sobre barras o placas, las cuales son sumergidas
10 dentro de una solución de gelatina mantenida a una temperatura y fluidez uniformes. Las clavijas son luego retiradas de 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 de humedad controlada. Una mitad de cápsula sin acabar es formada de esta manera sobre cada
15 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" (capletas), las
20 cuales son tabletas sólidas, oblongas, que frecuentemente están recubiertas con diferentes polímeros tales como ésteres de celulosa para mejorar su apariencia estética, estabilidad, e ingeribilidad. Típicamente, tales polímeros son aplicados a las tabletas ya sea desde una solución en solventes orgánicos, o desde una dispersión acuosa mediante pulverización. No
25 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 factible recubrir por rocío una tableta con un recubrimiento de color diferente sobre cada extremo.

- 5 Otra alternativa para productos de cápsula son "gel-cápsulas" (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; 10 5.770.225; 5.198.227; y 5.296.233, las cuales son todas incorporadas aquí por vía de referencia. Una forma similar de dosificación, comercialmente disponible como un "geltab", se prepara 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. 15 5.228.916; 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 microbial 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 diferirán 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 anteriormente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee una composición formadora de película que incluye, que está compuesta por, y/o que consiste esencialmente de:

10

a). un formador de película seleccionado entre el grupo formado por: almidón de maíz ceroso, dextrina de tapioca, derivado de un almidón de maíz céreo, derivado de una dextrina de tapioca, y sus mezclas;

15

b). un espesante seleccionado entre el grupo formado por sucrosa, dextrosa, fructosa, y sus mezclas; y

c). un plastificante,

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

20

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a una composición formadora de película formada por, que consiste en, y/o que consiste esencialmente de:

25

a). un formador hidroxipropílico de película de almidón;

b). un espesador seleccionado entre el grupo formado por kappa carrágeno, iota carrágeno, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante, y derivados y mezclas de los mismos; y

5

c). un plastificante,

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

10 Hemos encontrado que cuando una forma de dosificación es recubierta con la composición de la presente invención, el resultado es una 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
15 aquellas que se hicieron notar anteriormente. Hemos encontrado también que cuando una composición tal es utilizada en operaciones de 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
20 dosificación recubiertas con tales composiciones es mejorada por la adición a las mismas de un mejorador de ganancia de peso.

25

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

5 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

10 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

15 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

20 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 $\{-(\text{CH}_2)_2\text{SiO}\}_n$ estabilizados con unidades bloqueadoras de extremo de trimetilsiloxi de la fórmula $\{(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-\}$. 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 céreo de maíz, 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, glicerina, y sus mezclas. En otra modalidad, la composición comprende, está formada por, y/o esencialmente consiste en un formador de película tal como un almidón hidroxipropílico; un espesador seleccionado entre kappa o iota carrágeno, maltodextrina, goma gelificante, agar,

almidones gelificantes, y derivados y mezclas de los mismos; y un plastificante. Todavía, en otra modalidad, la composición comprende, está formada por, y/o consiste esencialmente de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; y opcionalmente un plastificante, tales como aceites vegetales, por ejemplo, aceite de castor y opcionalmente puede estar libre de espesadores tales como hidrocoloides, por ejemplo, goma de xantano. Y, 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.

20

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 carboximético,

25

metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC), hidroxietilhidroxipropilmetil celulosa (HEMPMC), copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster de metacrilato, alcohol polivinílico y polímeros de polietilén glicol, proteínas tales como proteína de suero, albúmina de huevo, caseína, aislados de caseína, proteína de soya y aislados de proteína de soya, almidones pregelatinizados, almidones modificados formadores de película, y copolímeros, derivados y sus mezclas.

10

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 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 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 una viscosidad de aproximadamente 5 a 7 cps (5 a 7 milipascal-segundos) a

25

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

5 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.

10

Un alcohol polivinílico adecuado y copolímero de polietilén glicol se encuentra comercialmente disponible de BASF Corporation bajo el nombre comercial "Kollicoat IR".

15

Tal como aquí se emplea, el término "almidones modificados" incluye almidones que han sido modificados mediante formación de enlaces transversales y/u otra modificación química para estabilidad mejorada y funcionamiento hecho óptimo, o modificación física para propiedades mejoradas de solubilidad o comportamiento hecho óptimo. Ejemplos de

20 almidones químicamente modificados son bien conocidos en la técnica e incluyen típicamente aquellos almidones que han sido tratados químicamente para originar reemplazo de algunos de sus grupos hidroxilo ya sea con grupo éster o grupos éter. Formación de enlaces transversales, como aquí se utiliza, puede tener lugar en almidones modificados cuando

25 dos grupos hidroxilo sobre moléculas de almidón vecinas son químicamente

unidas. Tal como aquí se utiliza, "almidones pregelatinizados" ó "almidones hechos instantáneos" se refiere a almidones físicamente modificados que han sido pre-humedecidos, luego secados para mejorar su solubilidad en agua fría. Almidones modificados adecuados se encuentran comercialmente disponibles a partir de varios proveedores tales como, por ejemplo, A.E. Staley Manufacturing Company y National Starch & Chemical Company.

Una película adecuada que forma almidón modificado incluye los almidones derivados de maíz céreos que se encuentran comercialmente disponibles de National Starch & Chemical Company bajo los nombres comerciales, "Purity Gum" y "Filmset", y derivados, copolímeros, y sus mezclas. Tales almidones 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.

Otro almidón modificado formador de película adecuado incluye los almidones hidroxipropilados, de los cuales algunos de los grupos hidroxilo del almidón han sido eterificados con grupos hidroxipropilo, usualmente mediante tratamiento con óxido de propileno. Un ejemplo de un almidón de hidroxipropilo adecuado que posee propiedades formadoras de película es hecho disponible de Grain Processing Company bajo el nombre comercial, "Pure-Cote B790".

Dextrinas de tapioca adecuadas formadoras de película 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 "Purity Gum 40", y copolímeros y mezclas de los mismos.

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 alginatos, ágar, goma guar, goma de algarroba, kappa carrágeno, iota carrágeno, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, goma xantano, goma gelante, maltodextrina, galactomana, pustulano, laminarín, escleroglucano, goma arábiga, inulina, pectina, fuelán, ramsan, zooglan, metilán, quitina, ciclodextrina, quitosán, arcillas, almidones gelificantes tales como almidones ácidos hidrolizados y derivados y mezclas de los mismos. Espesadores adicionales adecuados incluyen sucrosa, dextrosa, fructosa, maltodextrina, polidextrosa, y compuestos similares, y sus derivados y sus combinaciones.

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

Arcillas adecuadas incluyen esmectitas tales como bentonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, y materiales similares, y sus derivados y sus mezclas.

5 "Almidón hidrolizado con ácido", tal como aquí se emplea, es un tipo de almidón modificado que se origina de tratar una suspensión de almidón con ácido diluido a una temperatura por debajo del punto de gelatinización del almidón. Durante la hidrólisis ácida, la forma granular del almidón es mantenida en la suspensión de almidón, y la reacción de hidrólisis es
10 terminada por neutralización, filtración y secamiento una vez que se alcance el grado deseado de hidrólisis. Como consecuencia, el tamaño molecular promedio de los polímeros de almidón, es disminuido. Los almidones hidrolizados con ácido (conocidos también como "almidones de ebullición ténue"), tienden a tener una viscosidad en caliente mucho más baja que el
15 mismo almidón nativo así como también una fuerte tendencia a gelificar al enfriarse.

"Almidones gelificantes", tal como aquí se emplea, incluyen aquellos almidones que, al combinarse con agua y calentarse hasta una temperatura
20 suficiente para formar una solución, forman a continuación un gel por enfriamiento hasta una temperatura por debajo del punto de gelación del almidón. Ejemplos de almidones gelificantes, incluyen pero no están limitados a éstos, almidones hidrolizados con ácido, tales como los que se encuentran disponibles de Grain Processing Corporation bajo el nombre
25 comercial "Pure-Set B950"; fosfato de almidón hidroxipropílico tal como el

que se encuentra disponible de Grain Processing Corporation bajo el nombre comercial "Pure-Gel B990", y sus mezclas.

Cualquier plastificante conocido en la industria farmacéutica es
5 adecuado para uso en la presente invención, y puede incluir pero sin
limitación, polietilenglicol; glicerina; alcoholes de azúcar, citrato de trietilo;
citrato de tributilo; cebacato 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;
10 monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas
naturales y sus mezclas. Alcoholes de azúcar adecuados incluyen sorbitol,
manitol, xilitol, maltitol, eritritol, lactitol, y sus mezclas. En soluciones que
contienen un formador de película de éter de celulosa, un plastificante
opcional puede estar presente en una cantidad, con base en el peso total de
15 la solución, desde aproximadamente 0 por ciento, hasta alrededor de 40 por
ciento.

En una modalidad, la composición formadora de película para
substratos de recubrimiento por inmersión puede estar substancialmente
20 libre de gelatina, es decir, por ejemplo, que contenga 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
25 substratos 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.

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

- Todavía en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión, puede estar substancialmente libre de plastificantes, es decir, por ejemplo, que contenga menos de
15 aproximadamente 1 por ciento, o menos de aproximadamente 0,01 por ciento de plastificantes.

- En una modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base al peso total
20 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, 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
5 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 céreo de maíz, una dextrina de tapioca, y/o mezclas y
10 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, glicerina, polietilén glicol, propilén glicol, aceite de castor, y sus mezclas; y desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo,
15 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
20 para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso total de sólidos secos, de la composición, desde aproximadamente 25 por ciento hasta alrededor de 80 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 50 hasta cerca de 75 por ciento, de un formador de película tal como un almidón químicamente modificado, por ejemplo, almidón
25 hidroxipropílico; desde aproximadamente 0,10 por ciento hasta alrededor de

33 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,15 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento, o desde cerca de 10 por ciento hasta aproximadamente 25 por ciento de un agente espesante; y desde alrededor de 11 por ciento hasta cerca de 60 por ciento, por ejemplo, desde 5 aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 40 por ciento de un plastificante.

En una modalidad en la cual el formador de película es un almidón químicamente modificado, el espesador puede ser seleccionado entre el 10 grupo formado por kappa o iota carrágeno, maltodextrina, goma gelificante, agar, almidón gelificante y derivados y mezclas de los mismos.

En una modalidad en donde el formador de película es un almidón químicamente modificado, el plastificante puede ser seleccionado entre el 15 grupo que está formado por glicerina, propilén glicol, polietilenglicol, alcoholes de azúcar y sus derivados y sus mezclas.

En una modalidad, la composición formadora de película para substratos de recubrimiento por inmersión contiene, con base en el peso 20 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 alrededor de 100 por ciento, de un formador de película, tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

En otra modalidad, la composición formadora de película 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, hidroxipropilmetilcelulosa, 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.

10

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película 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 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.

20

Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para substratos 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

25

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
5 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
poli-carbohidratos, por ejemplo matodextrina; y desde aproximadamente 0,1
por ciento hasta alrededor de 20 por ciento, por ejemplo, desde alrededor de
10 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.

15 Estas composiciones formadoras de película están típicamente en la
forma de una dispersión para facilidad de substratos de recubrimiento 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
20 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.
25 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.

En una modalidad, la composición formadora de película para substratos 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 substratos de recubrimiento por inmersión, con base en el peso total en húmedo de la composición de dispersión por inmersión, desde 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 glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de castor, y sus mezclas; y desde aproximadamente 5 por ciento hasta 5 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 total de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 15 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 20 hasta alrededor de 25 por ciento, de un formador de película, tal como un almidón químicamente modificado, por ejemplo, almidón hidroxipropílico; desde alrededor de 0,05 por ciento hasta aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo desde alrededor de 0,15 por ciento hasta alrededor de 7 por ciento de un agente espesador; y desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 8 por ciento hasta más o menos 12 por ciento de un plastificante.

20

Todavía, en otra 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 aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo, desde cerca de 8 por ciento hasta más o menos 20 por ciento o desde

25

aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 16 por ciento, de un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con relación al peso total en húmedo 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
- 10 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.

15

- Todavía, en otra modalidad, la composición formadora de película para sustratos de recubrimiento por inmersión contiene, con relación al peso total en húmedo de la composición de dispersión por inmersión, desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento, por ejemplo,
- 20 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 0,01 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 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 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

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.

- 5 Se puede utilizar cualquier agente colorante adecuado para uso en aplicaciones farmacéuticas en la present einvención y puede incluir pero sin limitación, colorantes azo, colorantes de quinoftalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y sus
- 10 mezclas. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen pero sin 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
- 15 carbón, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, rivoftavina, carotenos, antioxianinas, tumérico, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina, y sus mezclas.

- En una modalidad, cada extremo de la tableta o cápsula puede ser
- 20 recubierto con recubrimiento por inmersión de colores diferentes para proveer una apariencia distintiva para productos de especialidad. Véase 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.

20

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.

25

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
5 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, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato dibutílico, citrato trietilico, aceites
10 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
15 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
20 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
25 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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 ingerir, 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 substrato dependiendo
- 20 de su forma. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento en un borde o esquina de un substrato 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 substrato. 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.

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.

Una composición formadora de película capaz de lograr aumento incrementado de peso de recubrimiento por inmersión de 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 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 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 0,025 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

5 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

10 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

15 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 la misma. Cualesquier otros ingredientes opcionales adicionales pueden ser añadidos entonces a la misma con operación de mezcla constante.

20

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

25 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
5 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
10 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
15 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.

20

Los agentes activos útiles en la presente invención pueden ser seleccionados entre las clases de estos en las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores de primer orden; alcaloides; antiácidos; analgésicos; agentes anabólicos; drogas anti-anginales; agentes
25 antialérgicos, agentes de anti-arritmia; antiasmáticos; antibióticos;

- anticoolesterolémicos; anticolvulsivos; anticoagulantes; antidepresivos; preparaciones antidiarréicas; antiheméticos; antihistaminas; antihipertensivos; anti-infecciosos; antiinflamatorios; agentes antilípidos; antimánicos; agentes anti-migraña; antinauseantes; antipsicóticos; agentes
- 5 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;
- 10 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 eritropoyéticas;
- 15 expectorantes; agentes de fertilidad; fungicidas; agentes gastrointestinales; reguladores del crecimiento; 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
- 20 esteroides (NSAIDs); aditivos nutricionales; vasodilatadores periféricos; polipéptidos; prostaglandinas; psicotrópicos; inhibidores de la renina; estimulantes respiratorios, sedantes; esteroides; estimulantes; simpatolíticos; preparaciones tiroideas; tranquilizadores; relajantes uterinos; preparaciones vaginales; vasoconstrictores; vasodilatadores; agentes de vértigo; vitaminas;
- 25 agentes curativos de heridas; y otros.

Agentes activos que pueden ser utilizados en la invención incluyen, pero no están limitados a los mismos: acetaminofem; ácido acético; ácido acetilsalicílico, incluyendo sus formas buffer; acrivastina; albuterol y su sulfato; alcohol; fosfatasa alcalina; alantoina; aloe; acetato, carbonato, 5 clorohidrato e hidróxido de aluminio; alprozolam; 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 benzoilo; 10 benzquinamida y su hidrocloreto; betanecol; bioestaño; bisacodil; subsalicilato de bismuto; acetato de bornilo; bromofeniramina y su maleato; buspirona; cafeína; calamina; carbonato de calcio; casinato e hidróxido de calcio; alcanfor; captopril; cáscara sagrada; aceite de castor; cefaclor; cefadroxilo; cefalexin; centrizina y su hidrocloreto; cetirizina; alcohólico; 15 cloruro de cetilpiridinio; minerales quelados; cloramfenicol; hidrocloreto de clorociclizina; gluconato de clorexidina; cloroxilenol; cloropentostatina; clorofenilamina y sus maleatos y tanatos; cloropromazina; resina de colestiramina; bitartrato de colina; proteína estimulante condrogénica; cimetidina; hidrocloreto de cinamedrina; citalopram; ácido cítrico; 20 calitromicina; clemastina y su fumarato; clonidina; clofibrato; manteca de cacao; aceite de hígado de bacalao; codeína y su fumarato y fosfato; acetato de cortisona; ciprofloxacina HCl; cianocobalamina; hidrocloreto de ciclizina; ciproheptadieno; dantron; maleato de desbromofeniramina; dextrometorfan y sus hidrohaluros; diazepam; dibucalina; dicloralfenazona; diclofen y sus sales 25 de metal alcalino; sodio de diclofenaco; digoxin; dihidroergotamina y sus

- hidrogenatos/mesilatos; diltiazem; dimeticona; dioxibenzona; difenhidramina y su citrato; difenhidramina y su hidrocloreto; 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;
- 5 ergotamina y su tartrato, eritromicina; estropipato; estradiol de etinilo; efedrina; bitartrato de epinefrina; eritropoietin; eucaliptol; famotidina; fenoprofeno y sus sales metálicas; fumarato, gluconato y sulfato ferroso; fexofenadina; fluoxetina; ácido fólico; fosfofenitoin; 5-fluorouracilo (5-FU); fluoxetina; flurbiprofeno, furosemida; gabapentano; gentamicina; gemfibrozil;
- 10 glipizida; glicerina; estearato de glicerilo; granisetron; griseofulvin; hormona del crecimiento; guaifenesin; hexilresorcinol; hidroclorotiazida; hidrocodona y sus tartratos; hidrocortisona y su acetato; sulfato de 8-hidroxiquinolina; hidroxicina y su pamoato y sales de hidrocloreto; ibuprofeno; indometacina; inositol; insulina; iodina; ipecac; hierro; isosorbida y sus mono- y dinitratos;
- 15 isoxicam; cetamina; caolín; cetoprofeno; ácido láctico, lanolina; lecitina; acetato de leuprolida; lidocaína y su sal de hidrocloreto; 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;
- 20 meclofenato de sodio; acetato de medroxiprogesterona; mandelato de metenamina; mentol; hidrocloreto de meperidina; 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;
- 25 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;
- 5 ondansetron y su hidrocloreto; ácido oxalínico; oxibenzona; oxtrifilina; ácido para-aminobenzoico; (PABA) padimate-O; parametadona; pentastatina; aceite de menta; tetranitrato de pentaeritritol; pentobarbital sódico; perfenazina; sulfato de fenelcina; fenindanina y su tartrato; maleato de feniramina; fenobarbital; fenol; fenoltaleína; fenileprina y sus tanatos e
- 10 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
- 15 hidrocloreto; propanolol; pseudoefedrina y sus sulfatos e hidrocloretos; piridoxina; pirolamina y sus hidrocloretos y tanatos; quinapril; gluconato y sulfato de quinidina; quínestrol; ralitolina; ranitadina; resorcinol; riboflavina; ácido salicílico; escopolamina; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; simeticona; bicarbonato, citrato, y fluoruro de sodio;
- 20 monofluorofosfato de sodio; sucralfato; sulfanetoxazol; sulfasalazina; azufre; sumatriptan y su succinato; tacrina y su hidrocloreto; teofilina; terfenadina; tietilperazina y su maleato; timolol y su maleato; tioperidona; tramadol; trimetrexato; triazolam; tretinoína; hidrocloreto de tetraciclina; tolmetin; tolnaftato; triclosan; trimetobenzamida y su hidrocloreto; tripelenamina y su
- 25 hidrocloreto; hidrocloreto de tripolidina; ácido undecilénico; vancomicina;

verapamil HCl; fosfato de vidaribina; 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 insolubles y óxidos minerales, 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 tabletas de desprendimiento inmediato que contienen el ingrediente activo particular empleado. Por ejemplo, para tabletas de acetaminofem, 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 acetaminofem contenido en la forma de dosificación es desprendido desde el mismo dentro de 30 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 2000, 19-20 y 856 (1999).

Hemos encontrado inesperadamente que los recubrimiento formados sumergiendo substrato dentro de las composiciones de la presente invención poseen propiedades excelentes comparables con las que tienen los 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 expuesto aquí en el ejemplo 7.

10

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

25

por este medio hizo 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

5 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 formados por las composiciones de la presente invención, también sorprendentemente y de manera ventajosa contenían

10 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 soluciones de la presente invención a temperatura ambiente, lo cual es

15 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 composiciones de recubrimiento por inmersión de la presente invención

20 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 estadounidense No. 6.274.162 (lecturas típicas de lustre para tabletas

25 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 lecturas de lustre para un nuevo sistema de recubrimiento de alto lustre
5 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 una composición formadora de película formada por formador de película e
10 hidrocoloide no solamente incrementó de manera significativa el peso seco resultante del recubrimiento por inmersión de un sustrato, sino que también mejoró la uniformidad de color del recubrimiento.

La invención aquí expuesta ilustrativamente puede ser practicada de
15 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 considerada como limitada a los detalles de la misma.

20

EJEMPLOS

Ejemplo 1). Preparación de dispersiones de subrecubrimiento

Una dispersión acuosa que contiene los ingredientes expuestos en la Tabla A fue preparada combinando todos los ingredientes en un vaso de
25 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
Aceite 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.

5 Dispersiones acuosas adicionales que contienen los ingredientes en la Tabla B fueron similamente preparados:

Tabla B: Composiciones de subrecubrimiento de dispersión acuosa

<u>Ingrediente</u>	<u>Ej 1 A**</u>	<u>Ej 1B</u>	<u>Ej 1C</u>	<u>Ej 1D</u>	<u>Ej 1E</u>
HPMC 2910, 5 mPs	20	40	40	28	28
Aceite de castor	1	0	0	0	0
Agua	212.3	566.67	566.67	566.67	566.67
Maltodextrina	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.

5 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

Ingrediente	EJ 1F**	EJ 1G	EJ 1H
Agua	566.67	566.67	690.4
Maltodextrina	71	71	0
Aceite 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	666.67	666.67	722.9
Porcentaje en peso de sólidos en la solución de recubrimiento	15%	15%	4.5%

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

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

Ejemplo 2). Preparación de tabletas subrecubiertas

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.

5

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. 5.658.589. 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 de HPMC
5 que contenían los ingredientes expuestos en la Tabla E:

Tabla E: Composición de soluciones de inmersión de HPMC

Ingrediente	EI 3 A * (g)	EI 3B (g)	EI 3C (g)	EI 3D (%)	EI 3E (%)	EI 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
5 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
10 (2910, 15mPs) por la HPMC E5.

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
15 fue mezclada hasta condición homogénea. La solución fue enfriada entonces hasta una temperatura de aproximadamente 22°C.

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

HPMC y goma de xantano fueron agregados a agua purificada a una
20 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
25 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.

5

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.

10

Ejemplo 3F: Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3F:

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

Ejemplo 3G: Preparación de tabletas recubiertas por inmersión de

15

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 ambientales.

20

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.

25

Una observación de los recubrimientos resultantes mostró lo siguiente:

5 Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3 A: Los recubrimientos eran uniformes, duros, y brillantes, y no tenían burbujas ni grietas. No obstante, los recubrimientos no eran uniformes 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.

10 Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3 B: 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
15 condiciones ambientales durante un período de seis meses, no se observó ninguna grieta en los recubrimientos.

20 Tabletas recubiertas con recubrimiento del Ej. 3C: Los recubrimientos eran brillantes con pocas burbujas y sin grietas. Los 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 curvadas. Por exposición a condiciones ambientales durante un período de 6 meses, no se observaron grietas en los recubrimientos.

25

Ejemplo 3 H: Preparación de tabletas por inmersión en escala de producción: Tabletad 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 5 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 10 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:

15

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 20 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

5 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>
HMPC 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

10 observe otra cosa

Ejemplo 3J: Preparación de solución de inmersión del Ejemplo 3 J

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

15

Ejemplo 4). Preparación de almidón pre-gelatinizado que contiene 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
5 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 (Purity® 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

10 observe otra cosa

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

15

60 61

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	Purity ® Gum 59	National Starch & Chemical Co.	125
Simeticona	Antifoam ®		2
Dióxido de silicona coloidal	Aerosil® A200		6
Glicerina	—	—	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**

5

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 4 A durante un tiempo de permanencia de aproximadamente 1

10

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 4 A y aproximadamente con un período de tres días entre la terminación de la 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 4 C para la solución de inmersión del Ejemplo 4 A y aproximadamente con un período de 12 horas entre la 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 siguiente:

15

Tabletas recubiertas con solución de inmersión del Ej. 4 A: 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 agrietamiento después de exposición a condiciones ambientales durante un período de seis meses.

20

Tabletas recubiertas con la solución de inmersión del Ej. 4B: Los recubrimientos fueron pulidos y lustrosos, inicialmente las áreas planas eran cubiertas; no obstante, los recubrimientos se agrietaron

25

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

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

10 Ejemplo 5) Preparación de almidón pre-gelatinizado, que contiene soluciones de recubrimiento por Inmersión

15 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 todas las burbujas visibles desde la solución. El recubrimiento resultante posee lustre y cubierta excelentes, y es uniforme y sin grietas.

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

20 Las siguientes soluciones de recubrimiento por inmersión expuestas en la Tabla I fueron preparadas para ilustrar el efecto de simeticona como un 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	6C	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 Colorcon, Inc.

- 5 Soluciones de inmersión A a E, anteriores, fueron preparadas en la siguiente manera: Agua purificada fue calentada hasta aproximadamente 35°C. Se añadieron HPMC y goma de xantano mientras se mezclaba utilizando un mezclador eléctrico de escala de laboratorio (Janke and Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Alemania) con paleta propulsora
- 10 aproximadamente a 1000 rpm hasta 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 1 A, fueron pesados previamente, luego sumergidos en las soluciones A, B, C, D y E, anteriores 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 núcleos sumergidos desde cada solución de recubrimiento.

10

Las ganancias de peso resultantes fueron según 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

15 **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 TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) bajo el nombre comercial "TriCor 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

20

cual se incorpora aquí por vía de referencia, excepto según se modifica adelante.

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 píxeles brillantes indicó la presencia de más lustre en tal localización dada.

10

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

15

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 píxeles 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",

25

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 reducir al mínimo los efectos resultantes de las diferentes formas de tabletas, y de esta manera dan a conocer una unidad métrica que fue
5 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).

Después de calibrar inicialmente el instrumento utilizando una placa
10 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 capletas recubiertas con gel disponibles de McNEIL-PPC, Inc., bajo el nombre comercial, "Extra Strength Tylenol Gelcaps". El valor promedio de lustre para una muestra de 112 de tales
15 capletas recubiertas 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:

Rotación: 0

Profundidad: 0.25 pulgadas (0,635 cm)

20 Quicio de lustre: 95

Porcentaje de la escala total: 50 por ciento.

Índice de refracción: 1.57

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 Ejemplos 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

<u>Ejemplo No.</u>	<u>3D</u>	<u>3I</u>	<u>3J</u>	<u>4C</u>	<u>6B</u>
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

15 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.

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") fueron agregados 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 aspersión 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 (Industrias Lee) 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 acetaminofen comprimidas del ejemplo 8 A a través de pulverización en conformidad con el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8 A. Las tabletas resultantes recubiertas por rocío poseían una ganancia en peso del 4 por ciento con relación al peso de
10 los núcleos de tabletas no recubiertas.

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

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

Tabla M: Soluciones claras de inmersión de HPMC/Aceite de castor

Ejemplo	A&B	C&D	E&F
HPMC 2910 5mPs	9%	13%	13%
Aceite 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
20 tanque de mezcla provisto de camisa Lee al tiempo que se mezclaba a una velocidad de 17650 rpm. Después de que se agregaron HPMC 2910, 5mPs

y 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 de aireación. Después de mezclar la dispersión durante dos horas, la dispersión resultante permaneció bajo condiciones de presión constante durante un periodo de tres horas adicionales sin operación 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/Aceite de Castor

<u>Ejemplo</u>	<u>8C-a</u>	<u>8C-b</u>	<u>8C-c</u>	<u>8C-d</u>	<u>8C-e</u>	<u>8C-f</u>
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
--------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

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

- 5 Las tabletas subrecubiertas, que son preparadas de acuerdo con el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 8 A, 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 máquina de inmersión de gel y de acuerdo con el procedimiento descrito en
- 10 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 independientemente sobre tabletas subrecubiertas, las cuales fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento expuesto anteriormente en el
- 15 Ejemplo 8B, para cada una de las soluciones coloreadas de inmersión 8C-c a 8C-f en la Tabla N anterior.

- Una comparación visual de las tabletas recubiertas por inmersión preparadas de acuerdo con los Ejemplos 8C-a y 8C-b con las tabletas
- 20 preparadas de acuerdo con los Ejemplos 8C-c a 8C-f reveló que las primeras no poseían cubrimiento completo de recubrimiento alrededor de los bordes de las tabletas. En contraste, las tabletas recubiertas por inmersión preparadas de acuerdo con los Ejemplos 8C-c a 8C-f estaban provistas de un cubrimiento de recubrimiento 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/Aceite 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/Aceite 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 aceite 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 kGa) para desairear la solución durante 5 horas. 2.70 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 ensayadas para determinar lustre superficial de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7. El lustre superficial promedio para estas cápsulas de gel sumergidas fue de

10 232 unidades de lustre.

Ejemplo 11: Preparación de tabletas recubiertas por inmersión con solución de inmersión que contenía almidón hidroxipropílico

Se agregaron 92,5 g almidón de maíz hidroxipropilado modificado
15 ("Pure-Cote B790", Grain Processing Corporation) a un tanque que contenía 300 g de agua purificada a 80°C al tiempo que se mezclaba con un motor Kika-Werk RW 20 DZM equipado con un aspa impulsora de 4 cm a una velocidad de 650 rpm durante 30 minutos. Luego se añadieron al mismo 7,5 g de Goma Gellan ("Kelco gel", Kelco) con agitación constante durante 15
20 minutos. Luego se añadieron 2,6 g de colorante ("Opatint Rojo DD-1761" Colorcon) dentro de la solución a ochenta grados centígrado con operación de mezcla constante durante 15 minutos. La solución resultante contenía los ingredientes expuestos adelante en la Tabla O:

25

Tabla O: Soluciones de inmersión basadas en almidón hidroxipropílico

<u>Componente</u>	<u>Nombre Comercial</u>	<u>Proveedor</u>	<u>Cantidad Usada</u>
Almidón hidroxipropílico	Pure-Cote B790	Grain Processing Corporation	92.5
Goma de Gellan	Kelcogel	Kelco	7.5
Colorante	Rojo Opatint	Colorcon	2.6
Agua	N/A	N/A	300

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

5 Tabletas subrecubiertas, que fueron preparadas de acuerdo con el procedimiento y los materiales expuestos anteriormente en el Ejemplo 8B fueron sumergidas manualmente en la solución resultante a 22°C, luego se secaron en condiciones ambiente durante 18 horas. Se obtuvo una ganancia en peso promedio aproximadamente de 47 mg/gelcap.

10

Cápsulas de gel sumergidas producidas de acuerdo con este Ejemplo fueron probadas entonces para determinar lustre superficial de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7. El lustre superficial promedio para estas tabletas de gel sumergidas fue de 229 unidades de lustre.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición formadora de película formada por:
- 5

a) un formador de película seleccionado entre el grupo formado por un almidón cáreo de maíz, dextrina de tapioca, derivado de un almidón de maíz cáreo, derivado de dextrina de tapioca, y sus mezclas;
- 10

b) un espesador seleccionado entre el grupo formado por sucrosa, dextrosa, fructosa, y sus mezclas; y
- c) un plastificante,
- en donde la composición posee un lustre superficial por lo menos de
- 15

150 al aplicarse mediante recubrimiento por inmersión a un substrato.
2. Una composición formadora de película formada por:
- a) un formador de película de almidón hidroxipropílico;
- 20

b) un espesador seleccionado entre el grupo formado por kappa carrageno, iota carrageno, maltodextrina, goma gelificante, agar, almidón gelificante, y derivados y mezclas de los mismos;
- y
- 25

c) un plastificante,

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

3. La composición de la reivindicación 1, en la cual los plastificantes se seleccionan entre el grupo formado por polietilén glicol, glicerina, sorbitol, citrato trietilico, citrato tributilico, sebacato dibutilico, aceites vegetales, agentes activos de superficie, propilénglicol, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, gomas naturales, y sus mezclas. 01 97.45
4. La composición de la reivindicación 2, en donde el plastificante se selecciona entre el grupo formado por glicerina, propilénglicol, polietilénglicol, alcoholes de azúcar y sus derivados y mezclas de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde el plastificante es glicerina.
6. La composición de la reivindicación 1, en donde el plastificante es glicerina y el espesador es sucrosa.
7. 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 40 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento de un formador de película seleccionado entre el

grupo formado por un almidón céreo de maíz, dextrina de tapioca, derivado de un almidón céreo de maíz, derivado de dextrina de tapioca, y sus mezclas;

- 5 b) desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento de sucrosa; y
- c) desde aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 25 por ciento de glicerina.

10

8. La composición de la reivindicación 7, en donde la composición está formada por, con base en el peso total seco de la composición,

- a) desde aproximadamente 50 por ciento hasta alrededor de 55 por ciento de un formador de película seleccionado entre el
- 15 grupo formado por un almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, derivado de un almidón de maíz céreo, derivado de dextrina de tapioca, y sus mezclas;

- b) desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 25 por
- 20 ciento de sucrosa; y

- c) desde aproximadamente 15 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento de glicerina.

9. La composición de la reivindicación 7 que comprende adicionalmente un intensificador de peso seleccionado entre el grupo formado por simeticona, polisorbato 80, y sus mezclas.
- 5 10. La composición de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente, con base en el peso total de la composición, hasta aproximadamente 14 por ciento de un agente para comunicar color.
- 10 11. Una forma de dosificación para suministrar agentes activos, comprendiendo dicha forma un recubrimiento exterior, dicho recubrimiento exterior comprendiendo la composición de la reivindicación 6.
- 15 12. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un recubrimiento exterior de la composición de la reivindicación 7.
- 20 13. 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 7.
14. La forma de dosificación de la reivindicación 13 en donde el subrecubrimiento se selecciona entre el grupo formado por

hidroxipropilmetilcelulosa, aceite de castor, maltodextrinas, polietilenglicol, polisorbato 80, y sus mezclas.

15. La forma de dosificación de la reivindicación 13, en donde el
5 subrecubrimiento está formado por, con base en el peso seco total del subrecubrimiento,
- a) desde aproximadamente 2 por ciento hasta alrededor de 8 por ciento de hidroxipropilmetilcelulosa; y
- 10 b) desde aproximadamente 0,1 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento de aceite de castor.
16. La forma de dosificación de la reivindicación 13, en donde el
15 subrecubrimiento está formado por, con base en el peso seco total del subrecubrimiento,
- a) desde aproximadamente 25 por ciento hasta alrededor de 40 por ciento de hidroxipropilmetilcelulosa;
- 20 b) desde aproximadamente 50 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento de maltodextrina; y
- c) desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento de PEG 400.

17. La forma de dosificación de la reivindicación 13 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 hidroxietilcelulosa;
- b) desde aproximadamente 45 por ciento hasta alrededor de 75 por ciento de maltodextrina; y
- 10 c) desde aproximadamente 1 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento de PEG-400.
18. Una dispersión acuosa formada por la composición de la reivindicación 7.
- 15
19. La forma de dosificación de la reivindicación 13, que comprende una cantidad efectiva de un ingrediente farmacéutico activo, en donde dicha forma de dosificación satisface los requisitos de disolución de USP para formas de desprendimiento inmediato de dicho ingrediente
- 20 farmacéutico activo.
20. Una dispersión acuosa formada por la composición de la reivindicación 7.

21. La dispersión acuosa de la reivindicación 20, que comprende, con base en el peso total de la dispersión:
- a) desde aproximadamente 5 por ciento hasta alrededor de 15 por ciento de sucrosa;
 - b) desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 15 por ciento de glicerina; y
 - c) desde aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 35 por ciento de un formador de película seleccionado entre el grupo formado por un almidón céreo de maíz, dextrina de tapioca, derivado de un almidón céreo de maíz, derivado de dextrina de tapioca, y sus mezclas.
22. El método de hacer tabletas recubiertas a partir de las dispersiones acuosas de la reivindicación 20, que comprende recubrir por inmersión tabletas en la dispersión acuosa bajo condiciones suficientes.
23. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento;
- cubriendo sustancialmente dicho recubrimiento dicho núcleo, en donde dicho recubrimiento está formado por la composición de la reivindicación 6.

5

10

15

20

25

24. Un medicamento simulado similar 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 provisto sobre dicho primer extremo de dicho núcleo;
 - 5 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 y segunda capa de recubrimiento está formada por una composición
- 10 de capa de recubrimiento formada por la composición de la reivindicación 6.
25. El medicamento de la reivindicación 24 en donde al menos una capa
- 15 de recubrimiento está formada por, con relación al peso seco total de tal capa de recubrimiento,
- a) desde aproximadamente 40 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento de un formador de película seleccionado entre almidón de maíz céreo, dextrina de tapioca, y derivados, y mezclas de los mismos;
 - 20 b) desde aproximadamente 10 por ciento hasta alrededor de 20 por ciento de sucrosa; y
 - c) desde aproximadamente 20 por ciento hasta alrededor de 25
 - 25 por ciento de glicerina.

26. El medicamento de la reivindicación 25 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.
27. El medicamento de la reivindicación 26, en donde el subrecubrimiento comprende materiales seleccionados entre el grupo formado por éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacificantes y sus mezclas.
28. La composición de la reivindicación 2, en donde la composición está formada por, con base en el peso total seco de la composición,
- a) desde aproximadamente 25 por ciento hasta alrededor de 80 por ciento de almidón hidroxipropílico;
- b) desde aproximadamente 0.1 por ciento hasta alrededor de 33 por ciento de un espesador seleccionado entre el grupo formado por kappa carrageno, iota carrageno, maltodextrina, goma gelante, agar, almidón gelificante, y sus mezclas; y
- c) desde aproximadamente 11 por ciento hasta alrededor de 60 por ciento de un plastificante seleccionado entre el grupo

formado por glicerina, propilénglicol, polietilénglicol, alcoholes de azúcar y sus mezclas.

29.
- 5
- Una forma de dosificación para suministrar agentes activos, comprendiendo dicha forma un recubrimiento exterior, comprendiendo dicho recubrimiento exterior la composición de la reivindicación 4.
30.
- 10
- 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 4.
31.
- 15
- Un medicamento similar a cápsula simulada que comprende:
- a.
- un núcleo que tiene un primer extremo y un segundo extremo,
- b.
- una primera capa de recubrimiento que tiene un primer color 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, en donde dicho primer color es diferente a dicho segundo color;
- 20
- en donde por lo menos una de dichas primera capa de recubrimiento y segunda capa de recubrimiento está formada por una composición de capa de recubrimiento formada por la composición de la reivindicación 4.

32. La composición de la reivindicación 2, en donde los plastificantes se seleccionan entre el grupo formado por polietilenglicol, glicerina, sorbitol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, sebecato de dibutilo, aceites vegetales, agentes activos de superficie, polietilenglicol, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, gomas naturales y sus mezclas.
33. La composición de la reivindicación 2, en donde el plastificante es glicerina.
34. La composición de la reivindicación 2, en donde el almidón gelificante es fosfato hidroxipropílico de almidón.
35. La composición de la reivindicación 2, en donde el almidón gelificante es un almidón hidrolizado.

RESUMEN DE LA INVENCION

Recubrimientos por inmersión solubles en agua, libres de gelatina para tabletas y cápsulas que comprenden sucrosa, glicerina y almidón pre-gelatinizado y/o dextrina de tapioca o que comprenden almidón
5 hidroxipropílico, espesador, y plastificante.

9041

11 15

- 十

LIPI

11 12 13
 14 15 16
 17 18 19
 20 21 22

111

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

111

Fecha: _____

1. 2003-15-51: 27-51, 19-11, 2002-10-10
 2. 2003-15-52: 27-52, 19-12, 2002-10-11
 3. 2003-15-53: 27-53, 19-13, 2002-10-12
 4. 2003-15-54: 27-54, 19-14, 2002-10-13
 5. 2003-15-55: 27-55, 19-15, 2002-10-14
 6. 2003-15-56: 27-56, 19-16, 2002-10-15
 7. 2003-15-57: 27-57, 19-17, 2002-10-16
 8. 2003-15-58: 27-58, 19-18, 2002-10-17
 9. 2003-15-59: 27-59, 19-19, 2002-10-18
 10. 2003-15-60: 27-60, 19-20, 2002-10-19
 11. 2003-15-61: 27-61, 19-21, 2002-10-20
 12. 2003-15-62: 27-62, 19-22, 2002-10-21
 13. 2003-15-63: 27-63, 19-23, 2002-10-22
 14. 2003-15-64: 27-64, 19-24, 2002-10-23
 15. 2003-15-65: 27-65, 19-25, 2002-10-24
 16. 2003-15-66: 27-66, 19-26, 2002-10-25
 17. 2003-15-67: 27-67, 19-27, 2002-10-26
 18. 2003-15-68: 27-68, 19-28, 2002-10-27
 19. 2003-15-69: 27-69, 19-29, 2002-10-28
 20. 2003-15-70: 27-70, 19-30, 2002-10-29
 21. 2003-15-71: 27-71, 19-31, 2002-10-30
 22. 2003-15-72: 27-72, 19-32, 2002-10-31
 23. 2003-15-73: 27-73, 19-33, 2002-11-01
 24. 2003-15-74: 27-74, 19-34, 2002-11-02
 25. 2003-15-75: 27-75, 19-35, 2002-11-03
 26. 2003-15-76: 27-76, 19-36, 2002-11-04
 27. 2003-15-77: 27-77, 19-37, 2002-11-05
 28. 2003-15-78: 27-78, 19-38, 2002-11-06
 29. 2003-15-79: 27-79, 19-39, 2002-11-07
 30. 2003-15-80: 27-80, 19-40, 2002-11-08
 31. 2003-15-81: 27-81, 19-41, 2002-11-09
 32. 2003-15-82: 27-82, 19-42, 2002-11-10
 33. 2003-15-83: 27-83, 19-43, 2002-11-11
 34. 2003-15-84: 27-84, 19-44, 2002-11-12
 35. 2003-15-85: 27-85, 19-45, 2002-11-13
 36. 2003-15-86: 27-86, 19-46, 2002-11-14
 37. 2003-15-87: 27-87, 19-47, 2002-11-15
 38. 2003-15-88: 27-88, 19-48, 2002-11-16
 39. 2003-15-89: 27-89, 19-49, 2002-11-17
 40. 2003-15-90: 27-90, 19-50, 2002-11-18
 41. 2003-15-91: 27-91, 19-51, 2002-11-19
 42. 2003-15-92: 27-92, 19-52, 2002-11-20
 43. 2003-15-93: 27-93, 19-53, 2002-11-21
 44. 2003-15-94: 27-94, 19-54, 2002-11-22
 45. 2003-15-95: 27-95, 19-55, 2002-11-23
 46. 2003-15-96: 27-96, 19-56, 2002-11-24
 47. 2003-15-97: 27-97, 19-57, 2002-11-25
 48. 2003-15-98: 27-98, 19-58, 2002-11-26
 49. 2003-15-99: 27-99, 19-59, 2002-11-27
 50. 2003-15-100: 27-100, 19-60, 2002-11-28
 51. 2003-15-101: 27-101, 19-61, 2002-11-29
 52. 2003-15-102: 27-102, 19-62, 2002-11-30
 53. 2003-15-103: 27-103, 19-63, 2002-12-01
 54. 2003-15-104: 27-104, 19-64, 2002-12-02
 55. 2003-15-105: 27-105, 19-65, 2002-12-03
 56. 2003-15-106: 27-106, 19-66, 2002-12-04
 57. 2003-15-107: 27-107, 19-67, 2002-12-05
 58. 2003-15-108: 27-108, 19-68, 2002-12-06
 59. 2003-15-109: 27-109, 19-69, 2002-12-07
 60. 2003-15-110: 27-110, 19-70, 2002-12-08
 61. 2003-15-111: 27-111, 19-71, 2002-12-09
 62. 2003-15-112: 27-112, 19-72, 2002-12-10
 63. 2003-15-113: 27-113, 19-73, 2002-12-11
 64. 2003-15-114: 27-114, 19-74, 2002-12-12
 65. 2003-15-115: 27-115, 19-75, 2002-12-13
 66. 2003-15-116: 27-116, 19-76, 2002-12-14
 67. 2003-15-117: 27-117, 19-77, 2002-12-15
 68. 2003-15-118: 27-118, 19-78, 2002-12-16
 69. 2003-15-119: 27-119, 19-79, 2002-12-17
 70. 2003-15-120: 27-120, 19-80, 2002-12-18
 71. 2003-15-121: 27-121, 19-81, 2002-12-19
 72. 2003-15-122: 27-122, 19-82, 2002-12-20
 73. 2003-15-123: 27-123, 19-83, 2002-12-21
 74. 2003-15-124: 27-124, 19-84, 2002-12-22
 75. 2003-15-125: 27-125, 19-85, 2002-12-23
 76. 2003-15-126: 27-126, 19-86, 2002-12-24
 77. 2003-15-127: 27-127, 19-87, 2002-12-25
 78. 2003-15-128: 27-128, 19-88, 2002-12-26
 79. 2003-15-129: 27-129, 19-89, 2002-12-27
 80. 2003-15-130: 27-130, 19-90, 2002-12-28
 81. 2003-15-131: 27-131, 19-91, 2002-12-29
 82. 2003-15-132: 27-132, 19-92, 2002-12-30
 83. 2003-15-133: 27-133, 19-93, 2002-12-31
 84. 2003-15-134: 27-134, 19-94, 2003-01-01
 85. 2003-15-135: 27-135, 19-95, 2003-01-02
 86. 2003-15-136: 27-136, 19-96, 2003-01-03
 87. 2003-15-137: 27-137, 19-97, 2003-01-04
 88. 2003-15-138: 27-138, 19-98, 2003-01-05
 89. 2003-15-139: 27-139, 19-99, 2003-01-06
 90. 2003-15-140

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-41350

Fecha: 6 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



92

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 23

2020
Bogotá, D. C.Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 12422

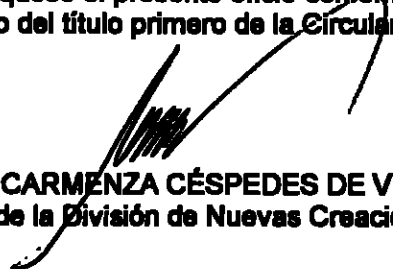
REFERENCIA:	Radicación	02-41350
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- Daba 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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 JUN. 2002

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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia