

**COMPOSICIONES FORMADORAS DE PELÍCULA PARA ENVOLTURAS DE
CÁPSULAS DURAS Y ENVOLTURAS DE CÁPSULAS DURAS OBTENIDAS DE
LAS MISMAS**

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones formadoras de película, adecuadas para la fabricación de envolturas de cápsulas duras, que se basan en material amiláceo. La presente invención también se refiere a envolturas de cápsulas duras, hechas de las composiciones formadoras de
10 película de la invención.

Contexto de la invención

Cápsulas duras son formas de dosificación sólidas con envolturas duras, de uso clásico para la administración oral, que habitualmente contienen uno o más ingredientes
15 activos y uno o más excipientes.

Las cápsulas duras tienen envolturas que consisten en dos secciones cilíndricas prefabricadas que encajan entre sí. Un extremo de cada una de las secciones está redondeado y cerrado y el otro está abierto. Los contenidos de las
20 cápsulas duras están habitualmente en forma sólida (polvo o gránulos).

Las envolturas de cápsulas duras están hechas clásicamente de gelatina, cuya consistencia puede ajustarse mediante la adición de un plastificante, tal como glicerol o sorbitol.

25 La gelatina es un material translúcido, casi incoloro, frágil (cuando se seca), insípido, derivado de colágeno obtenido de diversos subproductos animales, principalmente de la piel del cerdo, la piel de ganado bovino y huesos.

Después de la disolución en agua caliente y del
30 enfriamiento, la gelatina forma un gel coloidal semisólido que tiene muchas ventajas para la preparación de cápsulas.

La gelatina tiene una capacidad de gelificación rápida, excelentes propiedades de formación de película y capacidad para impartir impermeabilidad al oxígeno. Las películas formadas a partir de gelatina plastificada se fijan muy rápidamente y tienen una alta resistencia de película húmeda. También son muy elásticas con buena claridad. La gelatina plastificada también tiene una viscosidad relativamente baja, incluso cuando se utiliza en altas concentraciones de sólidos. Además, cuando la gelatina está en presencia de agua a temperatura ambiente, se expande, pero no se disuelve hasta que se aplica calor. Durante muchos años, la gelatina tuvo buena prensa. Sin embargo, tras la aparición de la encefalitis espongiforme bovina, el uso de gelatina en preparados comestibles se ha vuelto muy polémico. Además, el uso de gelatina no es compatible con determinadas creencias o prácticas religiosas. Algunos vegetarianos y veganos se niegan particularmente a consumir productos derivados de animales y, en consecuencia, boicotean todos los productos comestibles que contienen gelatina. La gelatina también tiene las desventajas de variaciones de las propiedades del lote, disponibilidad limitada y alto costo. Debido a estas deficiencias, aquellas industrias en las que la necesidad de gelatina es máxima, han buscado durante mucho tiempo medios para deshacerse de la gelatina, en favor de soluciones basadas 100% en plantas. Con este fin, se han propuesto diversas alternativas, pero estas alternativas carecen de consistencia desde el punto de vista industrial, de modo que nunca se siguieron desarrollando.

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pululano o carragenano, por ejemplo, que son alternativas a la gelatina aceptables para los vegetarianos, son demasiado caros de producir, incluso más que la gelatina.

5 También se han empleado formulaciones basadas en almidón. Sin embargo, las películas formadas de los mismos carecen de transparencia y estabilidad. Al cabo de de varios meses, la resistencia, la flexibilidad y la plasticidad de las películas obtenidas a partir de los mismos disminuyen. Esto
10 resulta en paralelo en un aumento de su friabilidad y opacidad . Además, para la preparación de envolturas de cápsulas, el tiempo requerido para la etapa de inmersión es relativamente largo con esas formulaciones (20 segundos en comparación con 1 o 2 segundos para la solución de
15 gelatina).

De hecho, un sustituto de gelatina útil debería proporcionar propiedades equivalentes a las de la gelatina. que reemplaza para una aplicación particular; y esto por un precio razonable. Para la fabricación de cápsulas , las
20 cápsulas deben poseer las propiedades de buena resistencia de la película húmeda y seca, parámetros de solubilidad adecuados, capacidad de sellado a temperatura y presión, claridad de la película, flexibilidad de la película, comestibilidad, ser inertes a los fármacos u otros
25 materiales a encapsular, y rápida colocación de un líquido caliente para formar un gel.

Recientemente, en la solicitud de patente PCT/EP2016/068743, los autores de la invención desarrollaron una composición adecuada para la preparación
30 de cápsulas tanto duras como blandas, caracterizada por el hecho de que comprende isosorbida y un plastificante. Las

cápsulas obtenidas de las mismas tenían buena estabilidad y transparencia. Sin embargo, todavía era necesario mejorar dicha formulación.

Presentación de la invención

5 Por lo tanto, un objeto de la invención era proporcionar composiciones formadoras de película para envolturas de cápsulas duras basadas en material amiláceo, haciendo posible una sustitución parcial, de manera ideal una sustitución total, de gelatina en estas composiciones.

10 En particular, un objeto de la presente invención era proporcionar composiciones formadoras de película que sean adecuadas para la preparación de artículos tales como envolturas de cápsulas duras comestibles.

Otro objeto de la invención era proporcionar composiciones
15 formadoras de película utilizando materiales de base biológica, preferiblemente excluyendo material de origen animal, que sean fáciles de fabricar y manipular, y que no impliquen costes excesivos para su preparación y uso.

Los autores de la invención lograron remediar los
20 inconvenientes de las composiciones exentas de gelatina y basadas en almidón de la técnica anterior, desarrollando composiciones particulares formadoras de película, que comprenden almidón, goma gellan, isosorbida, sorbitol y glicerol.

25 En las composiciones formadoras de película de la invención, el almidón actúa probablemente como un agente formador de película, mientras que la goma gellan actúa como un agente gelificante.

En cuanto a la isosorbida, no se entiende claramente cómo
30 actúa en estas composiciones. En cualquier caso, parece claro que la isosorbida impacta positivamente en los

efectos del plastificante, es decir, el efecto de glicerol y sorbitol.

Las composiciones formadoras de película de la invención no requieren el uso de gelatina. Por lo tanto, es posible el
5 reemplazo parcial e incluso total de la gelatina para la preparación de artículos tales como envolturas de cápsulas. Las composiciones formadoras de película de la invención pueden estar ventajosamente compuestas por completo de materiales de origen natural, en particular y
10 ventajosamente de origen no animal.

Al contrario de las composiciones formadoras de película de la técnica anterior, estas composiciones permiten la preparación de envolturas de cápsulas duras con excelentes propiedades, en particular con respecto a la resistencia
15 mecánica, la solubilidad, la transparencia, la flexibilidad, la resistencia a la sequía, a prueba de humedad y desintegración. Además, estas composiciones formadoras de película son fáciles de utilizar: los fabricantes de cápsulas pueden reemplazar sus composiciones
20 de gelatina clásica por las composiciones formadoras de película de la invención utilizando el equipo que ya poseen; y esto, sin requerir cambios significativos en la configuración del proceso.

Las envolturas de cápsulas fabricadas utilizando la
25 composición formadora de película de la invención puede cumplir con una importante aplicación de las industrias cosmética, farmacéutica, alimentaria, de alimentos para animales e industrias intermedias. Como resultado, las composiciones formadoras de película de la invención se
30 pueden utilizar para la preparación de envolturas de cápsulas duras destinadas a muchas aplicaciones.

Breve descripción de la invención

Por lo tanto , un primer aspecto de la invención se refiere a una composición formadora de película que comprende almidón hidrolizado, goma gellan, isosorbida, sorbitol y glicerol.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a una envoltura de cápsula que comprende almidón hidrolizado, goma gellan, isosorbida, sorbitol y glicerol.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a cápsulas duras que comprenden una envoltura de cápsula dura de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención se refiere a un método para la fabricación de envolturas de cápsulas duras, que comprende una etapa de moldear una composición formadora de película de la invención.

Descripción detallada de la invención**Composición formadora de película**

Las composiciones formadoras de película de la invención se caracterizan por el hecho de que comprenden almidón hidrolizado, goma gellan, isosorbida, sorbitol y glicerol.

Se recuerda aquí que la expresión "composición formadora de película" se refiere clásicamente a una composición que comprende al menos un polímero (agente formador de película), siendo capaz dicho polímero de formar una película esencialmente continua en presencia de un disolvente, en particular agua. En la presente invención, las composiciones formadoras de película son, en particular, composiciones formadoras de película con almidón, es decir, que utilizan un almidón, como agente formador de película principal, en particular un almidón hidrolizado.

También se recuerda que el término "almidón" se refiere clásicamente al almidón aislado de cualquier fuente botánica adecuada, mediante cualquier técnica bien conocida por los expertos en la técnica. El almidón aislado típicamente no contiene más de 3 % de impurezas; dicho porcentaje se expresa en peso seco de impurezas con respecto al peso seco total de almidón aislado. Estas impurezas comprenden típicamente proteínas, materias coloidales y residuos fibrosos. Fuentes botánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, legumbres, cereales y tubérculos.

A este respecto, el almidón útil para la invención es preferiblemente un almidón de guisante, un almidón de maíz, un almidón de tapioca o una mezcla de los mismos, preferiblemente un almidón de guisante.

Preferiblemente, el almidón hidrolizado de la invención. se deriva de una exposición de almidón nativo que exhibe un contenido de amilosa elegido dentro del intervalo de 25 a 45 %, preferiblemente de 30 a 45. %, preferiblemente de 35 a 40.%; estos porcentajes se expresan en peso seco de amilosa con respecto al peso seco total de dicho almidón nativo del que se deriva.

El almidón hidrolizado útil para la invención también podría haber sufrido otras modificaciones físicas y/o químicas, siempre que no interfiera con las propiedades deseadas de dicho almidón hidrolizado. Ejemplos de modificación química son la alquilación y la reticulación. Las modificaciones físicas comprenden preferiblemente la gelatinización y la pre-gelatinización.

Preferiblemente, el almidón hidrolizado útil para la invención también está alquilado, preferiblemente

hidroxipropilado.

En este caso, el almidón hidroxipropilado hidrolizado, útil para la invención, tiene generalmente un contenido de grupos hidroxipropilo de entre 1 y 50 %, incluso de entre 1 y 15 %, incluso de entre 5 y 9 %, por ejemplo de entre 6 y 8 %; estando expresados dichos porcentajes en peso seco de grupos hidroxipropilo con respecto al peso seco total del almidón hidroxipropilado hidrolizado, y determinado por resonancia magnética nuclear de protones (RMN de protones), por ejemplo, de acuerdo con las normas EN ISO 11543: 2002 F.

El almidón hidrolizado útil para la invención, en particular el almidón alquilado hidrolizado útil para la invención, tiene preferiblemente un peso molecular medio ponderal de entre 20 y 2,000 kDa, preferiblemente de entre 100 y 1,000 kDa , por ejemplo de entre 200 y 800 kDa , por ejemplo de entre 200 y 500 kDa, o de entre 200 y 400 kDa ; determinándose dicho peso molecular medio ponderado mediante HPSEC-MALLS (cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento acoplada en línea con dispersión de luz láser multiangular).

Almidones hidrolizados adecuados están disponibles comercialmente. Almidones hidrolizados particularmente preferidos son almidón hidrolizado hidroxipropilado, comercializado bajo la marca LYCOAT® por ROQUETTE .

Preferiblemente, la goma gellan útil para la invención es una goma acil-gellan, preferiblemente una goma baja en acil-gellan.

En una realización particular preferida de la invención, las composiciones formadoras de película de la invención están compuestas de:

- 50 a 98 % de almidón hidrolizado, preferiblemente 70 a 95 %, por ejemplo 80 a 90 %;
 - 0.5 a 10 % de goma gellan, preferiblemente 1 a 8 %, preferiblemente 1 a 5 %, por ejemplo 1 a 3 %;
 - 5 - 0.5 a 10 % de isosorbida, preferiblemente 1 a 8 %, preferiblemente 1 a 5 %, por ejemplo 1 a 3 %;
 - 0.5 a 10 % de sorbitol, preferiblemente 1 a 8 %, preferiblemente 1 a 6 %, por ejemplo 2 a 5 %;
 - 0.5 a 10 % de glicerol, preferiblemente 1 a 8 %, preferiblemente 1 a 6 %, por ejemplo 2 a 5 %;
 - 10 - opcionalmente 0 a 0.50 % de un agente tampón, preferiblemente sales de potasio, por ejemplo seleccionada de entre KCl, K_3PO_4 , KH_2PO_4 , citrato de potasio, preferiblemente KCl, preferiblemente 0.01 a 0.50 %, preferiblemente 0.05 a 0.40 %, por ejemplo 0.10 a 0.30 %;
 - opcionalmente 0 a 10 % de otros ingredientes, preferiblemente 0 a 5 %, típicamente 0 a 3 % o incluso de 0 a 1 %;
 - 20 estando dichos porcentajes expresados en peso seco del ingrediente con respecto al peso seco total de dicha composición formadora de película, y siendo su suma igual a 100 %.
- Las composiciones formadoras de película de la invención
- 25 pueden comprender, de hecho, otros ingredientes, siempre que no interfieran con las propiedades deseadas de dichas composiciones formadoras de película. Tales otros ingredientes pueden ser, por ejemplo: sustancias tensioactivas, cargas opacas, conservantes, agentes
- 30 antimicrobianos, edulcorantes, sustancias aromatizantes, colores, agentes abrillantadores, agentes disgregantes,

deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento a la desintegración de la película en el tracto gastrointestinal .

Dicho otro ingrediente también se puede seleccionar entre
5 hidocoloides, solos o en combinación, distintos del almidón hidrolizado y de la goma gellan de la invención. Dichos otros hidocoloides son típicamente polisacáridos, proteínas, gelatina y polímeros sintéticos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
10 poli(alcohol vinílico). Por ejemplo, seleccionados entre carragenanos, alginatos, pululanos, glucomananos, por ejemplo, glucomananos de Konjac, xantanos, gomas de tara, pectinas, gomas arábicas o mezclas de los mismos.

Por supuesto, si se utiliza gelatina, ésta representa
15 preferiblemente no más de 50 % de la composición formadora de película, preferiblemente no más de 30 %, preferiblemente no más de 10 %, preferiblemente no más de 5 %, preferiblemente no más de 1 %; expresándose estos porcentajes en peso seco de gelatina con respecto al peso
20 seco total de la composición formadora de película. Incluso más preferiblemente, la composición formadora de película de la invención está exenta de gelatina.

Dichos otros ingredientes también pueden seleccionarse de plastificantes distintos de glicerol y sorbitol. Dichos
25 otros plastificantes pueden seleccionarse, por ejemplo, de trehalosa, polietilenglicol, citrato de trietilo, polisorbato, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, las composiciones formadoras de película
30 de la invención están esencialmente compuestas de, o incluso completamente compuestas de ingredientes de origen

natural, preferiblemente de origen no animal, preferiblemente de origen vegetal.

Preferiblemente, las composiciones formadoras de película de la invención están compuestas de ingredientes
5 comestibles.

Preferiblemente, las composiciones formadoras de película de la invención son capaces de formar una película que es soluble en agua a una temperatura elegida de 4 a 50°C, incluso de 20 a 40°C, por ejemplo a temperatura ambiente
10 (elegida entre 20 y 25°C), o a 37.5°C.

Para poder formar una película, los ingredientes de la composición formadora de película deben disolverse en un disolvente adecuado, justo antes de su uso. Esto se puede lograr simplemente mezclando los ingredientes con un
15 disolvente, calentando si es necesario, por ejemplo a aproximadamente 90°C. Preferiblemente, el disolvente es agua.

Por consiguiente, la composición formadora de película de la invención puede estar en forma líquida, en particular en
20 forma de una solución, preferiblemente en forma acuosa.

En general, esta composición líquida formadora de película tiene un contenido en materia seca en peso de entre 10 y 70 %, incluso de entre 20 y 60 %, incluso entre 20 y 50 %, incluso de entre 25 y 45 %, por ejemplo de entre 25 y 35 %.

25 Composiciones formadoras de película en forma de polvo también están cubiertas en la presente invención. Éstas son típicamente composición en polvo "listas para usar". En este último caso, el uso de la composición en polvo clásicamente solo requiere la adición de un disolvente,
30 preferiblemente agua, y la solubilización de dicha composición en polvo en dicho disolvente.

En el caso en el que la composición formadora de película está en forma de polvo, ésta se puede preparar simplemente mezclando los diversos ingredientes en polvo que la componen. Sin embargo, puede estar ventajosamente en forma de un polvo secado por pulverización. En este último caso, la composición formadora de película se prepara ventajosamente disolviendo primero los ingredientes en cualquier disolvente adecuado, preferiblemente agua. La composición líquida así obtenida se seca luego por pulverización con el fin de obtener un polvo. Esta forma secada por pulverización tiene la ventaja de ser muy fácil de utilizar, por ejemplo por los fabricantes de cápsulas: la disolución de este polvo es más fácil de lograr, a temperaturas más bajas, en comparación con las simples mezclas físicas

Envolturas de cápsulas duras y métodos para su preparación

Las composiciones formadoras de película de la invención son capaces de formar películas o geles comestibles hidrosolubles, más o menos rígidos, que son útiles para la fabricación de envolturas de cápsulas duras.

La invención también se refiere, por lo tanto, a una envoltura de cápsula dura que comprende almidón hidrolizado, goma gellan, isosorbida, sorbitol y glicerol. Preferiblemente, la composición de la materia seca de la envoltura de cápsula es como se describió anteriormente, para la composición formadora de película de acuerdo con la invención.

El contenido en sólidos de la envoltura de cápsula dura es preferiblemente mayor que 80 %, incluso mayor que 85 %, habitualmente de entre 85 y 95 %.

Preferiblemente, las envolturas de cápsulas duras de la

invención son hidrosolubles a una temperatura elegida de 4 a 50°C, incluso de 20 a 40°C, por ejemplo a temperatura ambiente (elegida entre 20 a 25°C), o a 37.5°C.

Preferiblemente, las envolturas de cápsulas de la invención
5 son comestibles.

La presente invención también cubre cápsulas duras que comprenden envolturas de cápsulas de este tipo.

La invención se refiere también a un método para la fabricación de envolturas de cápsulas duras, que comprende
10 una etapa de moldear una composición formadora de película de acuerdo con la invención.

Las envolturas de cápsulas duras de la invención se pueden obtener de manera más precisa de acuerdo con un método que comprende las etapas de:

- 15 (a) proporcionar una composición formadora de película de acuerdo con la invención en forma líquida;
- (b) moldear las envolturas de las cápsulas con la composición obtenida en la etapa (a);
- 20 (c) secar la composición moldeada obtenida en la etapa (b);
- (d) recuperar las envolturas de las cápsulas así obtenidas.

La etapa (b) puede realizarse, en particular, por inmersión
25 de pines en la composición formadora de película.

Preferiblemente, la etapa de secado (c) se realiza calentando a una temperatura inferior a 100°C, preferiblemente inferior a 80°C, preferiblemente entre 30 y 50°C, por ejemplo, entre 35 y 45°C.

30 Las composiciones formadoras de película de la invención son por lo tanto realmente simples de preparar y de

manipular. Al igual que para la gelatina, la solubilización de los ingredientes, el calentamiento a temperaturas moderadas y el secado son suficientes para obtener el producto deseado.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, en la presente invención debe entenderse que la expresión "entre X e Y" excluye los límites citados, mientras que la expresión "elegida dentro del intervalo de X a Y" incluye los límites citados.
- 10 Se entiende además que el "peso seco de un ingrediente" excluye el agua que finalmente está intrínsecamente presente en el ingrediente en su estado en forma de polvo. Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención y de modo alguno deberían considerarse que limitan el alcance
- 15 de la invención.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, para una lectura conveniente, los ensayos de acuerdo con la invención se identifican con la referencia "IN-X", mientras que los ensayos comparativos se identifican con la referencia "CP-X".

1. Preparación de envolturas de cápsulas duras a escala piloto

En los siguientes ensayos, las composiciones formadoras de película se prepararon como sigue.

- 10 Se disolvieron glicerol (cuando estaba presente), isosorbida (cuando estaba presente) y KCl en 265 g de agua desionizada. El material amiláceo, sorbitol (cuando estaba presente) y goma gellan o kappa carragenano se premezclaron en primer lugar y luego se añadieron a la solución acuosa.
- 15 La mezcla se agitó durante 20 minutos utilizando agitación mecánica a 500 rpm. Se calentó entonces la mezcla a 90°C durante 1 hora utilizando un baño de agua para solubilizar todos los ingredientes. Después, la solución se mantuvo a 70° C durante 3 horas con el fin de eliminar las burbujas y
- 20 después a 60°C durante 1 hora antes de la inmersión (viscosidad $\approx$ 300 cps). El molde se precalentó a 36 °C antes de usar. Después de la inmersión, el molde se secó a 36°C y 30% de HR durante 50 minutos. Después de desmoldear, las cápsulas duras fueron reensambladas.
- 25 Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

	IN-1	CP-1	CP-2	CP-3	CP-4	CP-5
Ingredientes						
Almidón hidroxil-propilado hidrolizado*	87.1 %		87.1 %	87.1 %	87.1 %	87.1 %
Almidón hidroxipropilado		87.1 %				
Goma gellan de bajo acilo	1.9 %	1.9 %		1.9 %	1.9 %	1.9 %
κ-carra-genano			1.9 %			
Isosorbida	2.2 %	2.2 %	2.2 %	2.2 %	2.2 %	
Sorbitol	4.3 %	4.3 %	4.3 %		8.6 %	5.4 %
Glicerol	4.3 %	4.3 %	4.3 %	8.6 %		5.4 %
KCl	0.2 %	0.2 %	0.2 %	0.2 %	0.2 %	0.2 %
Contenido en sólidos	29 %	29 %	29 %	29 %	29 %	29 %
Resultados	Transparencia: + Propiedades físicas: + Estabilidad: +	Imposible de manipular	Transparencia: + Propiedades físicas: + Estabilidad: +/-	Transparencia: + Propiedades físicas: - Estabilidad: nd	Transparencia: + Propiedades físicas: + Estabilidad: +/-	Transparencia: + Propiedades físicas: + Estabilidad: -

* almidón de guisante hidroxipropilado hidrolizado, con un contenido en hidroxipropilo de 7 %; peso molecular medio ponderado de 330 kDa (LYCOAT® RS 780, Roquette Frères)

5 nd: no determinado.

En esta tabla, las cantidades de los ingredientes se expresan en peso seco de ingrediente con respecto al peso seco total de la composición.

La composición CP-1 (utilizando un material amiláceo no

hidrolizado) fue imposible de manipular, de modo que la solicitante no pudo ni siquiera obtener cápsulas de la misma.

Las composiciones CP-2 (utilizando κ-carragenano como agente gelificante en lugar de goma gellan) y CP-4 (sin glicerol) permitieron obtener cápsulas transparentes con buenas propiedades físicas. Sin embargo, esas cápsulas duras no eran tan estables como las obtenidas a partir de la composición IN-1 de acuerdo con la invención. Las cápsulas duras obtenidas a partir de las composiciones CP-2 y CP-4 se volvieron frágiles con el tiempo, debido a las pérdidas de agua.

La composición CP-3 (sin sorbitol) permitió la obtención de cápsulas transparentes. Sin embargo sus propiedades físicas no eran adecuados para su uso en cápsulas duras, dado que las películas obtenidas de las mismas eran demasiado blandas.

La composición CP-5 (sin isosorbida) permitió la obtención de cápsulas transparentes con buenas propiedades físicas. Sin embargo, las cápsulas duras no eran estables en absoluto: se volvieron frágiles y perdieron su transparencia muy rápidamente.

2. Preparación de envolturas de cápsulas duras a escala industrial

La composición IN-1 se sometió a ensayo en equipos industriales para la fabricación de cápsulas duras.

Fotografías de las cápsulas obtenidas se presentan en la Figura 1.

Se obtuvieron grandes cantidades de envolturas de cápsulas duras, con transparencia, propiedades físicas y estabilidad buenas. Esto permitió a la solicitante confirmar que las

composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para uso a escala industrial.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la
5 práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.