

2.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03 65794

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO *COMPOSICIONES QUE FORMAN PELICULA POLIACRILICA.*

A 61K 9/32 1 9/48 11 9/60

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *A 61J 3/07, A 61K 9/54*

71. SOLICITANTE *McNEIL-PPC, INC.*

DOMICILIO *SKILLMAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA*

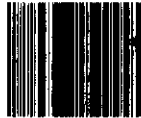
74. APODERADO *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. BOGOTÁ, D. C. *AGOSTO 1, 2003*

03

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 065794 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 830-2734 00002000 Folios: 50
Fecha: 2003-06-01 16:15:28
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **McNeil-PPC, Inc.**

Dirección: Grandview Road

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Skillman, New Jersey 08558
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452 T.P. 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **SATISH KAMATH**

Dirección: 202 Winding Hill Drive

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Hackettstown, New Jersey 07840
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otros



Número

5

TÍTULO (54)

COMPOSICIONES QUE FORMAN PELÍCULA POLIACRÍLICA.

6

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/32 // 9/48 // 9/20

A61J 3/07

A61K 9/54

7

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Agosto 2, 2002

(31) Número de Solicitud

10/211139

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

6 meses



12 meses



18 meses



otros



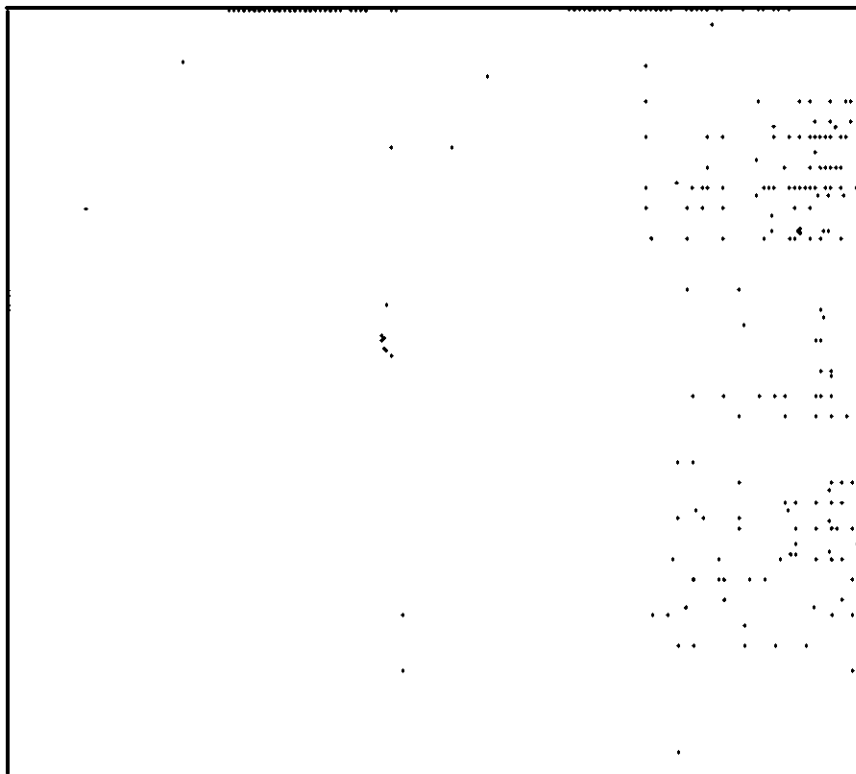
9

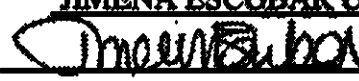
Comprobante de pago No. 03 - 46.207 // 03 - 41.989

Fecha 03/07/03 // 16/06/03

- ☒ 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
las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

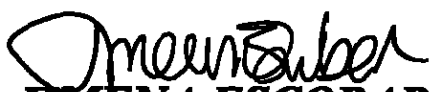
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE
FIRMA: 
C.C. 39.779 452 de Usaquén T.F. 68.380

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 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPOSICIONES QUE FORMAN PELÍCULA POLIACRÍLICA"**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83065794 00000000

Folios: 50

Fecha (H): 2003-06-01 16:26:20

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAC

NIT : 800176089-

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,989
FECHA : JUNIO 16 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-50110-6	7032163	13/06/2003	3,984,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL :	\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2585

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 2005794 00000000 Folios: 34
Fecha (AMB): 2003-06-01 16:26:20
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 46,207
FECHA : JULIO 3 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9919420	03/07/2003	8,486,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.

SUN: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMPOSICIONES QUE FORMAN PELICULA POLIACRILICA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones novedosas solubles
en agua y libres de gelatina para recubrir substratos como tabletas y cápsulas,
y a métodos para producir estas formas dosificadas. Esta invención se refiere
además a un método para aumentar la ganancia de peso de un recubrimiento
formador de película soluble en agua y libre de gelatina, en una tableta o
10 capleta recubierta por inmersión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Durante la mayor parte de este siglo, las cápsulas duras de
15 gelatina fueron una forma de dosis popular para medicamentos de
prescripción y de venta sin receta (OTC). La capacidad para combinar
mitades de cápsulas que tienen diferentes colores dio a los fabricantes un
medio único de distinguir varios productos farmacéuticos. Muchos pacientes
prefieren cápsulas a tabletas, percibiéndolas como más fáciles de deglutir.
20 Esta preferencia del consumidor impulsó a los fabricantes farmacéuticos a
comercializar ciertos productos en forma de cápsula, incluso cuando estaban
disponibles también en forma de tableta.

 Por lo general, las cápsulas duras vacías de gelatina se fabrican

usando un equipo automático. Este equipo emplea filas de espigas de acero inoxidable montadas sobre barras o placas, que son sumergidas en una solución de gelatina mantenida a una temperatura y fluidez uniforme. Las espigas se retiran después de la solución de gelatina, se hacen girar, y
5 después se meten a hornos de secado a través de los cuales se fuerza un chorro fuerte de aire filtrado con humedad controlada. De esta manera, se forma una mitad de cápsula cruda sobre cada espiga durante el secado. Después, cada mitad de cápsula se desmonta, se recorta a una longitud uniforme, se llena y se une con una mitad de acoplamiento apropiada.

10 Una alternativa a los productos de cápsula son las capletas, que generalmente son tabletas sólidas oblongas que frecuentemente se recubren con varios polímeros, tales como éteres de celulosa, para mejorar su estética, estabilidad y susceptibilidad de deglución. Típicamente, dichos polímeros se aplican a las tabletas, de una solución en solventes orgánicos, o de una
15 dispersión acuosa mediante aspersión. Sin embargo, dichas tabletas recubiertas por aspersión carecen de la superficie brillante y la elegancia de las cápsulas duras de gelatina. Adicionalmente, no es factible comercialmente recubrir por aspersión una tableta con un recubrimiento de color diferente en cada extremo.

20 Otra alternativa a los productos de cápsula son los "gelcaps", que son formas de dosis elegantes, brillantes, preferidas por el consumidor, que se preparan sumergiendo cada mitad de una tableta alargada en dos colores diferentes de solución de gelatina. Véanse las patentes de los

Estados Unidos Nos: 4,820,524; 5,538,125; 5,685,589; 5,770,225; 5,198,227 y 5,296,233, que se incorporan en la presente por referencia. Una forma de dosis similar, disponible comercialmente como un "geltab", se prepara sumergiendo cada mitad de una tableta convexa generalmente redonda en
5 colores diferentes de solución de gelatina, como se describe en las patentes de Estados Unidos Nos: 5,228,916, US 5,436,026 y US 5,679,406, que se incorporan en la presente por referencia. Como se usa aquí, dichas "gelcaps" y "geltabs" se incluyen dentro del término más amplio "tabletas".

Sin embargo, el uso de gelatina como un material de
10 recubrimiento farmacéutico presenta ciertas desventajas y limitaciones, incluyendo la posibilidad de disminución de la velocidad de disolución después de almacenamiento prolongado, debido a entrelazamiento de la gelatina, posible contaminación microbiana de la solución de gelatina durante procesamiento y tiempos de procesamiento prolongados debido a
15 requerimientos de secado extenso. Además, los costos relacionados con energía asociados con los recubrimientos de gelatina tienden a ser altos, ya que el material de gelatina se aplica típicamente a los substratos a una temperatura elevada de por lo menos aproximadamente 40 °C para mantener la fluidez de la gelatina, mientras que los substratos se mantienen
20 aproximadamente a 50 °C para minimizar el crecimiento microbiano.

Se han hecho varios intentos para producir cápsulas de cubierta dura libres de gelatina. Por ejemplo, WO 00/18835 describe la combinación de éteres de almidón o almidón oxidado e hidrocoloides para usar en la

preparación de cubiertas de cápsula dura mediante procesamiento convencional de moldeado de inmersión. Véase también la patente de E.U.A. No. 4,001,211 (cápsulas preparadas mediante recubrimiento de inmersión de espiga con composiciones de éter de metilcelulosa termogelificadas). Sin embargo, debido a posibles problemas de alteración, las cápsulas duras de gelatina ya no son un sistema de suministro preferido para productos farmacéuticos de consumo (de venta sin receta), complementos dietéticos ni otros de estos productos. Además, las propiedades de una composición ideal en la que se han de sumergir espigas de acero y después secar para formar cubiertas de cápsula dura sobre las mismas, no son necesariamente las mismas para sumergir tabletas para formar un recubrimiento sobre las mismas. Por ejemplo, las propiedades físicas relevantes tales como viscosidad, ganancia de peso, grosor de la película, resistencia a la tensión, elasticidad y contenido de humedad, serán diferentes entre composiciones para formación de cápsulas duras y para recubrimiento de tabletas. Véase por ejemplo la patente de E.U.A. No. 1,787,777 (difieren las temperaturas óptimas del substrato y la solución de recubrimiento, los tiempos de residencia en solución y las condiciones de secado).

Una desventaja asociada con la inmersión de tabletas o cápsulas en un sistema de recubrimiento que no es de gelatina, es que resultan recubrimientos que frecuentemente carecen de propiedades físicas adecuadas, por ejemplo resistencia a la tensión, plasticidad, dureza y espesor. Aunque la inclusión de plastificantes puede mejorar las propiedades de

plasticidad de los recubrimientos, dichos sistemas de recubrimiento sin gelatina frecuentemente resultan de manera inconveniente en tabletas que tienen recubrimientos blandos, pegajosos, sin una dureza suficiente para mantener su forma o suavidad durante el manejo. Además, muchas composiciones que no son de gelatina no se adhieren al sustrato de tableta en una cantidad suficiente para recubrir uniformemente la tableta después de una simple inmersión. Además, muchas composiciones que no son de gelatina carecen de las propiedades reológicas suficientes necesarias para mantener una dispersión de color uniforme durante todo el proceso de inmersión y secado. Se han hecho intentos para mejorar las propiedades reológicas de estas composiciones, por ejemplo aumentando su contenido de sólidos para aumentar la viscosidad. Sin embargo, con frecuencia dichas composiciones resultan inconvenientemente en una estética de recubrimiento indeseable, como rugosidad de superficie, disminución de brillo, y un grosor no uniforme del recubrimiento.

Es deseable encontrar un material de recubrimiento, en particular un material de recubrimiento por inmersión, que no solo produzca una forma de dosis elegante, brillante, de alto lustre, preferida por el consumidor, y similar a las formas recubiertas con gelatina, sino que carezca de las limitaciones de la gelatina, particularmente las indicadas arriba.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una composición formadora de película que comprende, consiste o consiste esencialmente, en base al peso total de sólidos secos de la composición:

- a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;
- b) aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y
- c) aproximadamente de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas;

en donde la composición posee un lustre de superficie de por lo menos 150 unidades de lustre cuando se aplica por recubrimiento de inmersión a un sustrato.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a una composición formadora de película que comprende, consiste, o consiste esencialmente, en base al peso total de sólidos secos de la composición:

- a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido

acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo; y

b) aproximadamente de 3 por ciento a 70 por ciento de un plastificante seleccionado del grupo que consiste de triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, citrato de acetiltributilo, glicerina, sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, succinato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, tributirato de glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos, triglicéridos y glicéridos sustituidos, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos,

en donde la composición posee un lustre de superficie de por lo menos 150 cuando se aplica por recubrimiento de inmersión a un sustrato.

Otra modalidad de la presente invención está dirigida a una forma de dosis farmacéutica que comprende, consiste o consiste esencialmente de un núcleo y un recubrimiento, dicho recubrimiento cubriendo por lo menos una porción de dicho núcleo y teniendo un lustre de superficie de por lo menos 150 unidades de lustre, en donde el recubrimiento comprende, consiste o consiste esencialmente de:

a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido

acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;

b) aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

5 c) aproximadamente de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas.

Los autores de la presente han encontrado que cuando una
10 forma de dosis se recubre con la composición de la presente invención, el resultado es una forma de dosis elegante, brillante, de alto lustre, agradable para el consumidor, similar a la forma recubierta con gelatina, pero que carece de las limitaciones asociadas con la gelatina, particularmente las arriba indicadas. También han encontrado que cuando dicha composición se usa en
15 recubrimientos y operaciones de inmersión, no inhibe la disolución del ingrediente activo recubierto con la misma. Además, han encontrado que la uniformidad de color de formas de dosis recubiertas con dichas composiciones mejora con la adición de un incrementador de ganancia de peso.

20

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1A es una vista esquemática aumentada en planta

superior de un núcleo convexo oblongo de una primera configuración, siendo la vista de planta inferior idéntica a la misma.

La figura 1B es una vista esquemática aumentada lateral, en elevación, del núcleo convexo oblongo de la figura 1A, que tiene una cara 15, una "cincha" o lado 11, y un borde o esquina 12, siendo la vista lateral en elevación opuesta idéntica a la misma.

La figura 2 es una vista esquemática alargada de extremo en elevación del núcleo convexo oblongo de las figuras 1A y 1B, siendo la vista de extremo en elevación opuesta idéntica a la misma.

La figura 3 es una vista en perspectiva de una tableta ejemplar 404 de la presente invención, que tiene una primera porción de recubrimiento, 412, de una distinción visual, y una segunda porción de recubrimiento, 413, que tiene una segunda distinción visual.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa aquí, el término "forma de dosis" se aplica a cualquier composición sólida, semisólida o líquida, diseñada para contener una cantidad específica predeterminada (dosis) de un cierto ingrediente, tal como por ejemplo un ingrediente activo como se lo define abajo. Las formas de dosis adecuadas pueden estar en forma de sistemas de suministro de fármaco, que incluyen aquellos para administración oral, administración bucal, administración rectal, tópica, transdérmica, o mucosal, o implantes

subcutáneos, u otros sistemas de suministro de fármaco implantados; o composiciones para suministrar minerales, vitaminas y otros agentes de nutrición, agentes para el cuidado oral, saborizantes y similares.

En una modalidad, la forma de dosis de la presente invención
5 puede estar en una forma sólida, no obstante también puede contener componentes líquidos o semisólidos.

En una modalidad, la forma de dosis puede ser un sistema administrado oralmente para suministrar un ingrediente activo farmacéutico al tracto gastrointestinal de un humano. En otra modalidad, la forma de dosis
10 puede ser un sistema de "placebo" administrado oralmente, que consiste esencialmente de ingredientes farmacéuticamente inactivos y está diseñado para tener la misma apariencia visual que una forma de dosis farmacéuticamente activa particular. Dichas formas de dosis del sistema "placebo" son adecuadas para usar como formas de dosis de control en
15 estudios clínicos, y en particular en los estudios diseñados para probar la seguridad y eficacia de un ingrediente particular farmacéuticamente activo.

Como se usa aquí, "substrato" se refiere a una superficie, capa o base subyacente o soporte sobre la cual reside o actúa otra sustancia; y "núcleo" se refiere a un substrato que está envuelto o rodeado por lo menos
20 parcialmente por otro material. Como se usa aquí, "cápsulas" se refiere a compartimientos de cubierta dura que encierran un ingrediente dosificable. "Tabletas", como se usa aquí, se refiere a formas de dosis sólidas comprimidas o moldeadas, de cualquier forma o tamaño. "Capletas", como se

usa aquí, se refiere a tabletas sólidas de forma oblonga. "Gelcaps" se refiere a capletas sólidas que tienen un recubrimiento lustroso gelatinoso, y "geltabs" se refiere a tabletas sólidas que tienen lados planos, caras opuestas convexas y un recubrimiento gelatinoso lustroso. "Dureza", como se usa aquí con respecto a películas o recubrimientos, indica la resistencia de la película/recubrimiento a la deformación tras un impacto. "Soluble en agua" o "solubilizable en agua", como se usa aquí con respecto a materiales no poliméricos, se refiere a escasamente soluble a muy soluble, esto es, se requieren no más de 100 partes de agua para disolver una parte del soluto no polimérico soluble en agua. Véase Remington "The Science and Practice of Pharmacy", p. 208-209 (2000). "Soluble en agua" o "solubilizable en agua", como se usa aquí con respecto a materiales poliméricos, significa que el polímero se hincha en agua y se puede dispersar a nivel molecular para formar una dispersión homogénea o solución coloidal. "Lustre de superficie", como se usa aquí, se refiere a la cantidad de reflectancia de luz medida a un ángulo incidente de 60 grados usando el método indicado en el ejemplo 4 de la presente.

La dimeticona es un material farmacéutico bien conocido que consiste de polímeros lineales de siloxano que contienen unidades repetidas de la fórmula $\{-(CH_2)_2SiO\}_n$, estabilizadas con unidades de bloqueo de extremo de trimetilsiloxi de la fórmula $\{(CH_3)_3SiO-\}$. La simeticona es la mezcla de dimeticona y dióxido de silicio. Para los fines de esta invención, los dos materiales pueden ser usados intercambiabilmente.

La primera modalidad de esta invención está dirigida a composiciones formadoras de película solubles en agua y sustancialmente libres de gelatina, para recubrir tabletas u otros sustratos. Una composición comprende, consiste, o consiste esencialmente de: a) un formador de película
5 tal como un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, tal como ácido metacrílico; b) un plastificante primario tal como un parabeno; c) un plastificante secundario tal como polivinilpirrolidona, polietilenglicol; y d) un solvente como agua. Como se usa aquí, "sustancialmente libre de gelatina" indica menos de aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo menos
10 de aproximadamente 0.5 por ciento de gelatina en la composición.

El primer componente de la composición de la presente invención es un formador de película, que puede estar comprendido de polímeros y copolímeros a base de acrílico, derivados de los mismos o sus mezclas. "Copolímeros", como se usa aquí, se entiende un compuesto
15 químico o mezclas de varios de los mismos, formados por polimerización y que contienen dos o más unidades repetidas. Ejemplos de dichos formadores de película incluyen los disponibles comercialmente de Rohm Pharma GmbH, tales como poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetil metacrilato) en una relación en peso de 1:2:0.1, disponible
20 bajo la marca "Eudragit RS"; poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:2, disponible bajo la marca "Eudragit S"; y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:1, disponible bajo la marca "Eudragit L". Ejemplos más específicos de formadores de

película que están disponibles comercialmente de Rohm Pharma GmbH incluyen sin limitación poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato), que está disponible bajo la marca "Eudragit RS30D"; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo), que está disponible bajo la
5 marca "Eudragit L30D"; poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo), que está disponible bajo la marca "Eudragit NE30D"; poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato), que está disponible bajo la marca "Eudragit RL"; y copolímeros y mezclas de los mismos. Otros formadores de película incluyen, sin limitación, polímeros y copolímeros de
10 ácido metacrílico, derivados de polímeros y copolímeros de ácido metacrílico tales como copolímeros de metacrilato de amonio, así como también sus copolímeros, derivados y mezclas.

En una modalidad, la composición incluye un formador de película seleccionado del polímero Eudragit RS30D, el polímero Eudragit
15 RL30D, copolímeros de los mismos y sus mezclas. Una mezcla adecuada puede comprender Eudragit RS30D : Eudragit RL30D en una relación en peso de aproximadamente 25:75 a 75:25.

El segundo componente de la composición de la presente invención es un plastificante. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen,
20 sin limitación, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, citrato de acetiltributilo, glicerina, sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, succinato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de

tributilo, tributirato de glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles tales como polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos, triglicéridos y glicéridos sustituidos, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, polivinilpirrolidona, y sales farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos, y sus mezclas.

En una modalidad, el plastificante incluye un plastificante primario, que se puede seleccionar de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos; y un plastificante secundario, que se puede
10 seleccionar de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos. Ejemplos de polivinilpirrolidonas adecuadas incluyen, sin limitación, las disponibles de BASF Akteingesellschaft bajo las marcas "PVP K30" o "PVP K90". El valor de "K" de la polivinilpirrolidona se refiere al peso molecular
15 promedio del compuesto como se expone en la página 15 del catálogo "Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry", de BASF (agosto de 1993), que se incorpora aquí como referencia.

En una modalidad, la composición formadora de película para recubrir substratos puede estar sustancialmente libre de gelatina, es decir,
20 contiene menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.01% de gelatina.

En otra modalidad, la composición formadora de película para recubrir substratos puede estar sustancialmente libre de materiales derivados

de bovino, es decir, contiene por ejemplo menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.01% de materiales derivados de bovino.

En una modalidad, la composición formadora de película para recubrir substratos contiene, en base al peso total de sólidos secos de la
5 composición, aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 40 por ciento a 65 por ciento, de un formador de película; y aproximadamente de 3 por ciento a 70 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 20 por ciento a 50 por ciento, de un plastificante.

En otra modalidad, la composición formadora de película para
10 recubrir substratos contiene, en base al peso total de sólidos secos de la composición, aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 40 por ciento a 65 por ciento, de un formador de película; aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 5 por ciento a 15 por ciento, de un plastificante primario;
15 y aproximadamente de 1 por ciento a 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 15 por ciento a 35 por ciento, de un plastificante secundario.

Estas composiciones formadoras de película están típicamente en la forma de una dispersión para facilidad de recubrimiento por inmersión de
20 substratos en las mismas. Dichas dispersiones contienen un solvente en una cantidad, en base al peso total de la dispersión, de aproximadamente 65 por ciento a aproximadamente 95 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 75 por ciento a aproximadamente 85 por ciento. Ejemplos de solventes

adecuados incluyen, sin limitación, agua; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; solventes orgánicos tales como cloruro de metileno, acetona y similares; y mezclas de los mismos. En una modalidad, el solvente es agua. La dispersión formadora de película resultante tiene típicamente un nivel de
5 sólidos, en base al peso total de la dispersión formadora de película, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 35 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

En una modalidad, la composición formadora de película para recubrir sustratos contiene, en base al peso húmedo total de la composición
10 de dispersión de inmersión, de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 20 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 7 por ciento a aproximadamente 15 por ciento, de un formador de película; de aproximadamente 0.4 por ciento a aproximadamente 5 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 4 por ciento, de un
15 plastificante primario; de aproximadamente 0.2 por ciento a aproximadamente 12 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, de un plastificante secundario; y de aproximadamente 65 por ciento a aproximadamente 95 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 70 por ciento a aproximadamente 85 por ciento,
20 de agua.

Opcionalmente, la composición para recubrir sustratos puede comprender además otros ingredientes tales como por ejemplo adyuvantes y excipientes, incluyendo agentes opacantes, agentes colorantes,

estabilizadores, conservadores, saborizantes, edulcorantes y similares, según se conoce en la técnica. En una modalidad, la composición para recubrir substratos puede comprender además, en base al peso total de la solución de inmersión, de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 14 por ciento de agentes opacantes como dióxido de titanio o de colorantes. Véase *“Remington’s Practice of Pharmacy”*, Martin & Cook, 17ª ed., p.1625-30, que se incorpora aquí como referencia.

Cualquier agente colorante adecuado para usar en aplicación farmacéutica se puede usar en la presente invención, y pueden incluir, sin limitación, colorantes azo, colorantes de quinoftalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de fierro, hidróxidos de fierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y mezclas de los mismos. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen, sin limitación, azul V patente, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorrubina, ponceau 4R, amaranto, rojo D&C 33, rojo D+C 22, rojo D+C 26, rojo D+C 28, amarillo D+C 10, amarillo FD+C 5, amarillo FD+C 6, rojo FD+C 3, rojo FD+C 40, azul FD+C 1, azul FD+C 2, verde FD+C 3, negro brillante BN, negro de carbón, negro de óxido de fierro, rojo de óxido de fierro, amarillo de óxido de fierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, turmerico, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina, y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el producto final es una forma de dosis farmacéutica comprendida de: a) un núcleo; b) una subcapa de recubrimiento

opcional que cubre sustancialmente el núcleo; y c) una capa de recubrimiento exterior que cubre sustancialmente la superficie de la subcapa de recubrimiento, con la capa de recubrimiento exterior comprendida de la composición de recubrimiento de la presente invención. Como se usa aquí,
5 "que cubre sustancialmente" significa que por lo menos aproximadamente 95% del área de superficie subyacente del substrato o del núcleo está cubierta por el recubrimiento. En dichas modalidades, la forma de dosis comprende típicamente por lo menos un ingrediente activo. Pueden estar contenidos uno o más ingredientes activos en el núcleo, la subcapa de recubrimiento, la capa
10 de recubrimiento exterior, o cualquier combinación de las mismas. En una modalidad, por lo menos un ingrediente activo está contenido en el núcleo.

En otra modalidad, un primer ingrediente activo puede estar contenido en la subcapa de recubrimiento, y el núcleo puede contener un segundo ingrediente activo, o una cantidad adicional del primer ingrediente
15 activo. En otra modalidad, el ingrediente activo puede estar contenido en la subcapa de recubrimiento y el núcleo puede estar sustancialmente libre de ingrediente activo, esto es, contiene menos de aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo, menos de aproximadamente 0.1 por ciento, de ingrediente activo.

En otra modalidad, la forma de dosis farmacéutica está
20 comprendida de: a) un núcleo; b) una subcapa de recubrimiento opcional sobre la superficie del núcleo que cubre una porción del núcleo; y c) una capa de recubrimiento exterior que cubre una porción de la superficie de la subcapa de recubrimiento, con la capa de recubrimiento exterior comprendida de la

composición formadora de película de la presente invención. La capa de recubrimiento exterior puede o no ser visualmente similar a la subcapa de recubrimiento. Como se usa aquí, "porción" significa una parte de la forma de dosis que tiene un área de superficie que es igual o menor de
5 aproximadamente 95 por ciento del área de superficie del sustrato subyacente.

En una modalidad adicional, la capa de recubrimiento exterior puede estar comprendida de una pluralidad de porciones de recubrimiento. Un ejemplo de esta modalidad comprendida de dos porciones de
10 recubrimiento exterior se ilustra en la figura 2, en la cual la forma de dosis 404 está recubierta con una primera porción de recubrimiento exterior, 412, y una segunda porción de recubrimiento exterior, 413. Aunque la forma de dosis de la figura 2 indica que por lo menos una de tales porciones es visual o químicamente distinta de por lo menos otra porción, se considera que una o
15 más de las porciones pueden ser por naturaleza visual o químicamente similares. Por ejemplo, cada extremo de una tableta puede estar recubierto con recubrimientos de inmersión de diferentes colores para proveer una apariencia distintiva para productos de especialidad. Véase la patente de Estados Unidos No. 4,820,524, que se incorpora aquí por referencia. En una
20 de estas modalidades, la capa de recubrimiento exterior comprende una primera porción de recubrimiento exterior y una segunda porción de recubrimiento exterior, que pueden ser visualmente distintas entre sí; por ejemplo, las porciones visualmente distintas pueden ser de diferente color,

matiz, lustre, cualidad reflexiva, brillantez, profundidad, sombra, intensidad de color, opacidad, etc. Por ejemplo, la cubierta puede tener una porción roja y una porción amarilla, o una porción de acabado plano y una porción lustrosa, o una porción opaca y una porción translúcida.

5 Varios tipos de sustratos, por ejemplo núcleos, se pueden recubrir con la composición formadora de película de la presente invención. El núcleo o sustrato puede ser cualquier forma de dosis que requiera una superficie brillante, dura o lisa. Ejemplos de tales sustratos recubiertos pueden ser los siguientes productos, no exclusivamente: formas de dosis
10 farmacéuticas, productos de confitería, suplementos nutricionales, alimentos, materias de tinte, complementos dietéticos y similares.

 El núcleo o sustrato de la presente invención puede ser una forma sólida o semisólida de cualquier forma o tamaño. Los núcleos adecuados incluyen tabletas comprimidas o moldeadas, cápsulas duras o
15 blandas, formas de confitería que incluyen, sin limitación, pastillas, nuégados, o pastas, y similares. Por ejemplo, las figuras 1A, 1B y 2 ilustran un núcleo convexo oblongo 10 que tiene una forma oblonga y dos extremos redondos 122, 144, vistos desde la parte superior, inferior o los lados (véanse las figuras 1A y 1B). El núcleo convexo oblongo 10 también puede tener dos superficies
20 convexas 15, 15' colocadas opuestamente y una porción elevada entre ellas, referida como una base 20 (mostrada mas claramente en las figuras 1B y 2).

 Se nota que la longitud del núcleo oblongo 10 es una línea imaginaria (no mostrada *per se*, pero que es de igual medida que una porción

de la línea punteada 16 que está dentro del núcleo 10 mostrado en la figura 1B), que se extiende la distancia entre los extremos 122, 144 del núcleo oblongo 10. La altura del núcleo oblongo 10 es otra línea imaginaria (no mostrada *per se*, pero que es de igual medida que una porción de la línea punteada 18 que está dentro del núcleo 10 mostrado en la figura 1B), que se extiende la distancia entre las dos superficies convexas opuestas 15, 15' del núcleo 10, a la mitad de la longitud. La anchura del núcleo oblongo es una tercera línea imaginaria (no mostrada *per se*, pero que es de igual medida que una porción de la línea punteada 16 que está dentro del núcleo 10 mostrado en la figura 2), que se extiende la distancia entre los lados opuestos del núcleo 10, perpendicularmente y en la parte media de la longitud y altura del núcleo (y que puede cruzar la base 20 del núcleo 10, si estuviera presente).

El uso de subcapas es bien conocido en la técnica y se describe por ejemplo en la patente de Estados Unidos No. 3,185,626, que se incorpora aquí por referencia. Se puede usar como subcapa cualquier composición adecuada para recubrimiento de película de una tableta de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de subcapas adecuadas se describen en las patentes de Estados Unidos 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, que se incorporan por referencia en la presente. Otras subcapas adecuadas incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos tales como goma de xantano, almidón y maltodextrina;

plastificantes que incluyen por ejemplo glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, agentes tensioactivos tales como polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y dioctilsulfosuccinato de sodio; polícarbohidratos, pigmentos y opacantes.

5 En una modalidad, la subcapa puede estar comprendida, en base al peso total de la subcapa, de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 8 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 4 por ciento a aproximadamente 6 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua, y de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de aceite de
10 ricino, como se describe en detalle en la patente de Estados Unidos No. 5,658,589, que se incorpora aquí por referencia. En otra modalidad, la subcapa puede estar comprendida, en base al peso total de la subcapa, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento
15 de HPMC; de aproximadamente 45 por ciento a aproximadamente 75 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de maltodextrina; y de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, de PEG 400.

20 La subcapa seca está presente típicamente en una cantidad, en base al peso seco del núcleo, de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 5 por ciento. La capa seca de recubrimiento de inmersión típicamente está presente en una cantidad, en base al peso seco del núcleo y

la subcapa opcional, de aproximadamente 1.5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento.

El grosor promedio de la capa seca de recubrimiento exterior típicamente es aproximadamente de 40 micras a 400 micras. Sin embargo, el
5 experto en la materia apreciará fácilmente sin mayor experimentación que el grosor del recubrimiento exterior se puede variar para proveer una forma de dosis mas lisa, más fácil de deglutir, o para lograr un perfil de disolución deseado. En modalidades en donde el recubrimiento exterior se aplica por inmersión, el grosor de los recubrimientos de película de inmersión puede
10 variar en diferentes localizaciones sobre el substrato dependiendo de su forma. Por ejemplo, el grosor de un recubrimiento de inmersión de gelatina en un borde o esquina (véase por ejemplo el borde 12 en la figura 1) de un substrato, puede ser hasta 50 por ciento a 70 por ciento menor que el grosor de ese recubrimiento cerca del centro de una cara principal del substrato
15 (véase por ejemplo la cara 15 en la figura 1). Esta diferencia se puede minimizar, por ejemplo, usando un sub-recubrimiento más grueso o usando composiciones de inmersión que producen mayor ganancia de peso sobre el substrato. Sin embargo, a diferencia de los recubrimientos a base de gelatina, los recubrimientos comprendidos de la composición de la presente invención
20 tienen una variancia en grosor relativamente menor cuando se aplican a un substrato, y en particular cuando se aplican por inmersión al substrato.

En modalidades en donde se busca un recubrimiento de inmersión más grueso, los autores de la presente han encontrado que se

- puede agregar a la composición formadora de película una cantidad efectiva de un incrementador de ganancia de peso seleccionado del grupo que consiste de simeticona, polisorbato 80 y mezclas de los mismos. El incrementador de ganancia de peso se usa en una cantidad suficiente para
- 5 aumentar la ganancia de peso de la solución de recubrimiento en, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 20%, o por lo menos aproximadamente 30%, en un substrato cuando está seco. El incremento del porcentaje de ganancia de peso se determina en base a la diferencia entre el peso total del substrato
- 10 recubierto con la composición de recubrimiento, incluyendo el incrementador de ganancia de peso, y el peso total de un substrato equivalente recubierto, que ha sido recubierto bajo condiciones de procesamiento similares con una composición de recubrimiento que no incluye una cantidad efectiva de incrementador de ganancia de peso.
- 15 Una composición formadora de película adecuada, capaz de lograr mayor ganancia de peso de recubrimiento por inmersión sobre un substrato, puede contener, en base al peso seco total de la composición formadora de película, aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 40 por ciento a 65 por ciento, de un formador de
- 20 película polimérico acrílico; aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 5 por ciento a 15 por ciento, de un plastificante primario; aproximadamente de 1 por ciento a 50 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 15 por ciento a 35 por ciento de un plastificante

secundario; y aproximadamente de 0.01 por ciento a 0.25 por ciento, por ejemplo aproximadamente de 0.03 por ciento a 0.15 por ciento, de un incrementador de ganancia de peso. Cuando la estética de la tableta final es de particular interés, se recomienda no usar más de aproximadamente 0.25 por ciento de un incrementador de ganancia de peso.

Las composiciones formadoras de película de la presente invención se pueden preparar mezclando todos los formadores de película bajo condiciones ambientales hasta que la mezcla resultante sea homogénea. Se agregan entonces los plastificantes primarios a una temperatura de aproximadamente 55°C a 70°C para formar una primera mezcla. En un recipiente independiente, el plastificante secundario se combina con el solvente en una cantidad suficiente para disolver el plastificante secundario y bajo condiciones ambientales. Esta mezcla se agrega entonces a la primera mezcla a una temperatura de aproximadamente 55 a 70°C. Después se agrega el solvente restante y cualquier ingrediente opcional tal como colorantes, opacantes, el incrementador de ganancia de peso, u otros ingredientes, y se mezcla en el mezclador hasta obtener homogeneidad bajo condiciones ambientales.

La composición formadora de película de la presente invención se puede aplicar al sustrato por medio de cualquier método capaz de producir una superficie de película lisa. Los ejemplos de métodos adecuados incluyen, sin limitación, moldeado o inmersión. Un método de moldeado adecuado incluye formar una lámina de la composición formadora de película,

después revestir la tableta con la misma, como se describe por ejemplo en las patentes de E.U. Nos. 5,146,730 y 5,459,983, que se incorporan aquí como referencia. Otro método de moldeado adecuado incluye introducir la composición formadora de película en forma fluida alrededor de un substrato

5 en una cavidad de molde, después endurecer la composición formadora de película (por ejemplo por enfriamiento), a fin de formar un recubrimiento sobre el substrato. Después de retirar la forma de dosis del molde se puede secar opcionalmente. En una modalidad particular, la composición formadora de película de la invención se puede inyectar a través de un orificio en una

10 cavidad de molde que contiene el substrato.

Se ha encontrado sorprendentemente que los substratos se pueden sumergir en dichas dispersiones de la presente invención usando el mismo equipo que para la producción de tabletas moldeadas por inmersión recubiertas de gelatina, y una escala similar de condiciones de procesamiento.

15 Por ejemplo, tanto tabletas como cápsulas duras se pueden recubrir usando las dispersiones acuosas de la presente invención por medio de los parámetros y equipo conocidos de inmersión de gelatina. Los detalles de dicho equipo y condiciones de procesamiento son conocidos en la técnica y se describen por ejemplo en la patente de Estados Unidos No. 4,820,524, que se

20 incorpora en la presente como referencia. Ventajosamente, como las soluciones de recubrimiento de la presente invención son fluidas a temperatura ambiente, y son menos susceptibles a crecimiento microbiano que las composiciones de gelatina, el proceso de recubrimiento por inmersión

puede ocurrir a condiciones de temperatura y presión ambientales.

Las formas de dosis recubiertas con la composición de la presente invención pueden contener uno o más agentes activos. El término "agente activo" se usa aquí en un sentido amplio y puede abarcar cualquier material que pueda ser portado o atrapado en el sistema. Por ejemplo, el agente activo puede ser un agente farmacéutico, nutricional, vitamina, complemento dietético, nutriente, hierba, material alimenticio, material colorante, nutricional, mineral, suplemento o saborizante, o similares o combinaciones de los mismos.

Los agentes activos útiles en la presente se pueden seleccionar de las clases de las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores de ace; alcaloides; antiácidos; analgésicos; agentes anabólicos; fármacos antianginosos; fármacos antialérgicos; agentes contra la arritmia; antiasmáticos; antibióticos; antiolesterolémicos; anticonvulsivantes; anticoagulantes; antidepresivos; preparaciones antidiarreicas; antieméticos; antihistamínicos; antihipertensivos; antiinfecciosos, antiinflamatorios; agentes antilipídicos; antimaniacos; agentes contra la migraña; agentes contra la náusea; antisicóticos; agentes contra apoplejía; preparaciones antitiroideas; fármacos anabólicos; agentes contra la obesidad; antiparasitarios; antisicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; antitrombóticos; agentes contra tumores; antitusivos; agentes antiulcerosos; agentes antiuricémicos; agentes ansiolíticos; estimulantes del apetito; supresores del apetito; agentes β -bloqueadores; broncodilatadores; agentes cardiovasculares; dilatadores

- cerebrales; agentes quelantes; antagonistas de colecistequinina; agentes quimioterapéuticos; activadores de cognición; anticonceptivos; dilatadores coronarios; supresores de la tos; descongestionantes; desodorantes; agentes dermatológicos; agentes para la diabetes; diuréticos; emolientes; enzimas;
- 5 fármacos eritropoyéticos; expectorantes; agentes para la fertilidad; fungicidas; agentes gastrointestinales; reguladores del crecimiento; agentes de reemplazo hormonal; agentes hiperglucémicos; agentes hipoglucémicos; resinas de intercambio iónico; laxantes; tratamientos para la migraña; suplementos minerales; mucolíticos; narcóticos; neurolépticos; fármacos neuromusculares;
- 10 fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs); aditivos nutricionales; vasodilatadores periféricos; polipéptidos; prostaglandinas; psicotrópicos; inhibidores de renina; estimulantes respiratorios; sedantes; esteroides; estimulantes; simpatolíticos; preparaciones de tiroides; tranquilizantes; relajantes uterinos; preparaciones vaginales; vasoconstrictores;
- 15 vasodilatadores; agentes contra vértigo; vitaminas; agentes para cicatrización de heridas y otros.

Los agentes activos que se pueden usar en la invención incluyen, sin limitación: acetaminofén; ácido acético; ácido acetilsalicílico, incluyendo sus formas con amortiguador; acrivastina; albuterol y su sulfato;

20 alcohol; fosfatasa alcalina; alantoina; aloe; acetato, carbonato, clorhidrato e hidróxido de aluminio; alprazolam; aminoácidos; ácido aminobenzoico; amoxicilina; ampicilina; amsacrina; amsalog; anetol; ácido ascórbico; aspartame; astemizol; atenolol; azatidina y su maleato; bacitracina; bálsamo

de Perú; BCNU (carmustina); dipropionato de beclometasona; benzocaína; ácido benzoico; benzofenonas; peróxido de benzoilo; benzoquinamida y su clorhidrato; betanecol; biotina; bisacodilo; subsalicilato de bismuto; acetato de bornilo; bromofeniramina y su maleato; buspirona; cafeína; calamina;

5 carbonato e hidróxido de calcio; alcanfor; captopril; cáscara sagrada; aceite de ricino; cefaclor; cefadroxilo; cefalexina; centrizina y su clorhidrato; cetirizina; alcohol cetílico; cloruro de cetilpiridinio; minerales quelados; cloranfenicol; clorhidrato de clorciclizina; gluconato de clorhexidina; cloroxilenol; cloropentostatina; clorfeniramina y sus maleatos y tanatos; clorpromazina;

10 resina colestiramina; bitartrato de colina; proteína estimulante condrogénica; cimetidina; clorhidrato de cinamedrina; citalopram; ácido cítrico; claritromicina; 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; clorhidrato de ciclizina; ciproheptadina;

15 dantron; maleato de dexbromofeniramina; dextrometorfano y sus hidrohalogenuros; diazepam; dibucaína; dicloralfenazona; diclofeno y sus sales de metal alcalino; diclofenaco de sodio; digoxina; dihidroergotamina y sus hidrogenados/mesilatos; diltiazem; dimeticona; dioxibenzona; difenhidramina y su citrato; difenhidramina y su clorhidrato; divalproex y sus sales de metal

20 alcalino; docusato de calcio, potasio y sodio; doxiciclina hidratada; succinato de doxilamina; dronabinol; efaroxan; enalapril; enoxacina; ergotamina y su tartrato; eritromicina; estropipato; etinilestradiol; efedrina; bitartrato de epinefrina; eritropoyetina; eucaliptol; famotidina; fenoprofeno y sus sales de

metal; fumarato, gluconato y sulfato ferroso; fexofenadina; fluoxetina; ácido
 fólico; fosfenitoína; 5-fluoracilo (5-FU); fluoxetina; flurbiprofeno; furosemida;
 gabapentano; gentamicina; gemfibrozil; glipizida; glicerina; estearato de
 glicerilo; granisetron; griseofulvina; hormona de crecimiento; guaifenesina;
 5 hexilresorcinol; hidroclorotiazida; hidrocodona y sus tartratos; hidrocortisona y
 su acetato; sulfato de 8-hidroxiquinolina; hidroxizina y sus sales de pamoato y
 clorhidrato; ibuprofeno; Indometacina; inositol; insulina; yodo; ipecacuana;
 hierro; isosorbida y sus mono- y dinitratos; isoxicam; ketamina; kaolin;
 ketoprofeno; ácido láctico; lanolina; lecitina; acetato de leuprolido; lidocaína y
 10 su sal clorhidrato; lifinopril; liotrix; loperamida; loratadina; lovastatina;
 hormona luteinizante; LHRH (hormona de reemplazo de hormona
 luteinizante); carbonato, hidróxido, salicilato y trisilicato de magnesio;
 meclizina; ácido mefenámico; ácido meclofenámico; meclofenamato de sodio;
 acetato de medroxiprogesterona; mandelato de metenamina; mentol;
 15 clorhidrato de meperidina; sulfato de metaproterenol; metescopolamina y sus
 nitratos; metsergide y su maleato; nicotinato de metilo; salicilato de metilo;
 metilcelulosa; metsuximida; metoclopramida y sus halogenuros/hidratos;
 metronidazol; tartrato de metoprolol; nitrato de miconazol; aceite mineral;
 minoxidil; morfina; naproxeno y sus sales de sodio y metal alcalino; nifedipina;
 20 sulfato de neomicina; niacina; niacinamida; nicotina; nicotinamida; nimesulid;
 nitroglicerina; nonoxinol-9; noretindrona y su acetato; nistatina; octoxinol;
 octoxinol-9; octildimetil PABA; metoxicinamato de octilo; ácidos grasos
 omega-3-poliinsaturados; omeprazol; ondansetron y su clorhidrato; ácido

oxolínico; oxibenzona; oxtrifilina; ácido para-aminobenzoico (PABA);
pamidato-O; parametadiona; pentastatina; aceite de menta; tetranitrato de
pentaeritritol; pentobarbital de sodio; perfenazina; sulfato de fenelzina;
fendinamina y su tartrato; maleato de feniramina; fenobarbital; fenol;
5 fenoltaleína; fenilefrina y sus tanatos y clorhidratos; fenilpropanolamina;
fenitoína; pimenol; pirixocam y sus sales; sulfato de polimicina B; cloruro y
nitrato de potasio; prazepam; clorhidrato de procainamida; procaterol;
prometazina y su clorhidrato; propoxifeno y su clorhidrato y napsilato;
pramiracetin; promoxina y su sal clorhidrato; proclorperazina y su maleato;
10 propanolol y su clorhidrato; prometazina y su clorhidrato; propanolol;
pseudoefedrina y sus sulfatos y clorhidratos; piridoxina; pirolamina y sus
clorhidratos y tanatos; quinapril; gluconato y sulfato de quinidina; quínestrol;
ralitoline; ranitidina; resorcinol; riboflavina; ácido salicílico; escopolamina;
aceite de ajonjolí; aceite de hígado de tiburón; simeticona; bicarbonato, citrato
15 y fluoruro de sodio; monofluorofosfato de sodio; sucralfato; sulfanotaxazol;
sulfasalazina; azufre; sumatriptán y su succinato; tacrina y su clorhidrato;
teofilina; terfenadina; tietilperazina y su maleato; timolol y su maleato;
tioperidona; tramadol; trimetrexate; triazolam; tretinoína; clorhidrato de
tetraciclina; tolmetina; tolnaftato; triclosan; trimetoxibenzamida y su clorhidrato;
20 tripelenamina y su clorhidrato; clorhidrato de tripolidina; ácido undecilénico;
vancomicina; verapamilo HCl; fosfato de vidaribina; vitaminas A, B, C, D, B₁,
B₂, B₆, B₁₂, E, y K; hamamelis; clorhidrato de xilometazolina; zinc; sulfato de
zinc; undecilenato de zinc. Los agentes activos también pueden incluir, sin

limitación, ácidos alimenticios; hidróxidos, carbonatos, óxidos y policarbófilos minerales de metal insoluble y sales de los mismos; adsorbatos de fármacos activos sobre una base de trisilicato de magnesio y sobre una base de silicato de magnesio y aluminio, y mezclas de los mismos. Se pueden usar mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de estos y otros agentes activos.

En una modalidad, las formas de dosis recubiertas con los recubrimientos de inmersión de la presente invención se pueden proveer para liberación inmediata del ingrediente activo, esto es, la disolución de la forma de dosis conforme a las especificaciones de la Farmacopea de E.U. (USP) para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo particular empleado. Por ejemplo, para tabletas de acetaminofén, la USP 24 especifica que en solución amortiguadora de fosfato de pH 5.8, usando el aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm, por lo menos 80% del acetaminofén contenido en la forma de dosis es liberado de la misma en el transcurso de 30 minutos después de la dosificación; y para tabletas de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en solución amortiguadora de fosfato de pH 7.2, usando el aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm, por lo menos 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosis es liberado de la misma en el transcurso de 60 minutos después de la dosificación. Véase la USP, versión 2000, 19-20 y 856 (1999).

Los autores de la presente han encontrado inesperadamente que los recubrimientos formados aplicando las composiciones de la presente invención sobre substratos, tienen excelentes propiedades, comparables a las que tienen los recubrimientos de gelatina; por ejemplo resistencia a

agrietamiento, dureza, grosor, uniformidad de color, suavidad y lustre. En una modalidad, la capa exterior o "cubierta" de la presente invención posee ventajosamente un alto lustre de superficie. El lustre de superficie de la cubierta o superficie exterior de la forma de dosis, es de aproximadamente 150 unidades de lustre, por ejemplo por lo menos aproximadamente 175 unidades de lustre, o por lo menos aproximadamente 190 unidades de lustre, medidas según el método que se indica en el ejemplo 4 de la presente.

Además, los substratos recubiertos por inmersión con las composiciones de la presente invención, son superiores en varias formas importantes a los substratos recubiertos por inmersión con recubrimientos convencionales a base de gelatina. En primer lugar, los substratos recubiertos por inmersión con las composiciones de la presente invención, retienen ventajosamente características de disolución aceptables durante el período de almacenamiento y la vida de anaquel deseadas, en condiciones de temperatura y humedad elevadas. En particular, las composiciones de acuerdo con la presente invención también son convenientemente más resistentes al crecimiento microbiano, permitiendo así una vida de anaquel o duración más larga de la solución de recubrimiento, así como también una reducción del costo de fabricación. En segundo lugar, los recubrimientos secos comprendidos de las composiciones de la presente invención, sorprendente y ventajosamente, contienen menos burbujas de aire con respecto a la cantidad presente en composiciones secas de inmersión basadas en gelatina, y tienen un grosor de recubrimiento relativamente más

uniforme, esto es, el grosor en los bordes 11 de tableta es comparable con el de la cara 15, como se muestra en la tableta 10 ilustrada en la figura 2. En tercer lugar, a diferencia del procesamiento de inmersión con composiciones que contienen gelatina, los substratos opcionalmente se pueden sumergir en

5 las soluciones de la presente invención a temperatura ambiente, que es económicamente más benéfico. En cuarto lugar, las composiciones de recubrimiento de inmersión de la presente invención tienen un mayor grado de lustrosidad con respecto a recubrimientos similares aplicados por métodos de recubrimiento de aspersión conocidos en la técnica. Las composiciones de

10 recubrimiento de inmersión de la presente invención también poseen un grado similar de lustrosidad con respecto a los recubrimientos de inmersión o revestido que contienen gelatina, que son considerados actualmente como el punto de referencia de la industria para recubrimientos de alto lustre. Véase por ejemplo la patente de Estados Unidos No. 6,274,162 (las lecturas típicas

15 de lustre para tabletas estándares de inmersión en gel o revestidas en gelatina disponibles comercialmente, varía aproximadamente de 200 a 240 unidades de lustre; las lecturas de lustre para medicamentos recubiertos con azúcar disponibles comercialmente varían de 177 a 209 unidades de lustre; y las lecturas de lustre para un sistema nuevo de recubrimiento de alto lustre

20 varía aproximadamente de 148 a 243 unidades de lustre).

Los autores de la presente han encontrado además que la adición de una cantidad efectiva de incrementador de ganancia de peso a la composición formadora de película de la presente invención, no solo aumenta

significativamente el peso seco resultante del recubrimiento de inmersión sobre un sustrato, sino que también mejora la uniformidad de color del recubrimiento.

La invención descrita ilustrativamente aquí, se puede practicar
5 adecuadamente en ausencia de cualquier componente, ingrediente o paso que no esté descrito específicamente en la presente. A continuación se dan varios ejemplos para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera de llevarla a cabo. Sin embargo, la invención no se debe considerar limitada a los detalles de los mismos.

10

EJEMPLOS

Ejemplo 1) Preparación de dispersiones de recubrimiento de inmersión

15 Se preparó una dispersión acuosa conteniendo los ingredientes indicados en el cuadro A:

37
40

Cuadro A

Composición acuosa de dispersión de recubrimiento de inmersión

	Ingrediente	Cantidad (g)
5	Cloruro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo)trimetilamonioetilo metacrilato, de Rohm Pharma bajo la marca "Eudragit RL30D" * (dispersión al 30%)	100.0*
	Metilparabeno	5.0
	Polivinilpirrolidona de BASF Aktiengesellschaft bajo la marca "K-90"	12.0
	Agua	60.0
	Colorante rojo #55	1.0
	Laca roja #40	0.5
	PEG 400	4.0
	Peso de solución total	182.5
10	Sólidos en solución de recubrimiento	52.5 g (28.78%)

Se preparó una segunda dispersión acuosa conteniendo los ingredientes indicados en el cuadro B:

Cuadro B

Composición acuosa en dispersión del recubrimiento de inmersión

	Ingrediente	Cantidad (g)
	Cloruro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo)trimetilamonioetilo metacrilato, de Rohm Pharma bajo la marca "Eudragit RL30D" (*dispersión al 30%)	100.0*
	Metilparabeno	5.0
	Polivinilpirrolidona de BASF Aktiengesellschaft bajo la marca "K-90"	12.0
20	Agua	110
	Color amarillo "Opatint"® de Colorcon, Inc.	3.0
	PEG 400	4.0
	Peso de solución total	234
	Sólidos en solución de recubrimiento	54 g (23.07%)

La dispersión que contiene el colorante rojo se preparó independientemente poniendo el Eudragit RL30D en un matraz de 400 ml, después agregando 60 g de agua seguida por los 4 g de PEG 400 bajo condiciones ambientales, mezclando con un mezclador eléctrico (Janke y Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Alemania) con aspa de propulsor aproximadamente a 700 rpm. Después de agregarle el metilparabeno, la solución resultante se calentó a 60°C con mezclado constante. Mientras se enfriaba la solución resultante se le agregó la polivinilpirrolidona con agitación hasta que se disolvió. Cuando la viscosidad de la solución aumentó hasta el punto en que el vórtice ya no era visible, la velocidad del mezclador se aumentó a 1200 rpm. Se le agregaron los colorantes mezclando hasta homogeneidad. Cada solución resultante se desgasificó durante la noche bajo condiciones ambientales.

La dispersión de colorante amarillo se hizo en un matraz independiente de acuerdo con el mismo procedimiento, excepto que se reemplazó los 60 g de agua con 110 g de agua.

Ejemplo 2) Preparación de la dispersión de subcapa de recubrimiento

Se preparó una dispersión acuosa conteniendo los ingredientes indicados en el cuadro C, combinando todos los ingredientes bajo condiciones ambientales.

42

Cuadro C

Composición en dispersión de la subcapa de recubrimiento de inmersión

5	Ingrediente	Partes *
	HPMC (2910, 5 mPs), de Dow Chemical Company bajo la marca "Methocel E5"	20
	Aceite de ricino	1
	Agua	241.5
	Solución de recubrimiento total	262.5
	Sólidos en solución de recubrimiento, %	8%

* Expresado en términos de partes en peso, a menos que se indique de otra manera.

10 **Ejemplo 3) Preparación de tabletas recubiertas por inmersión**

Se prepararon tabletas comprimidas de acuerdo con el procedimiento que se describe en el ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos No. 5,658,589 ("la patente '589"), que se incorpora aquí como
15 referencia.

La dispersión de subcapa de recubrimiento del ejemplo 2 se aplicó entonces a las tabletas comprimidas mediante aspersion, de acuerdo con el procedimiento descrito en los ejemplos de la patente '589. Las tabletas con la subcapa de recubrimiento, secas, pesaron un promedio de
20 aproximadamente 4.5% más que las tabletas sin la subcapa, esto es, la cantidad de subcapa fue aproximadamente 4.5% el peso de los núcleos sin recubrir.

La mitad de estas tabletas con subcapa se sumergieron

42
Δ3

manualmente, cada una, en la primera dispersión de recubrimiento de inmersión del ejemplo 1 durante un tiempo de residencia de 1 segundo; se retiraron de la solución de inmersión y después se secaron en condiciones ambientales. Esta operación se repitió con cada una de las tabletas; la otra

5 mitad de las tabletas se recubrió con la segunda dispersión de recubrimiento de inmersión del ejemplo 1. La ganancia en peso de estas tabletas se muestra en el cuadro D siguiente:

Cuadro D

10 Porcentaje de ganancia en peso de las tabletas con subcapa secas

	Número de tableta	Aumento de peso (dispersión amarilla) (g)	Aumento de peso (dispersión roja) (g)	Aumento de peso (dispersión amarilla y roja combinadas) (g)
	1	0.111	0.017	0.028
	2	0.014	—	—
	3	0.012	0.019	0.031
15	4	0.011	0.019	0.030
	5	0.011	—	—
	6	0.010	0.019	0.029
	7	—	0.017	—
	Peso promedio ganado	0.011	0.018	0.030

Este ejemplo mostró que las tabletas preparadas de acuerdo con

20 este ejemplo tienen un color elegante y uniforme, así como también una cobertura de bordes buena y uniforme. Estas tabletas no son pegajosas y se asemejan a las tabletas recubiertas por inmersión en gelatina.

Ejemplo 4) Medición de lustre de superficie de tabletas recubiertas

Se probó el lustre de superficie de las tabletas hechas de acuerdo con los ejemplos precedentes, usando un instrumento disponible de

5 TriCor Systems Inc. (Elgin, Illinois) bajo la marca "Tri-Cor Model 805A/806H Surface Analysis System" y generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el manual "TriCor Systems WGLOSS 3.4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference Manual" (1996), incorporado en la presente como referencia, pero modificado como se menciona abajo.

10 Este instrumento utiliza un detector de cámara CCD, emplea una fuente de luz difusa plana, compara muestras de tableta con un estándar de referencia y determina valores promedio de lustre en un ángulo de incidencia de 60 grados. Durante esta operación, el instrumento genera una imagen de escala gris, en donde la ocurrencia de píxeles más brillantes indica la

15 presencia de más lustre en esa localización dada.

El instrumento también incorpora software que utiliza un método de agrupación para cuantificar el lustre, esto es, píxeles con brillantez similar son agrupados con fines de promediación.

La asignación de "por ciento de escala completa" o "por ciento

20 ideal" (también referida como la asignación de "grupo de porcentaje de muestra") fue especificada por el usuario para designar la porción de los píxeles más brillantes por arriba del umbral que serán considerados como un grupo y promediados dentro de ese grupo. "Umbral", como se usa aquí, se

define como el valor máximo de lustre que no será incluido en el cálculo del valor promedio de lustre. De esta manera, el fondo o las áreas no lustrosas de la muestra fueron excluidas de los cálculos de valor promedio de lustre. El método descrito por K. Fegley y C. Vesey en "The Effect of Tablet Shape on the Perception of High Gloss Film Coating Systems", que está disponible en www.colorcon.com del 18 de marzo de 2002, y se incorpora en la presente como referencia, se usó para minimizar los efectos resultantes de diferentes formas de tableta, y para reportar una métrica que fuera comparable en la industria (seleccionada la asignación del grupo de muestra de 50% como la asignación que mejor aproximó datos análogos de mediciones de rugosidad de superficie de tableta).

Después de calibrar inicialmente el instrumento usando una placa de referencia de calibración (190-228; 294 grados estándar; sin máscara, rotación 0, profundidad 0), se creó entonces una medición de lustre de superficie estándar usando capletas recubiertas con gel disponibles de McNEIL-PPC, Inc. bajo la marca "Extra Strength Tylenol Gelcaps". Después se determinó el valor promedio de lustre para una muestra de 112 de tales capletas recubiertas con gel, empleando la máscara de observación completa de 25 mm (190-280), y configurando el instrumento a los siguientes ajustes:

Rotación: 0
Profundidad: 0.62 cm
Umbral de lustre: 95
% de escala completa: 50%

Indice de refracción: 1.57

Se determinó que el valor promedio de lustre de superficie para el estándar de referencia era de 269 unidades de lustre.

Se probaron entonces con el mismo procedimiento muestras de 5 tabletas recubiertas preparadas de acuerdo con el ejemplo 2. Los valores de lustre de superficie que se obtuvieron se resumen en el cuadro E siguiente.

Cuadro E

Valores de lustre de las tabletas recubiertas

10

Ejemplo No.	2
Tipo de recubrimiento	Inmersión
No. de tabletas probadas	2
Valor de lustre (u. l.)	244

También se probaron de acuerdo con el mismo procedimiento muestras adicionales de otras tabletas recubiertas con gel, disponibles 15 comercialmente, y se compararon con el mismo estándar. Los resultados se resumen en el cuadro F siguiente.

46
47

Cuadro F

Valores de lustre de tabletas recubiertas disponibles comercialmente

5

Producto	Motrin IB* capleta (blanca)	Excedrin aspirin free* capletas (roja)	Excedrin Migraine** geltab (lado verde)	Excedrin Migraine** geltab (lado blanco)	Tylenol Extra Strength geltabs* (lado amarillo)	Tylenol Extra Strength geltabs* (lado rojo)
Tipo de recubrimiento	Película asperjada	Película asperjada	Revestida con gelatina	Revestida con gelatina	Inmersión	Inmersión
No. de tabletas probadas	41	40	10	10	112	112
Valor de lustre (u. l.)	125	119	270	264	268	268

* Disponible de McNEIL-PPC, Inc.
** Disponible de Bristol-Myers, Squibb, Inc.

10

Este ejemplo mostró que las tabletas recubiertas con las composiciones de la presente invención tienen un valor alto de lustre de superficie que es comparable o superior al que tienen las tabletas recubiertas con gelatina disponibles comercialmente. En contraste, las películas asperjadas típicas tienen un lustre de superficie sustancialmente más bajo,

15

por ejemplo 119 a 125 en este ejemplo.

Ejemplo 5) Preparación de dispersión de recubrimiento de inmersión con simeticona

20

Se preparó la dispersión que tiene la formulación indicada en el cuadro G, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero agregando la simeticona a la mezcla después de disolver la polivinilpirrolidona.

47
48

Cuadro G

Composición de subcapa de recubrimiento en dispersión acuosa con simeticona

	Ingrediente	Cantidad (g)
5	Cloruro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo)trimetilamonioetilo metacrilato, de Rohm Pharma bajo la marca "Eudragit RL30D" *	100.0*
	Metilparabeno	5.0
	Polivinilpirrolidona de BASF Aktiengesellschaft bajo la marca "K-90"	12.0
	Simeticona	0.18 g (0.15% en peso seco)
	Agua	60.0
	Colorante rojo #55	1.0
10	Laca roja #40	0.5
	PEG 400	4.0
	Peso de solución total	182.8
	Sólidos en solución de recubrimiento, %	52.68 g (28.8%)

Este ejemplo se repitió con varias cantidades de simeticona, variando aproximadamente de 0.03 a 0.15 por ciento, en base al peso seco total de la composición formadora de película.

Ejemplo 6) Preparación de tabletas recubiertas por inmersión

Se recubrieron tabletas con la subcapa de recubrimiento del ejemplo 2 y después se recubrieron por inmersión con la dispersión del ejemplo 5 usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 3.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Una composición formadora de película que comprende, en
5 base al peso total de sólidos secos de la composición: a) aproximadamente de
10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un
polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una
mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;
b) aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante
10 primario comprendido de un parabeno; y c) aproximadamente de 1 por ciento
a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que
consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas; en donde la
composición posee un lustre de superficie de por lo menos 150 cuando se
15 aplica por recubrimiento de inmersión a un sustrato.

2.- La composición formadora de película de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se
selecciona del grupo que consiste de: a) un polímero o copolímero de ácido
metacrílico o un derivado del mismo; y b) mezclas del polímero o copolímero
20 de ácido metacrílico o su derivado.

3.- La composición formadora de película de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es
copolímero de metacrilato de amonio.

4.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se selecciona del grupo que consiste de: a) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato) en una relación en peso de 1:2:0.1; b) poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:2; c) poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:1; d) copolímeros de los mismos; y e) mezclas de los mismos.

5.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se selecciona del grupo que consiste de: a) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato); b) poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo); c) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo); d) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo)cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato); e) copolímeros de los mismos; y f) mezclas de los mismos.

6.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el parabeno se selecciona del grupo que consiste de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

7.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el plastificante secundario es polivinilpirrolidona.

8.- La composición formadora de película de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada además porque está sustancialmente libre de gelatina.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende, en base al peso seco total de la
5 composición, aproximadamente de 0 por ciento a 14 por ciento de un agente colorante.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque el agente colorante se selecciona del grupo que consiste de colorantes azo, colorantes de quinoftalona, colorantes de
10 trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de fierro, hidróxidos de fierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y mezclas de los mismos.

11.- Un producto que comprende un recubrimiento exterior, dicho recubrimiento exterior estando comprendido de la composición que se
15 reclama en la reivindicación 1.

12.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un recubrimiento exterior, dicho recubrimiento exterior estando comprendido de la composición que se reclama en la reivindicación 1.

13.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la
20 reivindicación 12, caracterizada además porque comprende una pluralidad de recubrimientos exteriores, en donde por lo menos una primera porción de la forma de dosis está comprendida de un primer recubrimiento exterior, y por lo menos una segunda porción de la forma de dosis está comprendida de un

segundo recubrimiento exterior.

14.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque el segundo recubrimiento exterior es visualmente distinto del primer recubrimiento exterior.

5 15.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo, una subcapa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, y un recubrimiento exterior que cubre sustancialmente dicha subcapa, en donde el recubrimiento exterior está comprendido de la composición que se reclama en la reivindicación 1.

10 16.- La forma de dosis recubierta de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque la subcapa de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacantes y mezclas de los mismos.

15 17.- Una tableta recubierta por inmersión con la composición formadora de película que se reclama en la reivindicación 1.

20 18.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque comprende una cantidad efectiva de un ingrediente farmacéutico activo, en donde dicha forma de dosis cumple con los requerimientos de disolución de la USP para formas de liberación inmediata de dicho ingrediente farmacéutico activo.

19.- Una dispersión comprendida de la composición que se reclama en la reivindicación 1 y un solvente.

20.- La dispersión de conformidad con la reivindicación 19,

caracterizada además porque está comprendida, en base al peso total de la dispersión: a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o mezclas de un polímero o copolímero de ácido acrílico o derivados del mismo; b) aproximadamente de 1 por ciento a 40 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; c) aproximadamente de 5 por ciento a 20 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas; y d) aproximadamente de 5 por ciento a 30 por ciento de agua; en donde la composición posee un lustre de superficie de por lo menos 150 cuando se aplica por recubrimiento de inmersión a un sustrato.

21.- Un método para preparar tabletas recubiertas, que comprende recubrir por inmersión tabletas con la dispersión acuosa que se reclama en la reivindicación 20 bajo condiciones suficientes.

22.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento, dicho recubrimiento cubriendo por lo menos una porción de dicho núcleo y teniendo un lustre de superficie de por lo menos 150 unidades de lustre, en donde el recubrimiento comprende: a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo; b) aproximadamente de 2 por ciento a 20 por ciento de

un plastificante primario comprendido de un parabeno; y c) aproximadamente de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas.

5 23.- Un medicamento de tipo cápsula simulada, que comprende:

a) un núcleo que tiene un primer extremo y un segundo extremo; b) una primera capa de recubrimiento que tiene una primera distinción visual provista sobre dicho primer extremo de dicho núcleo de tableta; y c) una segunda capa de recubrimiento que tiene una segunda distinción visual sobre dicho segundo
10 extremo de dicho núcleo de tableta; en donde por lo menos una de la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento está comprendida de la composición que se reclama en la reivindicación 1.

24.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque la segunda distinción visual es visualmente
15 diferente de dicha primera distinción visual.

25.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque la primera distinción visual es un primer color, y la segunda distinción visual es un segundo color.

26.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 23,
20 caracterizado además porque comprende una subcapa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo; dicha subcapa de recubrimiento estando provista entre dicho núcleo y dicha primera capa de recubrimiento y dicha segunda capa de recubrimiento.

27.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la subcapa de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacantes, y mezclas de los mismos.

5 28.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende, en base al peso total de la composición, aproximadamente de 0.01 por ciento a 0.25 por ciento de un incrementador de ganancia de peso.

10 29.- La composición formadora de película de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque el incrementador de ganancia de peso es simeticona, polisorbato 80, o mezclas de los mismos.

15 30.- Un método para aumentar la ganancia de peso de una capa de recubrimiento seca sobre un sustrato moldeado por inmersión, que comprende agregar al recubrimiento una cantidad efectiva de un incrementador de ganancia de peso seleccionado de simeticona, polisorbato 80 y mezclas de los mismos, en donde el recubrimiento está comprendido de la composición que se reclama en la reivindicación 1.

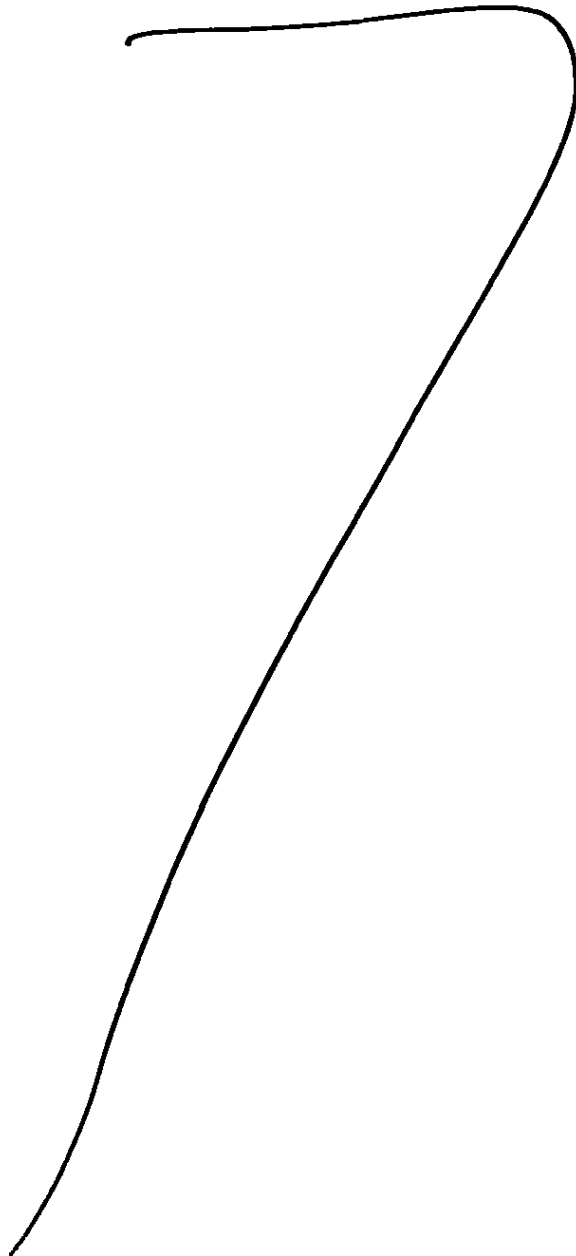
20 31.- Un método para mejorar la uniformidad de color de una capa de recubrimiento seca sobre un sustrato moldeado por inmersión, que comprende agregar a una dispersión acuosa de la composición de recubrimiento una cantidad efectiva de simeticona, polisorbato 80, o una mezcla de los mismos, en donde la composición de recubrimiento está comprendida de la composición que se reclama en la reivindicación 1.

32.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es una mezcla que comprende un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo.

5 33.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es un copolímero que comprende un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo.

34.- Una composición formadora de película que comprende, en
10 base al peso total de sólidos secos de la composición: a) aproximadamente de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o su derivado; y b) aproximadamente de 3 por ciento a 70 por ciento de un plastificante
15 seleccionado del grupo que consiste de triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, citrato de acetiltributilo, glicerina, sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, succinato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, tributirato de glicerol,
20 propilenglicol, polietilenglicoles, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos, triglicéridos y glicéridos sustituidos, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

mezclas de los mismos; en donde la composición tiene un lustre de superficie de por lo menos 150 cuando se aplica a un sustrato mediante recubrimiento de inmersión.



RESUMEN DE LA INVENCION

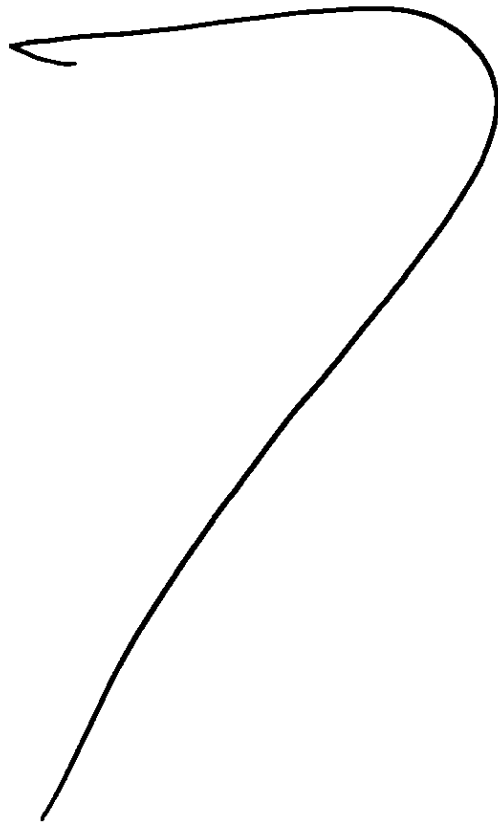
Recubrimientos de inmersión solubles en agua y libres de gelatina para substratos, que comprenden un formador de película acrílico, un
5 plastificante de parabeno y un plastificante secundario como polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, o mezclas de los mismos.

10

15

20 EA

P03/1014



58
59

FIG. 1A

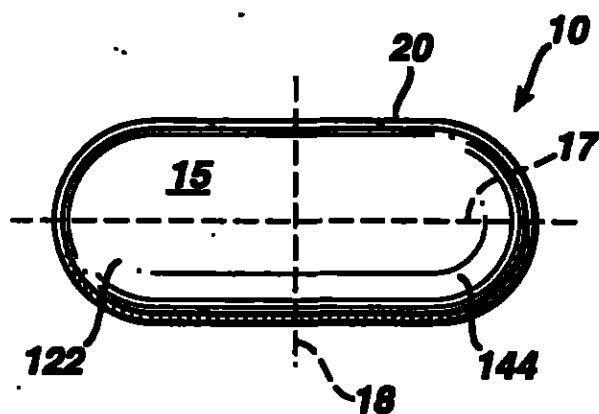


FIG. 1B

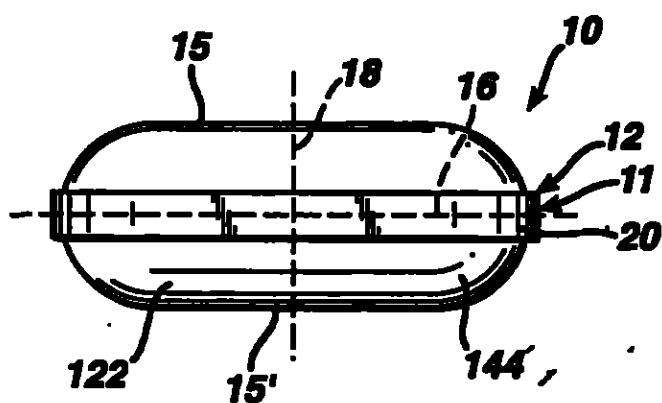


FIG. 2

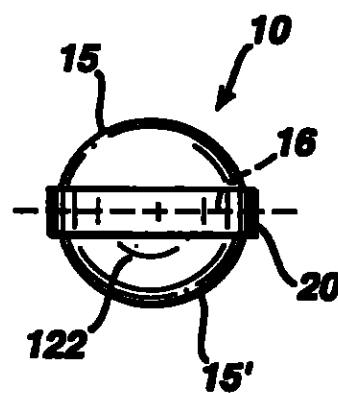
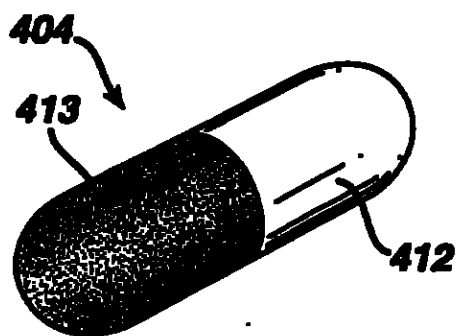


FIG. 3



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83865794 00000000

Folios: 58

Fecha (AFB): 2003-08-01 16:26:20

Fecha: Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03-65794

Fecha: 15 de agosto de 2003

Se informa que:

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

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

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

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

Facultad para desistir SI.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 350 5220

E-mail: Info sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C. Colombia

Folio 51

2020
Bogotá, D. C.

06951

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No.

REFERENCIA:	Radicación	03-85794
	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:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- De la figura característica enviar arta final en tamaño 12 x 12 por duplicado.
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos actualizados 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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

28 AGO. 2003

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

202027

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

~~10/18/07~~