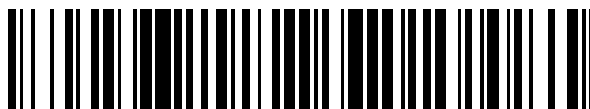


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 549**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A23G 3/36	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01) A23L 1/09	(2006.01)
A23G 3/00	(2006.01) A61J 3/00	(2006.01)
A23G 3/04	(2006.01) A23G 3/54	(2006.01)
A61J 3/06	(2006.01) A23G 1/54	(2006.01)
A61J 3/10	(2006.01)	
A61K 9/28	(2006.01)	
B30B 11/08	(2006.01)	
B30B 11/34	(2006.01)	
B30B 15/30	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2002** **E 02766426 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 1429724**

54 Título: **Forma de dosificación que contiene una composición de confitería**

30 Prioridad:

28.09.2001 US 966939
28.09.2001 US 966509
28.09.2001 US 966497
28.09.2001 US 967414
28.09.2001 US 966450

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2014

73 Titular/es:

MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

BUNICK, FRANK, J.;
GILMOR, TIMOTHY, P.;
LABELLA, GUS, B.;
MCNALLY, GERARD, P.;
THOMAS, MARTIN;
SOWDEN, HARRY, S. y
LEE, DER-YANG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 444 549 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Forma de dosificación que contiene una composición de confitería**Descripción**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a formas de dosificación tales como composiciones farmacéuticas que comprenden una composición de confitería. Más particularmente, la presente invención se refiere a formas de dosificación que contienen al menos un principio activo y una composición de confitería tal como grasa, vidrio de azúcar amorfo o fondant.

2. Antecedentes Información

15 Un objetivo importante en el diseño de sistemas de administración de fármacos farmacéuticos, especialmente para aplicaciones pediátricas y geriátricas, es hacer formas de dosificación apetitosas de buen sabor que enmascaren el desagradable sabor y/o textura del componente farmacéutico activo, para mejorar el cumplimiento del paciente con la pauta de dosificación. Las composiciones de confitería ofrecen grandes posibilidades de alcanzar estos atributos de producto deseados; sin embargo, su uso en aplicaciones farmacéuticas ha sido bastante limitado hasta la fecha.

20 Las sustanciales diferencias en las reglamentaciones que gobiernan las industrias de la confitería y farmacéutica han conducido a tanto instalaciones como a procedimientos que no son directamente transferibles entre las dos. El desarrollador farmacéutico que desee aplicar los beneficios de las composiciones de confitería a los sistemas de administración de fármacos debe vencer enormes dificultades en las áreas de "Buenas prácticas de fabricación" (GMP) farmacéuticas y patrones de calidad de producto.

25 Las instalaciones de fabricación de confitería, por ejemplo, no están comúnmente diseñadas para permitir los rigurosos controles a la trazabilidad del material de partida requeridos por la industria farmacéutica, o equipadas para evitar la contaminación cruzada mientras que se procesan múltiples principios activos de fármaco. Una fuente de agua de alta pureza, sistema de tratamiento de aire cerrado y laboratorio analítico *in situ* son fundamentales para cualquier operación farmacéutica. La instalación y validación de estos sistemas implica coste y complejidad sustanciales.

30 Los procedimientos de confitería comerciales más actuales se diseñan para satisfacer los objetivos primarios de alto volumen y bajo coste, mientras que propiedades estéticas, coherencia, uniformidad, precisión de dosis y aspecto general son consideraciones secundarias. Para formas de dosificación farmacéuticas existe la necesidad de procedimientos de procesamiento a escala comercial de alto volumen de coste relativamente bajo que también produzcan de forma fidedigna y repetible una dosis altamente precisa que también sea un producto de aspecto elegante coherente uniforme.

35 En procedimientos de confitería actuales típicos, por ejemplo, puede generarse un alto porcentaje de trozos durante el procesamiento sin comprometer la eficiencia, debido a que la porción sin usar de un lote puede recircularse a un futuro lote. En procedimientos farmacéuticos no se consideraría GMP reprocesar rutinariamente residuos, o co-
mezclar lotes.

40 Las formas de dosificación farmacéuticas deben tener variación mínima en el peso de las unidades de dosificación individuales para lograr un alto grado de uniformidad del contenido del fármaco. Como muchos procedimientos de confitería se diseñaron sin la necesidad del alto grado de precisión y reproducibilidad requeridos para productos farmacéuticos, un alto grado de variación es inherente en su diseño. Operaciones de formación de cuerda de confitería típicos, por ejemplo, producen alta variación del peso del producto debido al aire ocluido, y variaciones en la resistencia a la tracción, viscosidad y plasticidad de la cuerda con la temperatura. Operaciones de corte y envasado de confitería convencionales producen alta variación del peso del producto debido a la variación en el flujo y espesor de la cuerda. Las composiciones de confitería extruidas pueden variar en el peso de la pieza debido a cambios en la velocidad de flujo, y pulsaciones en la operación de bombeo de relleno del centro que conducen a variaciones en el contenido de relleno del centro. Adicionalmente, la alta variación del peso es inherente en operaciones de deposición de confitería, que no llenan un volumen fijo, así el peso de la pieza depende de la reproducibilidad del bombeo de dosis medidas, que está sometido a variabilidad en la viscosidad, debido a
60 temperatura y factores del material.

La estética del producto representa otra área de discrepancia entre las dos industrias. Por ejemplo, operaciones de deposición de confitería típicas producen un producto que puede tener alta definición en solo tres lados, pero necesariamente tiene una superficie "de forma libre" en un lado. En tales productos, el grado de brillo superficial es mayor en la superficie de forma libre que en los lados moldeados. Los productos farmacéuticos normalmente requieren un aspecto uniforme y coherente que implica un alto grado de control en el procedimiento de fabricación.

Así, es deseable tener un procedimiento de fabricación que pueda proporcionar alta definición uniforme en todos los lados de la forma de dosificación.

Los productos producidos por los actuales procedimientos de confitería están diseñados para resistir a las operaciones de envasado convencionales sin un nivel sustancial de desmenuzamiento, agrietamiento, deformación o rotura, que sería inaceptable para formas de dosificación farmacéuticas. Por ejemplo, operaciones de formación de cuerda típicas ocuyen aire durante las operaciones de enfriamiento y plegamiento, y confieren estrés mecánico al vidrio durante la operación de formación de la cuerda. Estas imperfecciones se manifiestan como líneas de tensión y burbujas de aire en el producto acabado, que producen mayor fragilidad del producto, disminución de la uniformidad del producto y disminución del aspecto visual. En particular, las áreas de tensión pueden servir de sitios de nucleación para la formación de cristales, que disminuyen la estabilidad en almacén del producto. El aire ocluido produce adicionalmente variación de peso, y resta consistencia global y elegancia visual del producto.

Las coberturas de chocolate sobre núcleos de confitería se preparan normalmente llenando un molde frío para que solidifique la capa externa de chocolate, luego vertiendo el exceso, luego inyectando el material de relleno del centro, o alternativamente sumergiendo el material de núcleo en chocolate fundido para formar la base, luego cubriendo el resto de la pieza vertiendo chocolate fundido sobre la parte superior y los lados, dejando gotear luego el exceso. Tales operaciones tienen inherentemente una alta variación de peso debido a que el nivel de cobertura depende de la viscosidad del chocolate que variará con los materiales de partida, temperatura, humedad, etc. Así, estas operaciones no se prestan a formas de dosificación farmacéuticas. Existe la necesidad de procedimientos de fabricación que permitan la formación fidedigna y repetible de un nivel preciso y consistente de la cobertura de chocolate sobre cualquier tipo de relleno central, para realizar los beneficios de estos tipos de composiciones para aplicaciones farmacéuticas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprenda un principio activo y una composición de confitería en la que la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación sea inferior al 1%, y la forma de dosificación tenga al menos una cara.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que comprenda un principio activo y una composición de confitería en la que la forma de dosificación tenga al menos una cara, la forma de dosificación no tenga una superficie de forma libre y la forma de dosificación tenga una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no sea superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes para estos expertos en la materia a partir de la descripción detallada de la invención proporcionada en el presente documento.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación obtenible inyectando al menos un principio activo y un componente de vidrio de azúcar amorfo en una cámara de moldeo y moldeando en una forma deseada usando un procedimiento de moldeo por fijación térmica y/o un procedimiento de moldeo en ciclos térmicos, en la que la forma de dosificación tiene al menos una cara, y la desviación estándar relativa del peso de 30 formas de dosificación individuales producidas es inferior al 1 %, preferentemente al 0,5 %, y la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre.

También se describen formas de dosificación que comprenden al menos un principio activo y una composición de confitería en las que la forma de dosificación tiene al menos una cara, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

En otra realización, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación es inferior al 0,5 %.

En otra realización, la composición de confitería no contiene una composición basada en gelatina.

En otra realización, la composición de confitería no contiene una composición basada en gel.

La composición de confitería comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo y la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre.

En otra realización, todas las caras de la forma de dosificación tienen un brillo superficial de aproximadamente 200-300 unidades de brillo.

En otra realización, la forma de dosificación tiene dos o más caras, y la diferencia en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 20 unidades de brillo.

En otra realización, las diferencias en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 15 unidades de brillo.

5 En otra realización, las diferencias en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 10 unidades de brillo.

10 En otra realización, la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

10 En otra realización, la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada entre aproximadamente 0 y 40 unidades de la escala de grises al ángulo de extinción máxima.

15 En otra realización, la composición de confitería comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo y la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre.

En otra realización, el principio activo es un principio farmacéuticamente activo.

20 En otra realización, la forma de dosificación comprende partículas que comprenden el principio activo.

En otra realización, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 micrómetros.

25 En otra realización, al menos una porción de las partículas son partículas recubiertas.

En otra realización, la forma de dosificación es un objeto unitario.

En otra realización, la forma de dosificación no contiene ninguna zona de contacto sobre su superficie.

30 En otra realización, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación es inferior al 1,0 %.

En otra realización, la composición de confitería comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo.

35 En otra realización, la forma de dosificación está sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de 0,5 a 5,0 micrómetros.

En otra realización, la forma de dosificación de la presente invención no contiene una composición basada en gel o una composición basada en gelatina.

40 En otra realización, la forma de dosificación de la presente invención comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo y la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre.

45 En otra realización, todas las caras de la forma de dosificación tienen un brillo superficial de aproximadamente 200-300 unidades de brillo.

50 En otra realización, la forma de dosificación tiene dos o más caras, y la diferencia en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 20 unidades de brillo, preferentemente no superior a aproximadamente 15 unidades de brillo, lo más preferentemente no superior a aproximadamente 10 unidades de brillo.

50 En otra realización, la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada entre aproximadamente 0 y 40 unidades de la escala de grises al ángulo de extinción máxima.

55 En otra realización, el principio activo es un principio farmacéuticamente activo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 La Figura 1A representa una composición de la técnica anterior y una composición de la presente invención vista bajo luz polarizada normal.

60 La Figura 1B representa una composición de la técnica anterior y una composición de la presente invención vista bajo luz polarizada a filtración a 90° con respecto a la luz incidente.

65 La Figura 2A es una fotografía de un molde de pastilla para chupar de caramelo de dos piezas que puede usarse para preparar la forma de dosificación de la presente invención.

La Figura 2B es una fotografía del molde representado en la Fig. 2A junto con una forma de dosificación de pastilla para chupar que se ha sacado del molde.

La Figura 3A representa un aparato para medir la transmisión media de la luz polarizada al ángulo de transmisión máxima.

La Figura 3B representa un aparato para medir la transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima.

La Figura 4A representa imágenes fotográficas típicas tomadas al ángulo de transmisión de la luz máxima que comparan caramelos duros hechos mediante procedimientos de la técnica anterior y la forma de dosificación de la presente invención.

La Figura 4B representa imágenes fotográficas típicas tomadas al ángulo de extinción de la luz máxima que comparan caramelos duros hechos mediante procedimientos de la técnica anterior y la forma de dosificación de la presente invención.

La Figura 5 muestra la distribución de intensidad de la escala de grises para una pastilla para chupar para la garganta CHLORASEPTIC a tanto el ángulo de transmisión de la luz máxima como al ángulo de extinción de la luz máxima.

La Figura 6 muestra la distribución de intensidad de la escala de grises para el producto de la presente invención a tanto el ángulo de transmisión de la luz máxima como al ángulo de extinción de la luz máxima.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en el presente documento, el término "forma de dosificación" se aplica a cualquier objeto sólido, composición semisólida o líquida, diseñado para contener una cantidad predeterminada específica (dosis) de un cierto componente, por ejemplo, un principio activo como se define más adelante. Formas de dosificación adecuadas pueden ser sistemas de administración de fármacos farmacéuticos que incluyen aquellos para administración por vía oral, administración por vía bucal, administración rectal, administración tópica, transdérmica o mucosa, o implantes subcutáneos, u otros sistemas de administración de fármacos implantados; o composiciones para administrar minerales, vitaminas y otros nutricos, agentes de cuidado bucal, aromas y similares. Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención se consideran que son sólidas; sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía oral para administrar un principio activo farmacéutico al tubo gastrointestinal de un ser humano. En otra realización preferida, la forma de dosificación es un sistema de "placebo" administrado por vía oral que contiene principios farmacéuticamente inactivos, y la forma de dosificación se diseña para tener el mismo aspecto que una forma de dosificación farmacéuticamente activa particular tal como puede usarse para fines de control en estudios clínicos para probar, por ejemplo, la seguridad y eficacia de un principio farmacéuticamente activo particular.

La forma de dosificación de la presente invención debe moldearse. La forma de dosificación comprende al menos un principio activo y una composición de confitería.

Principios activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutricos, agentes de cuidado bucal, aromas y mezclas de los mismos. Productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antitratulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes para el sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones antihaquecosas, productos para los mareos, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones contra la osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes para el tracto urinario y mezclas de los mismos.

Agentes de cuidado bucal adecuados incluyen refrescantes bucales, blanqueantes dentales, agentes antimicrobianos, mineralizadores dentales, inhibidores de caries dentales, anestésicos tópicos, mucoprotectores y similares.

Aromas adecuados incluyen aromas de mentol, menta piperita, menta, aromas frutales, chocolate, vainilla, aromas de chicle, aromas de café, aromas de licor y combinaciones y similares.

Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, carbonato sódico de dihidroxialuminio; laxantes estimulantes tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, senna, fenoltaleína,

aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas de receptores de H₂ tales como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida, antibióticos para *H. pylori* tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarréicos tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos tales como ondansetrón, analgésicos tales como mesalamina.

En una realización de la invención, el agente activo puede seleccionarse de bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos.

En otra realización, el agente activo está seleccionado de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos: por ejemplo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que incluyen derivados de ácido propiónico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y similares; derivados de ácido acético: por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindaco, tolmetina y similares; derivados de ácido fenámico: por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; derivados de ácido bifenilcarboxílico: por ejemplo, diflunisal, flufenisal y similares; y oxicámicos: por ejemplo piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares. En una realización particularmente preferida, el agente activo está seleccionado de AINE de derivado de ácido propiónico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, y sales farmacéuticamente, derivados y combinaciones aceptables de los mismos. En otra realización de la invención, el agente activo puede seleccionarse de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, ésteres, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización de la invención, el agente activo puede seleccionarse de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, ésteres, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención, el agente activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales, ésteres, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, pero no se limitan a dimeticona y simeticona, son los desvelados en las patentes de Estados Unidos nº 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260. Como se usa en el presente documento, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, que incluyen, pero no se limitan a, simeticona y dimeticona.

El principio activo o componentes están presentes en la forma de dosificación en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración por vía oral y puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En la determinación de tales cantidades deben considerarse el principio activo particular que se administra, las características de biodisponibilidad del principio activo, la pauta de dosis, la edad y peso del paciente, y otros factores, como se conocen en la técnica. Preferentemente, la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente el 85 por ciento en peso del principio activo. En una realización preferida, el núcleo comprende al menos aproximadamente el 85 por ciento en peso del principio activo.

El principio activo o componentes pueden estar presentes en la forma de dosificación en cualquier forma. Por ejemplo, el principio activo puede dispersarse al nivel molecular, por ejemplo, fundirse o disolverse, dentro de la forma de dosificación, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden recubrirse o estar sin recubrir. Si el principio activo está en forma de partículas, las partículas (tanto recubiertas como sin recubrir) normalmente tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-2000 micrómetros. En una realización preferida, tales partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-300 micrómetros. En otra realización preferida, las partículas son gránulos o sedimentos que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50-2000 micrómetros, preferentemente aproximadamente 50-1000 micrómetros, lo más preferentemente aproximadamente 100-800 micrómetros.

Si el principio activo tiene un sabor inaceptable, y la forma de dosificación pretende masticarse o disgregarse en la boca antes de tragarse, el principio activo puede recubrirse con un recubrimiento enmascarador del sabor, como se conoce en la técnica. Ejemplos de recubrimientos enmascaradores del sabor adecuados se describen en la patente de EE.UU. nº 4.851.226, la patente de EE.UU. nº 5.075.114 y la patente de EE.UU. nº 5.489.436. También pueden emplearse principios activos de sabor enmascarado comercialmente disponibles. Por ejemplo, partículas de acetaminofeno que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros por un procedimiento de coacervación pueden usarse en la presente invención. El acetaminofeno encapsulado por coacervación puede comprarse comercialmente de Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) o de Circa Inc. (Dayton, Ohio).

La forma de dosificación de la invención también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, por ejemplo, conservantes, edulcorantes de alta intensidad tales como aspartamo, acesulfamo potásico,

ciclamato, sacarina, sucralosa y similares; y otros edulcorantes tales como dihidroalconas, glicirrizina, Monellin™, esteviósido, Talin™ y similares; aromas, antioxidantes, tensioactivos y agentes colorantes.

En ciertas realizaciones en las que se desea la liberación modificada del principio activo, el principio activo puede recubrirse opcionalmente con un recubrimiento modificador de la liberación, como es muy conocido en la técnica. También pueden emplearse principios activos de liberación modificada comercialmente disponibles. Por ejemplo, partículas de acetaminofeno que están encapsuladas con polímeros de liberación modificada por un procedimiento de coacervación pueden usarse en la presente invención como se ha descrito anteriormente.

El principio activo o componentes son preferentemente capaces de disolverse en contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal o similares. En una realización preferida, las características de disolución del principio activo cumplen las especificaciones de la USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el principio activo. En realizaciones en las que se desea que el principio activo sea absorbido en la circulación sistémica de un animal, el principio activo o componentes son preferentemente capaces de disolverse en contacto con un fluido tal como agua, ácido estomacal, fluido intestinal o similares. En una realización, las características de disolución del principio activo cumplen las especificaciones de la USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el principio activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, la USP 24 especifica que en tampón fosfato a pH 5,8, usando el aparato 2 de la USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma en el plazo de 30 minutos después de la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón fosfato a pH 7,2, usando el aparato 2 de la USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma en el plazo de 60 minutos después de la dosificación. Véase USP 24, versión de 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del principio activo se modifican: por ejemplo, controlada, sostenida, extendida, retardada, prolongada, retrasada y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “composición de confitería” significa un producto comestible que comprende un componente dulce. Las composiciones de confitería generalmente incluyen preparaciones medicinales hechas con azúcar, jarabe o miel, y alimentos dulces tales como caramelo o pasta. Composiciones de confitería adecuadas son muy conocidas en la técnica e incluyen “confitería de azúcar” tal como caramelo duro (por ejemplo, vidrio de azúcar amorfo, caramelos masticables de café, caramelos de azúcar y mantequilla, fondants, gelatinas, gominolas, pasteles, caramelo, caramelos masticables, guirlache y chicle), además de “confitería basada en grasas” tal como chocolate (incluyendo, por ejemplo, chocolate con leche, chocolate negro, chocolate semi-dulce), y coberturas que incluyen, por ejemplo, coberturas de compuestos de chocolate, coberturas de compuestos de pastel, por ejemplo, chocolate blanco, y similares.

Componentes dulces adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, glucosa (dextrosa), fructosa; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, eritritol, xilitol, maltitol y similares; y edulcorantes de alta intensidad tales como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, sacarina, sucralosa y similares; y otros edulcorantes tales como dihidroalconas, glicirrizina, Monellin™, esteviósido, Talin™ y similares.

En otra realización, la composición de confitería puede seleccionarse de composiciones de confitería basadas en grasa, tales como chocolate, que incluye, por ejemplo, chocolate con leche, chocolate negro, chocolate semi-dulce; coberturas que incluyen, por ejemplo, coberturas de compuestos de chocolate, coberturas de compuestos de pastel, por ejemplo, chocolate blanco, y similares. En tales realizaciones, la composición de confitería basada en grasa puede normalmente empezar a fundirse a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C, por ejemplo, aproximadamente 25 a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 34 a aproximadamente 37 °C, o aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C, y comprende un material de baja fusión adecuado. Aquellos expertos en la materia reconocerán que el punto de fusión de la composición puede variar según los índices de grasa sólida de los diversos componentes de grasa. El índice de grasa sólida (IGS) es un procedimiento de caracterización de mezclas de grasa relacionado con la proporción de grasa líquida en la mezcla a diferentes temperaturas. El método 2.141 de la IUPAC “Determinación de la dilatación de grasas” detalla el procedimiento para medir este índice.

En realizaciones en las que la composición de confitería empieza a fundir entre 25-40 °C, materiales de baja fusión adecuados incluyen triglicéridos tales como sustitutos de manteca de cacao láuricos y no láuricos, grasas láuricas (ácidos grasos de cadena más corta) tales como aceites de coco y de semilla de palma, y derivados de los mismos; grasas no láuricas (ácidos grasos de cadena más larga) tales como manteca de cacao, aceite de palma, aceites de soja y de semilla de algodón, y derivados de los mismos; equivalentes de manteca de cacao; mono y diglicéridos; fosfolípidos; y polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol. En una realización, el material de baja fusión es una grasa láurica fraccionada seleccionada de aceite de semilla de palma y aceite de coco.

En realizaciones en las que la composición empieza a fundir entre 40 - 80 °C, materiales de baja fusión adecuados incluyen ceras tales como cera carnauba, cera espermaceti, cera de abeja, cera candelilla, cera Shellac, cera microcristalina y cera de parafina, polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, poli(óxidos de etileno) y derivados, y ésteres de sacarosa.

En otra realización más, la composición de confitería puede ser un fondant. En tales realizaciones, la composición de confitería comprende un hidrato de carbono cristalino del que al menos aproximadamente el 90 % de los cristales tienen un tamaño promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 micrómetros, y normalmente tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15 %, por ejemplo, aproximadamente el 10 a aproximadamente el 12 %.

En una realización preferida, la composición de confitería comprende al menos un componente seleccionado de grasa, vidrio de azúcar amorfo y fondant.

La forma de dosificación de la presente invención puede tener cualquier forma que sea adecuada para el moldeo. Por ejemplo, en una realización, la forma de dosificación puede estar en forma de un cono truncado. En otras realizaciones, la forma de dosificación puede moldearse como un poliedro, tal como un cubo, pirámide, prisma o similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas tales como un cono, cilindro, esfera, toro o similares. Formas a modo de ejemplo que pueden emplearse incluyen las siguientes formas de comprimido formadas a partir de formas de herramientas de compresión descritas por "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., p.7 (McKeesport, Pa.) (incorporado en el presente documento por referencia) (la forma del comprimido se corresponda inversamente con la forma de la herramienta de compresión):

1. Cóncava poco profunda.
2. Cóncava convencional.
3. Cóncava profunda.
4. Cóncava extra profunda.
5. Cóncava de bola modificada.
6. Biseccionada cóncava convencional.
7. Biseccionada doble cóncava convencional.
8. Biseccionada europea cóncava convencional.
9. Biseccionada parcial cóncava convencional.
10. Radio doble.
11. Biselada y cóncava.
12. Plana.
13. De caras planas y borde biselado (F.F.B.E).
14. F.F.B.E. biseccionado.
15. F.F.B.E. doble biseccionado.
16. Anillo.
17. Hoyuelo.
18. Elipse.
19. Óvalo.
20. Cápsula.
21. Rectángulo.
22. Cuadrado.
23. Triángulo.
24. Hexágono.
25. Pentágono.
26. Octágono.
27. Diamante.
28. Punta de flecha.
29. Bala.
30. Barril.
31. Media luna.
32. Escudo.
33. Corazón.
34. Almendra.
35. Plato de casa/doméstico.
36. Paralelogramo.
37. Trapezoide.
38. Cifra 8/mancuerna.
39. Pajarita.
40. Triángulo irregular.

La superficie de la forma de dosificación puede ser sustancialmente lisa, es decir, puede tener indentaciones o protuberancias al nivel microscópico del orden de menos de aproximadamente 20 micrómetros de ancho, profundidad o altura. Alternativamente, la superficie de la forma de dosificación puede extruirse, es decir, tener indentaciones o protuberancias superiores a aproximadamente 20 micrómetros, por ejemplo, superiores a aproximadamente 50 micrómetros, o superiores a aproximadamente 100 micrómetros, por ejemplo, superiores a aproximadamente 1000 micrómetros de ancho, profundidad o altura. Las indentaciones o protuberancias pueden

tener hasta aproximadamente 30.000 micrómetros, por ejemplo, hasta aproximadamente 2.000 micrómetros de ancho, profundidad o altura. En realizaciones en las que la superficie de la forma de dosificación se extruye, la superficie externa de la forma de dosificación puede contener un diseño grabado en relieve (elevado) o grabado bajo relieve (hendido). Por ejemplo, la superficie externa del núcleo puede contener indentaciones, grabados, letras, símbolos o un patrón tal como un gráfico o logo.

La forma de dosificación tiene al menos una cara, y la desviación estándar relativa del peso de 30 formas de dosificación individuales que se han producido inyectando al menos un principio activo y un componente de vidrio de azúcar amorfo en una cámara de moldeo y moldeando en una forma deseada usando un procedimiento de moldeo por fijación térmica y/o un procedimiento de moldeo en ciclos térmicos es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %. Como se usa en el presente documento, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación puede determinarse del siguiente modo: Los pesos de 30 formas de dosificación individuales se determinan al 0,1 miligramo más próximo usando una balanza analítica. De los 30 pesos de piezas individuales para cada muestra se calculan una media, desviación estándar de la muestra y la desviación estándar relativa (% de DER), como se exponen en el Ejemplo 5 en el presente documento. La desviación estándar relativa es la desviación estándar expresada como un porcentaje de la media, como es muy conocido en la técnica.

La forma de dosificación tiene al menos una cara, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se define en el presente documento es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %, la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre y comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación tiene al menos una cara, y la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se define en el presente documento es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %, y todas las caras de la forma de dosificación tienen un brillo superficial de aproximadamente 200-300 unidades de brillo. Como se usa en el presente documento, "brillo superficial" significa una medida de la luz reflejada determinada según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 4 en el presente documento.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación tiene más de una cara, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se define en el presente documento es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %, y la diferencia en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 20 unidades de brillo, preferentemente aproximadamente 15 unidades de brillo, más preferentemente aproximadamente 10 unidades de brillo.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación tiene al menos una cara, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se define en el presente documento es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %, y la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

La "transmisión media de la luz polarizada" como se usa en el presente documento se mide según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 6 en el presente documento. En resumen, el sistema para medir la transmisión media de la luz polarizada consiste en una fuente de luz, seguido de un primer filtro polarizador, seguido de la muestra, seguido de un segundo filtro polarizador, seguido de un detector, tal como, por ejemplo, una cámara digital.

El "ángulo de transmisión máxima" como se usa en el presente documento es la posición relativa de los polarizadores que permite que pase la máxima cantidad de luz a través de la muestra. Se ha encontrado que esto es de un ángulo de aproximadamente cero grados entre el primer y el segundo polarizadores.

El "ángulo de extinción máxima" como se usa en el presente documento es la posición relativa de los polarizadores que permite que pase la mínima cantidad de luz a través de una muestra. Se ha encontrado que esto es un ángulo entre el primer y el segundo polarizadores de aproximadamente 90 grados, más o menos aproximadamente 20 grados. El ángulo de extinción máxima variará con la composición de la muestra debido a que diferentes composiciones que contienen azúcar giran el plano de la luz polarizada cantidades variables, siendo el promedio aproximadamente menos 15 grados para una disolución al 100 % de glucosa que se corresponde con un ángulo de extinción máxima de aproximadamente 75 grados entre el primer y el segundo polarizadores.

La transmisión de la luz polarizada se mide representando la intensidad de la luz transmitida a través de los valores de la escala de grises de la imagen detectada. La transmisión media de la luz polarizada se define como el valor de la escala de grises en el punto medio del área de la intensidad de transmisión pico. La diferencia entre la transmisión media de la luz polarizada al ángulo de transmisión máxima y la transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima se denomina en el presente documento el "índice de homogeneidad relativa". Una muestra que está libre de líneas de tensión y burbujas de aire tendrá un alto índice de homogeneidad relativa, mientras que una muestra que contiene líneas de tensión y burbujas de aire tendrá un bajo índice de homogeneidad relativa.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación tiene al menos una cara, la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se describe en el presente documento es inferior al 1 %, preferentemente inferior al 0,5 %, la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima, y la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada entre aproximadamente 0 y 40 unidades de la escala de grises al ángulo de extinción máxima.

También se describen formas de dosificación que tiene al menos una cara, que no tienen una superficie de forma libre y que tienen una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación tiene al menos una cara, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima, y la desviación estándar relativa del peso de la forma de dosificación como se define en el presente documento es inferior al 1,0 %, preferentemente inferior al 0,5 %, más preferentemente inferior al 0,5 %.

En otra realización, la forma de dosificación tiene al menos una cara, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima, y la composición de confitería no contiene una composición basada en gelatina o basada en gel.

En otra realización, la forma de dosificación tiene al menos una cara, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima y la composición de confitería comprende un componente de vidrio de azúcar amorfo.

En otra realización, la forma de dosificación tiene dos o más caras, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima y todas las caras de la forma de dosificación tienen un brillo superficial de aproximadamente 200-300 unidades de brillo.

En otra realización, la forma de dosificación tiene dos o más caras, no tiene una superficie de forma libre y tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima, y la diferencia en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a aproximadamente 20 unidades de brillo, preferentemente aproximadamente 15 unidades de brillo, lo más preferentemente aproximadamente 10 unidades de brillo.

La forma de dosificación comprende una composición de confitería que es un vidrio de azúcar amorfo. En tales realizaciones la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada al ángulo de extinción máxima que no es superior a la transmisión media de la luz polarizada de la forma de dosificación al ángulo de transmisión máxima.

En otra realización, la forma de dosificación de la presente invención es un objeto unitario, es decir, un artículo sin dividir individual o producto similar a, por ejemplo, un caramelo duro.

En otra realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención no contiene ninguna zona de contacto sobre su superficie.

En otras realizaciones, la forma de dosificación de la presente invención está sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de 0,5 a 5,0 micrómetros. Por "sustancialmente libre" se indica que la forma de dosificación tiene un volumen de poros inferior a aproximadamente 0,02 cc/g, preferentemente inferior a aproximadamente 0,01 cc/g, más preferentemente inferior a aproximadamente 0,005 cc/g, en el intervalo de diámetros de poro de 0,5 a 5,0 micrómetros. Materiales comprimidos típicos tienen volúmenes de poros superiores a aproximadamente 0,02 cc/g en este intervalo de diámetros de poro.

Las mediciones de los volúmenes de poros pueden obtenerse usando un porosímetro de intrusión de mercurio Quantachrome Instruments PoreMaster 60 y programa de software informático asociado conocido como "Porowin". El procedimiento se documenta en el Manual de operación de Quantachrome Instruments PoreMaster. PoreMaster determina tanto el volumen de poros como el diámetro de poro de un sólido o polvo por intrusión forzada de un líquido no humectante (mercurio), que implica evacuación de la muestra en una celda de muestra (penetrómetro), llenado de la célula con mercurio para rodear la muestra con mercurio, aplicación de presión a la celda de muestra por: (i) aire comprimido (hasta 50 psi (0,34 MPa) máximo); y (ii) un generador de presión (de aceite) hidráulico (hasta 60000 psi (413,69 MPa) máximo). El volumen de intrusión se mide por un cambio en la capacitancia a medida que el mercurio se mueve desde fuera de la muestra a dentro de sus poros bajo la presión aplicada. El diámetro del tamaño de poro (d) correspondiente al que tiene lugar la intrusión se calcula directamente a partir de la llamada "ecuación de

Washburn": $d = -(4\gamma(\cos\theta))/P$ en la que γ es la tensión superficial del mercurio líquido, θ es el ángulo de contacto entre el mercurio y la superficie de la muestra y P es la presión aplicada.

Equipo usado para las mediciones del volumen de poros:

1. Quantachrome Instruments PoreMaster 60.
2. Balanza analítica que puede pesar hasta 0,0001 g.
3. Desecador.

Reactivos usados para las mediciones:

1. Nitrógeno de alta pureza.
2. Mercurio triplemente destilado.
3. Fluido de alta presión (Dila AX, disponible de Shell Chemical Co.).
4. Nitrógeno líquido (para la trampa fría de vapor de Hg).
5. Isopropanol o metanol para limpiar las celdas de muestra.
6. Detergente líquido para limpiar las celdas.

Procedimiento:

Las muestras permanecen en envases sellados o tal y como se recibieron en el desecador hasta el análisis. Se conecta la bomba de vacío, la trampa fría de vapor de Hg se llena con nitrógeno líquido, se regula el suministro de gas comprimido a 55 psi (0,38 MPa) y se enciende el instrumento y se deja un tiempo de calentamiento de al menos 30 minutos. La celda del penetrómetro vacía se ensambla como se describe en el manual del instrumento y se registra su peso. La célula se instala en la estación de baja presión y se selecciona "evacuación y llenado solo" del menú del análisis y se emplean los siguientes parámetros:

Tiempo de evacuación fina: 1 min
Tasa de evacuación fina: 10
Tiempo de evacuación gruesa: 5 min

Entonces, la celda (llena de mercurio) se saca y se pesa. La celda se vacía entonces en el depósito de mercurio y dos comprimidos de cada muestra se colocan en la célula y la celda se reensambla. Entonces se registran el peso de la celda y la muestra. La célula se instala entonces en la estación de baja presión, se selecciona la opción de presión baja del menú y se fijan los siguientes parámetros:

Modo: Baja presión
Tasa de evacuación fina: 10
Evacuación fina hasta: 200 μ de Hg
Tiempo de evacuación gruesa: 10 min
Presión de llenado: Contacto +0,1
Presión máxima: 50
Dirección: Intrusión y extrusión
Repetición: 0
Ángulo de contacto del mercurio: 140
Tensión superficial del mercurio: 480

Entonces empieza la adquisición de datos. La representación de la presión frente a la intrusión de volumen acumulado se muestra en la pantalla. Después de completarse el análisis de baja presión, la celda se saca de la estación de baja presión y se vuelve a pesar. El espacio por encima del mercurio se llena con aceite hidráulico y la celda se ensambla y se instala en la cavidad de alta presión. Se usan los siguientes parámetros:

Modo: Tasa fija
Velocidad del motor: 5
Presión inicial: 20
Presión final: 60.000
Dirección: Intrusión y extrusión
Repetición: 0
Longitud de llenado del aceite: 5
Ángulo de contacto del mercurio: 140
Tensión superficial del mercurio: 480

Entonces empieza la adquisición de datos y la representación la gráfica de presión frente a volumen de intrusión se muestra en la pantalla. Después de completarse la ejecución de alta presión se juntan los archivos de datos de baja y alta presión de la misma muestra.

Las diferencias entre la técnica anterior y la presente invención se entenderán adicionalmente con referencia a las Figuras 1A y 1B. En la Figura 1A, la composición 1 es una composición de caramelo duro Halls comercialmente disponible de Warner-Lambert Co., Morris Plains, NJ, y la composición 2 es la forma de dosificación según la invención en la que la composición de confitería es vidrio de azúcar amorfo. Como se muestra en la Fig. 1A, cuando se ve bajo luz polarizada normal, no hay diferencias distintivas entre las composiciones 1 y 2. Sin embargo, como se muestra en la Fig. 1B, cuando se ve bajo luz polarizada a filtración a 90° con respecto a la luz incidente, la composición 1 presenta birrefringencia (es decir, luz refractada) debido a la tensión residual en la porción de cristal de la composición, mientras que la composición 2 aparece ventajosamente uniforme sin tensión residual.

La forma de dosificación de la presente invención se produce por moldeo, específicamente moldeo por inyección. La forma de dosificación de la invención se produce por un procedimiento de moldeo por fijación térmica y/o un procedimiento de moldeo en ciclos térmicos. Se prefiere que la forma de dosificación se prepare usando el procedimiento de moldeo por fijación térmica y aparato descritos en la solicitud de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº de serie 09/966.450, páginas 57-63, o el procedimiento de moldeo en ciclos térmicos y aparato descritos en la solicitud de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº de serie 09/966.497, páginas 27-51.

En el procedimiento de moldeo por fijación térmica, un material de partida que comprende los componentes para la forma de dosificación se inyecta en una cámara de moldeo y se moldea en la forma deseada. El material de partida comprende preferentemente, además del principio activo y la composición de confitería, un material de fijación térmica a una temperatura por encima del punto de fusión del material de fijación térmica, pero por debajo de la temperatura de descomposición del principio activo. El material de partida se enfría y solidifica en la cámara de moldeo en una pella moldeada (es decir, que tiene la forma del molde).

Según este procedimiento, el material de partida debe estar en forma fluida. Por ejemplo, puede comprender partículas sólidas suspensas en una matriz fundida, por ejemplo, una matriz de polímero. El material de partida puede estar completamente fundido o en forma de una pasta. El material de partida puede comprender un principio activo disuelto en un material fundido. Alternativamente, el material de partida puede prepararse disolviendo un sólido en un disolvente, y el disolvente luego se evapora del material de partida después de haberse moldeado.

El material de fijación térmica puede ser cualquier material comestible que sea fluido a una temperatura entre aproximadamente 37 y aproximadamente 250 °C, y que sea un sólido o semisólido a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 35 °C. En ciertas realizaciones, el material de fijación térmica también puede comprender toda o una porción de la composición de confitería, ya que algunos de los mismos materiales son útiles para ambos. Materiales de fijación térmica preferidos incluyen polímeros solubles en agua tales como polialquilenglicoles, poli(óxidos de etileno) y derivados, y ésteres de sacarosa; grasas tales como manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de semilla de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol y aceite de soja; ácidos grasos libres y sus sales; mono-, di- y triglicéridos, fosfolípidos, ceras tales como cera carnauba, cera espermaceti, cera de abeja, cera candelilla, cera Shellac, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasa tales como chocolate; azúcar en forma de un cristal amorfo, azúcar en una disolución supersaturada; disoluciones de polímero de baja humedad tales como mezclas de gelatina y otros hidrocoloides a contenidos de agua de hasta aproximadamente el 30 % tales como aquellos usados para preparar formas de golosina de "gominola". En una realización particularmente preferida, el material de fijación térmica es una mezcla de grasas y mono- y diglicéridos.

En el procedimiento de moldeo en ciclos térmicos y el aparato de la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 09/966.497 se emplea un módulo de moldeo en ciclos térmicos que tiene la configuración general mostrada en la Figura 3. El módulo 200 de moldeo en ciclos térmicos comprende un rotor 202 alrededor del cual está dispuesta una pluralidad de unidades 204 de molde. El módulo de moldeo en ciclos térmicos incluye un depósito 206 (véase la Figura 4) para contener material fluido para hacer el núcleo. Además, el módulo de moldeo en ciclos térmicos está provisto de un sistema de control de la temperatura para calentar y enfriar rápidamente las unidades de molde. Las Figuras 55 y 56 de la solicitud 497 representan el sistema 600 de control de la temperatura.

En esta realización, las unidades de molde comprenden preferentemente montajes 212 de molde central y montajes 214 de molde superior como se muestra en la Figura 26C de la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 09/966.497, que encajan para formar cavidades de molde que tienen la forma deseada de la forma de dosificación. A medida que el rotor 202 gira, los montajes de molde central opuesto y superior se cierran. El material fluido que comprende los componentes de la forma de dosificación, que se calienta a un estado fluido en el depósito 206, se inyecta en las cavidades de molde resultantes. Entonces se disminuye la temperatura del material fluido, endureciendo el material fluido en formas de dosificación. Los montajes de molde se abren y se expulsan las formas de dosificación.

La Fig. 2A es una fotografía de un molde de pastilla para chupar de caramelo de dos piezas que puede usarse para preparar la forma de dosificación de la presente invención. El molde en la Figura 2A es un molde de aluminio de 2 piezas constituido por la primera pieza 2 del molde y la segunda pieza 4 del molde. Las piezas 2 y 4 del molde tienen porciones 6 y 8 de cavidad respectivas que forman una cavidad que se ha pulido a un acabado de espejo. Las piezas 2 y 4 del molde también tienen porciones 12 y 14 de puerto de inyección respectivas que definen un puerto

de inyección para inyectar material fluido en el molde, además de porciones 16 y 18 de puerto de ventilación para aire de ventilación. La Fig. 2B es una fotografía del molde representado en la Fig. 2A junto con una forma 10 de dosificación de pastilla para chupar que se ha sacado del molde.

5 La presente invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Forma de dosificación de caramelo duro moldeado

Se preparó un lote de pastillas para chupar de caramelo duro moldeado del siguiente modo:

10

Formulación de precocinado del caramelo duro:

Los siguientes componentes se usaron para preparar la formulación:

15

Ingrediente	%	mg/tab	gms/lote
Sirope de maíz (42 DE)	45.35	170.06	498.85
Azúcar (granular seco)	45.35	170.06	498.85
Agua purificada USP	9.05	33.93	99.60
20 FD&C Rojo #40	0.05	0.20	0.50
Sabor	0.20	0.75	0.20
TOTAL	100.00	375.00	1100.00

25

El jarabe de maíz se pesó en una olla de 2 cuartos de galón (0,94 l) antiadherente tarada. Entonces se añadió agua purificada a la misma olla y la mezcla se calentó con calentamiento lento con agitación hasta que fue homogénea. Al jarabe de maíz diluido se añadió azúcar granulada seca y se agitó para formar una suspensión húmeda.

Etapas de cocinado:

30

La mezcla de azúcar, agua, jarabe de maíz se calentó rápidamente en una cocina de gas con calor alto con agitación suave hasta que la mezcla apareció clara y empezó a hervir. El calentamiento continuó hasta que la mezcla alcanzó una temperatura de 120 °C, momento en el que el calor se redujo a una llama media. El calentamiento continuó a llama media hasta que se alcanzaron 140 °C, momento en el que el color se añadió al lote y se agitó hasta que se distribuyó uniformemente. Cuando la temperatura alcanzó 145 °C, el lote se retiró del fuego y el aroma se mezcló en el lote. Posteriormente, el lote se dejó enfriar ligeramente sin mezclar de manera que se disiparan las burbujas de aire.

35

Etapas de moldeo:

40

Mientras que se mantenía el lote en un estado fluido por calentamiento ocasional, la base de caramelo fundida se inyectó en un molde de metal de dos piezas mantenidas juntas por tornillos de ajuste (como se muestra en las Fig. 2A y 2B). El molde, construido de aluminio, tenía un puerto de inyección y un puerto de ventilación que permitía la salida del exceso de masa de caramelo del molde. La cavidad de llenado, en la forma de la pastilla para chupar deseada, se pulió para proporcionar una forma de dosificación moldeada que tuviera una superficie brillante suave. El dispositivo de inyección, una jeringuilla de plástico de 10 cc (0,1 l) que tenía una punta para cortar, se usó para transferir base de caramelo del lote cocinado e inyectar la base de caramelo en el puerto de inyección del aparato de moldeo. Una vez lleno, el molde se dejó enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 minutos antes de abrirlo. Tras abrirlo, la forma de dosificación moldeada se sacó y se desprendió cualquier exceso de malla de caramelo duro de los puertos de llenado y ventilación.

50

Ejemplo 2: Forma de dosificación de caramelo duro

Una forma de dosificación según la invención se prepara siguiendo el procedimiento establecido en el Ejemplo 1, excepto que la formación de precocinado del caramelo duro es del siguiente modo:

55

Ingrediente	%	mg/tab	gms/lote
Sirope de maíz (42 DE)	44.99	170.06	498.85
Azúcar (granular seco)	44.99	170.06	498.85
Agua purificada USP	8.98	33.93	99.60
60 FD&C Rojo #40	0.05	0.20	0.50
Sabor	0.20	0.75	0.20
Benizdamina	0.79	3.00	8.80
TOTAL	100.00	378.00	1108.80

65

Aquí, el principio activo, benzidamina, se añade junto con el aroma después de retirar el lote del fuego.

5 Ejemplo 3: Forma de dosificación de pastilla para chupar de mentol de caramelo duro

Un lote a escala comercial de formas de dosificación de mentol de caramelo duro según la invención se prepara usando el moldeo en ciclos térmicos y la formulación expuesta a continuación:

10 Formulación de precocinado del caramelo duro:

Los siguientes componentes, que incluyen mentol como principio activo, se usan para preparar la formulación:

15	Ingrediente	Proveedor	Porcentaje	Mg/tab	Teoría Kg/lote
	Sucrosa (granular seco)	Florida Crystals, FL	46.91	1407.3	234.6
	Sirope de maíz (42 DE)	Archer Daniel Midland, CA	38.44	1153.2	192.2
20	Menhol	A1 Menthol Century Int'l, CA	0.40*	12.0*	2.00*
	Agua purificada		14.0	420.0	70.0
	Sabor		0.20	6.00	1.00
	Color		0.05	1.5	0.25
	TOTAL		100.0	3000	500.0
25	* Incluye un excedente del 17% en el caso de pérdida durante el procesamiento.				

30 Sacarosa, jarabe de maíz y agua de la formulación de precocinado se cocinan a vacío por un procedimiento de lotes. Otros procedimientos adecuados incluyen cocinado a vacío semicontinuo y continuo. Las cocinas a vacío de confitería se fabrican por APV Baker (Peterborough, RU), Kloeckner-Hansel GmbH (Cape Coral, FL) y Hosokawa Ter Braak B.V. (Rotterdam, Los Países Bajos).

35 Se añaden azúcar y agua a la olla de cocinado de jarabe de la cocina a vacío y se calienta a aproximadamente 110 °C para disolver completamente los cristales de azúcar. Posteriormente se añade el jarabe de maíz y la mezcla se cocina a aproximadamente 138 °C y luego se descarga a la olla inferior a vacío (620 mm). En la olla inferior se añaden color, aroma y mentol y se mezclan en el lote.

40 Mientras que todavía está fluido, el lote de caramelo duro cocinado se transfiere a tanques de suministro o depósitos calentados, tales como aquellos mostrados como 206 en la Figura 4 de la solicitud de EE.UU. en tramitación junto con la presente n° de serie 09/966.497. El lote de caramelo duro cocinado se mantiene dentro de los depósitos a aproximadamente 120 °C sin agitación. Los depósitos 206 se cubren y se presurizan a aproximadamente 150 psi (1.03 MPa) o presión suficiente para permitir que la masa de caramelo duro fluida pase a un módulo de moldeo en ciclos térmicos del siguiente modo.

45 Las formas de dosificación se preparan entonces en un módulo de moldeo en ciclos térmicos, teniendo el módulo de moldeo en ciclos térmicos la configuración específica mostrada en la Figura 26A de la solicitud de EE.UU. en tramitación junto con la presente n° de serie 09/966.497. El módulo de moldeo en ciclos térmicos comprende montajes 212 de molde central y montajes 214 de molde superior como se muestra en la Figura 26C, que encajan para formar cavidades del molde que tienen la forma de un caramelo duro. A medida que el rotor 202 gira, los montajes de molde central opuesto y superior se cierran. El lote de caramelo duro cocinado fluido se inyecta en las cavidades del molde resultantes.

50 Los montajes de molde se someten a ciclos térmicos entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 90 °C y reciben el material del lote de caramelo duro cocinado caliente cuando su ciclo está en el intervalo de alta temperatura. A medida que el material caliente llena la cavidad del molde, la temperatura del molde se somete al ciclo de intervalo de temperatura baja (es decir, 60 - 90 °C) y enfría el material a una temperatura a la que es suficientemente sólido que ya no fluye bajo su propio peso. Una vez endurecido (es decir, durante 1-60 segundos), los montajes del molde se abren y la forma de dosificación moldeada es expulsada del módulo de moldeo del ciclo térmico y se transporta por una bandeja para enfriarla y endurecerse completamente.

60 Una vez enfriado a temperatura ambiente (22 °C), un lote de formas de dosificación de pastilla para chupar de caramelo duro moldeado está listo para ser transferido a granel a una línea de envasado.

65 Ejemplo 4: Comparaciones de brillo superficial

Las pastillas para chupar moldeadas comercialmente disponibles se probaron para brillo superficial usando un

instrumento disponible de TriCor Systems Inc. (Elgin, IL) bajo la marca registrada "TRICOR MODEL 805A/806H SURFACE ANALYSIS SYSTEM" y generalmente según el procedimiento descrito en "TriCor Systems WGLOSS 3.4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference Manual" (1996), que se incorpora por referencia en el presente documento, excepto como se ha modificado más adelante.

Este instrumento utilizó un detector de cámara de CCD, empleó una fuente de luz difusa plana, comparó muestras de comprimidos con un patrón de referencia y determinó valores de brillo promedio a un ángulo de incidencia de 60 grados. Durante su operación, el instrumento generó una imagen en la escala de grises, en la que la aparición de píxeles más brillantes indicó la presencia de más brillo en esa localización dada.

El instrumento también incorporó software que utilizó un procedimiento de agrupamiento para cuantificar el brillo, es decir, píxeles con brillo similar se agruparon juntos para fines de promedio.

El parámetro de "porcentaje de escala completa" o "porcentaje ideal" (también denominado el parámetro de "porcentaje del grupo de muestras") se especificó por el usuario para designar la porción de los píxeles más brillantes por encima del umbral que se considerará como un grupo y se promedian dentro de ese grupo. Como se usa en el presente documento, "umbral" se define como el valor de brillo máximo que no se incluirá en el cálculo del valor de brillo promedio. Así, el fondo, o las áreas de no brillo de una muestra, se excluyeron de los cálculos del valor de brillo promedio. El procedimiento desvelado en K. Fegley y C. Vesey, "The Effect of Tablet Shape on the Perception of High Gloss Film Coating Systems", que está disponible en www.colorcon.com a partir del 18 de marzo de 2002 e incorporado por referencia en el presente documento, se usó para minimizar los efectos resultantes de diferentes formas de forma de dosificación, y para informar de una métrica que era comparable en toda la industria (el parámetro de 50 % del grupo de muestra se seleccionó como el parámetro que mejor se aproximaba a datos análogos de las medidas de rugosidad superficial del comprimido)

Después de calibrar inicialmente el instrumento usando una placa de referencia de calibración (190-228; patrón de 294 grados; sin máscara, rotación 0, profundidad 0), entonces se creó una medición del brillo superficial estándar usando comprimidos oblongos recubiertos de gel disponibles de McNEIL-PPC, Inc. bajo la marca registrada "EXTRA STRENGTH TYLENOL GELCAPS". Entonces se determinó el valor de brillo promedio para una muestra de 112 de tales comprimidos oblongos recubiertos de gel, mientras que se empleó la máscara panorámica de 25 mm (190-280), y se configuraba el instrumento a los siguientes parámetros:

Rotación: 0
 Profundidad: 0,25 pulgadas (0,6 cm)
 Umbral de brillo: 95
 % de escala completa (% del ideal): 50 %
 Índice de refracción: 1,57

Se determinó que el valor de brillo superficial promedio para el patrón de referencia era 269.

Entonces, cada cara de cada pastilla para chupar moldeada de muestra se probó independientemente según el mismo procedimiento. Para las muestras depositadas, la cara "libre de forma" se designó la "Cara 1". La cara opuesta se designó la "Cara 2". Un área de 31 por 31 píxeles (correspondiente a un área sobre la muestra de aproximadamente 3,1 mm x 3,1 mm, o 9,61 milímetros cuadrados) se eligió para minimizar la contribución de las burbujas de aire. Pastillas para chupar HALLS PLUS disponibles de Warner-Lambert Company, Morris Plains, NJ, se seleccionaron a modo de ejemplo de pastillas para chupar fabricadas por un procedimiento de Uniplast convencional (muestra A). Pastillas para chupar para el dolor de garganta Cepacol®, disponibles de J.B. Williams Co., Glen Rock, NJ, y JOLLY RANCHER HARD CANDY disponibles de Hershey Foods Corp, Hershey, PA, se seleccionaron a modo de ejemplo de pastillas para chupar fabricadas por procedimientos de deposición convencionales (muestras B y C, respectivamente). Las pastillas para chupar moldeadas por inyección preparadas según el procedimiento del Ejemplo 1 se designaron muestra D. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Muestra	Método de manufacturación	Brillo – Cara 1	Brillo – Cara 2	Brillo – Diferencia (unidades de brillo)
A (Halls Plus®)	Uniplast™ perforar moldeado	225	210	15
B (Cepacol®)	Depositado	282	261	21
C (Jolly Rancher®)	Depositado	296	256	40
D (Ejemplo 1)	Inyección moldeado	291	297	6

Los resultados indican que las formas de dosificación tipo pastilla para chupar según la invención tienen una pequeña diferencia en el brillo superficial entre las dos caras. A diferencia, las pastillas para chupar comercialmente disponibles moldeadas por deposición tuvieron brillos superficiales sobre sus caras libres de forma al menos aproximadamente 21 unidades de brillo superiores al brillo superficial sobre sus caras moldeadas. Las pastillas para chupar preparadas por el procedimiento de punzones de Uniplast también mostraron menos diferencia en el brillo superficial entre sus 2 caras principales que aquellas preparadas por deposición.

Producto	Proveedor	Peso medio por pieza (g)	Desviación estándar en peso de la pieza (g)	Desviación relativa estándar en peso de la pieza (%)
Jolly Rancher® Hard Candy	Hershey Foods Corp, Hershey, PA	5.9108	0.1972	3.34
Tootsie Roll®	Tootsie Roll Industries, Inc, Chicago, IL	6.5572	0.1248	1.90
Hershey®'s Kisses®	Hershey Foods Corp, Hershey, PA	4.6323	0.1523	3.29
Halls® Cough Suppressant Drops	Warner-Lambert Company, Morris Plains, NJ	3.7859	0.0652	1.72
Werther®'s Original Hard Candy	Storck USA L.P., Chicago, IL	5.1829	0.1294	2.50
Kraft® Caramels	Nabisco Inc., East Hanover NJ	7.9660	0.3844	4.83

Ejemplo 5: Variación de peso de productos comparativos

La variación de peso en las piezas de diversas formas de confitería comercialmente disponibles, representativas de procedimientos de procesamiento de confitería convencionales, se midió por el siguiente procedimiento. El peso de 30 piezas individuales de cada forma se determinó al 0,1 miligramo más próximo usando una balanza analítica. De los 30 pesos de piezas individuales para cada muestra se calcularon una media, desviación estándar de la muestra y la desviación estándar relativa (% de DER). Obsérvese que la desviación estándar relativa es la desviación estándar expresada como un porcentaje de la media, como se conoce en la técnica.

Ejemplo 6: Visualización y cuantificación de la tensión en el vidrio de caramelo duro

Muestras de vidrio de caramelo duro se visualizaron y se fotografiaron bajo luz polarizada plana para cuantificar la tensión relativa en el vidrio del caramelo. La muestra A fue una pastilla para chupar Halls Plus® comercialmente disponible de Warner-Lambert Co., Morris Plains, NJ. La muestra B fue una pastilla para chupar moldeada por inyección preparada según el Ejemplo 1 en el presente documento. La muestra C fue una pastilla para chupar Chloraseptic comercialmente disponible de Prestige Brands International, Inc., Bonita Springs, FL. Las muestras A y C son a modo de ejemplo de productos de vidrio de caramelo duro moldeado por punzones Uniplus™. Normalmente, el caramelo duro moldeado por inyección y depositado no muestra tensión intrínseca mientras que el caramelo duro moldeado por punzones o por rodillo retiene tensión residual que es visible cuando se ve bajo un visor de tensión. El equipo usado fue el siguiente:

- 1) Cámara – Microscopio digital portátil de Scalar DG-1 dotado de la lente 1X con un adaptador de montaje C.
- 2) Visor de tensión – El visor de tensión usado se fabricó usando:
 - Caja de luz portátil que contiene una lámpara fluorescente de 8 vatios (Apollo - modelo LB101, Ronkonkoma, NY 11779).
 - Dos trozos de 5" x 3" de filtros polarizantes lineales. Disponibles de 3M Company, por ejemplo, HN32 – polarizador lineal neutro u otro adecuado para el análisis de tensión.

Como se representa en las Figs. 3A y 3B, un primer filtro 300 se aseguró al centro de una caja 302 de luz con cinta de celofán y un segundo filtro 304 se sujetó con la mano, paralelo por encima del primer filtro 302. Las muestras (306 y 308) que se analizaron se colocaron sobre la parte superior del primer filtro 300, pero por debajo del segundo filtro 304. La transmisión de la luz se reguló girando el segundo filtro 304 mientras que se mantenía su posición en paralelo por encima del primer filtro 300, como se muestra en la Fig. 3B.

Alternativamente, los visores de tensión están comercialmente disponibles de: Strainoptic Technologies, Inc., 108 W. Montgomery Ave., North Wales, PA 19454, o de Sharples Stress Engineers, LTD, Unit 29 Old Mill Industrial Estate, School Lane, PRS 6SY Lancashire, UK.

Las fotografías de las muestras se registraron usando una cámara digital. Las fotografías se tomaron mediante el segundo filtro a tanto el máximo ángulo de transmisión de la luz como el mínimo ángulo de transmisión de la luz (extinción máxima) con respecto a la imagen de la muestra (no el filtro).

Las Figuras 4A y 4B representan imágenes fotográficas típicas para un caramelo duro moldeado por punzones (muestra A) y un caramelo duro moldeado por inyección o depositado (muestra B) cuando se observa se describe a la máxima y mínima transmisión de la luz a través de un par de filtros polarizantes.

Posteriormente, el software de análisis de imágenes (Sigma Scan Pro 5 disponible de SPSS, Inc.) se usó para caracterizar cuantitativamente la tensión observada en el vidrio del caramelo duro. Áreas equivalentes de las imágenes de color (libres de defectos de burbujas o grietas) se convirtieron en la escala de grises y se mostraron como un histograma de elementos de píxeles que oscila en valor de 0 (negro) a 255 (blanco). Para fines de resolución, la iluminación de la muestra y la exposición de la imagen digital se ajustan para maximizar la separación pico entre los estados de transmisión y extinción.

Como se observa en las Figuras 5 y 6, una imagen convertida aparece como una distribución similar a pico de los píxeles de la escala de grises. Además, el pico máximo para una muestra dada se diferencia cuando los filtros de polarización están en transmisión de la luz máxima (0°) frente a extinción de la luz máxima ($\sim 90^\circ$). Las muestras de caramelo duro moldeadas por rodillos de caída o por punzones, tales como la pastilla para chupar Chloraceptic® (muestra C) representada en la Figura 5, brillan a medida que la polarización alcanza el punto de extinción máxima y sus picos de la escala de grises se desplazan a mayores valores. En cambio, en el caso de muestras de caramelo duro moldeadas por inyección y depositadas, sus imágenes se oscurecen y sus picos de la escala de grises se desplazan a valores más pequeños a medida que la luz polarizada alcanza altos niveles de extinción.

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación moldeada obtenible inyectando al menos un principio activo y un componente de vidrio de azúcar amorfo en una cámara de moldeo y moldeando en una forma deseada usando un procedimiento de moldeo por fijación térmica y/o un procedimiento de moldeo en ciclos térmicos en la que la desviación estándar relativa del peso de 30 formas de dosificación individuales producidas es inferior al 1 %, la forma de dosificación tiene al menos una cara y la forma de dosificación no tiene una superficie de forma libre.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación tiene dos o más caras, y la diferencia en el brillo superficial entre cualesquiera dos caras no es superior a 10 unidades de brillo, en la que el brillo superficial se mide según el procedimiento descrito en "Tricot Systems WGLOSS 4.3 Model 80SA/806H Surface Analysis System Reference Manual (1996)" empleando la máscara panorámica de 25 mm (190-280) a un ángulo de incidencia de 60° y configurando el instrumento a los parámetros: rotación 0, profundidad 0,25 pulgadas (0,6 cm), umbral de brillo 95, % de escala completa 50 % e índice de refracción: 1,57.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación tiene una transmisión media de la luz polarizada entre 0 y 40 unidades de la escala de grises al ángulo de extinción máxima, en la que la transmisión media de la luz polarizada se mide usando una cámara y un visor de tensión que comprende una caja de luz portátil que contiene una lámpara fluorescente de 8 vatios y dos piezas de filtros polarizantes lineales en los que los dos filtros están dispuestos paralelos entre sí y la muestra se dispone sobre la parte superior del primer filtro, pero debajo del segundo.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación es un objeto unitario.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación no contiene ninguna zona de contacto sobre su superficie.
6. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación está sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de 0,5 a 5,0 micrómetros.
7. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el principio activo y el componente de vidrio de azúcar amorfo se moldean usando un procedimiento de moldeo por fijación térmica.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el principio activo y el componente de vidrio de azúcar amorfo se moldean usando un procedimiento de moldeo en ciclos térmicos.

FIG. 1A

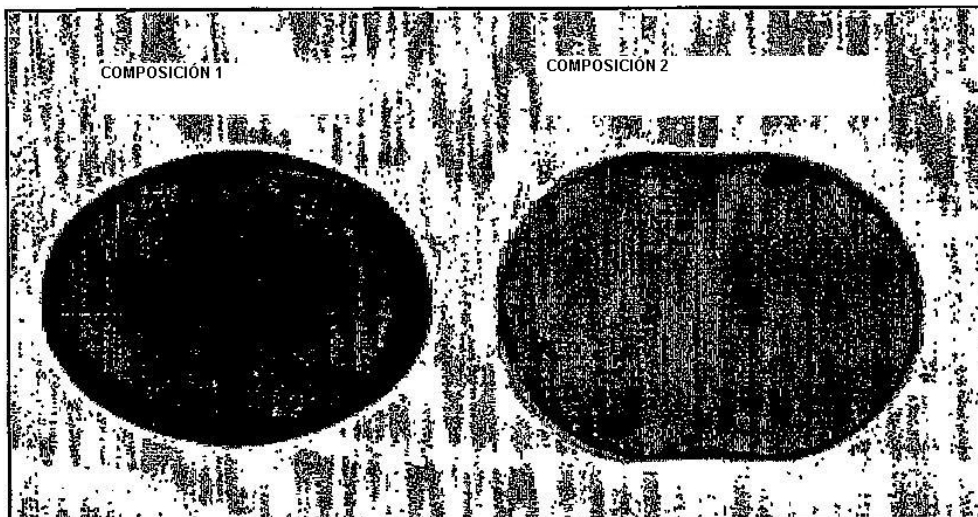


FIG. 1B



FIG. 2B

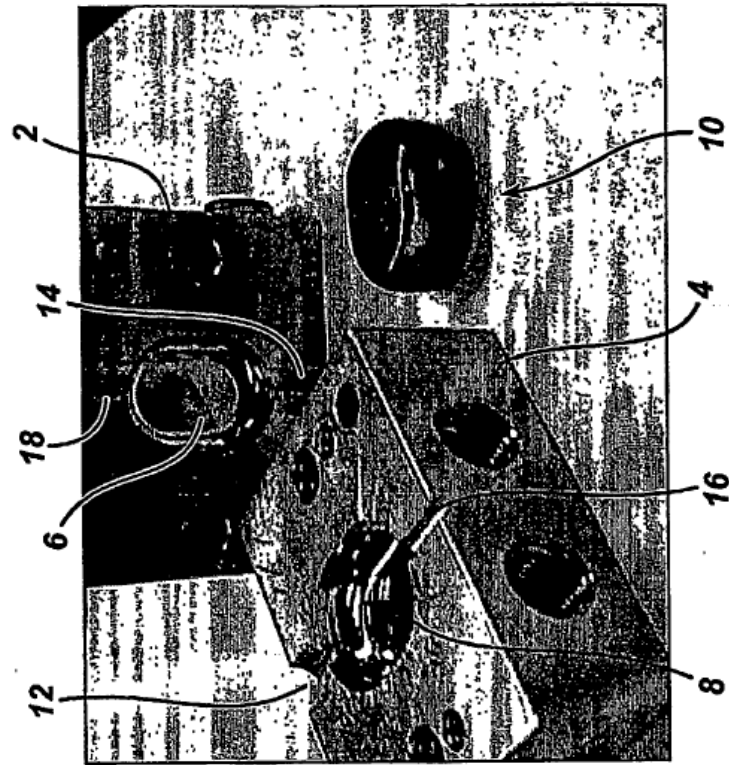


FIG. 2A

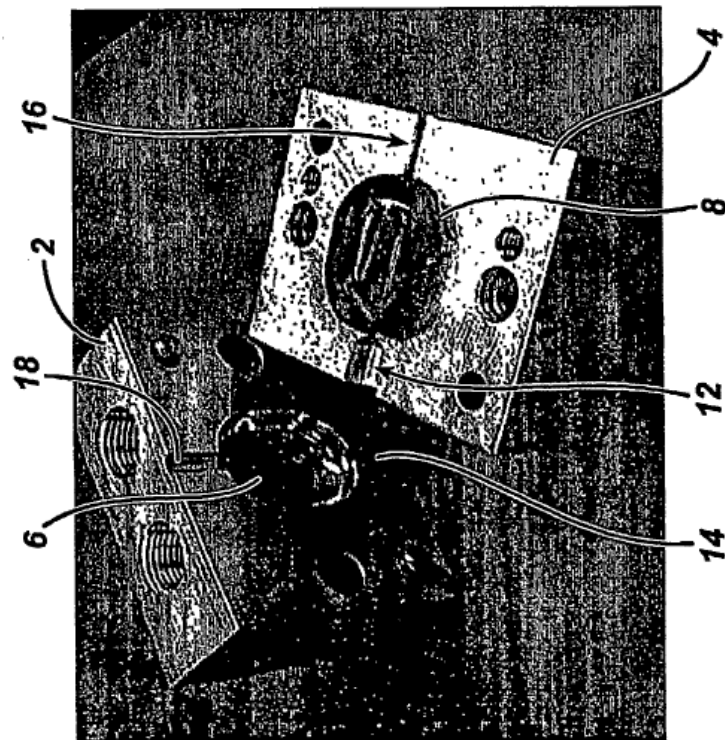


FIG. 3A

TRASMISIÓN DE LUZ MÁXIMA

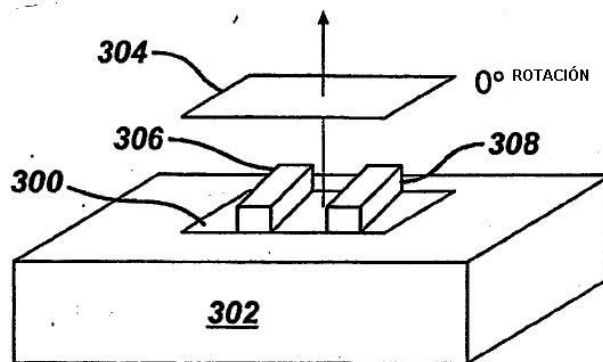


FIG. 3B

EXTINCIÓN DE LUZ MÁXIMA

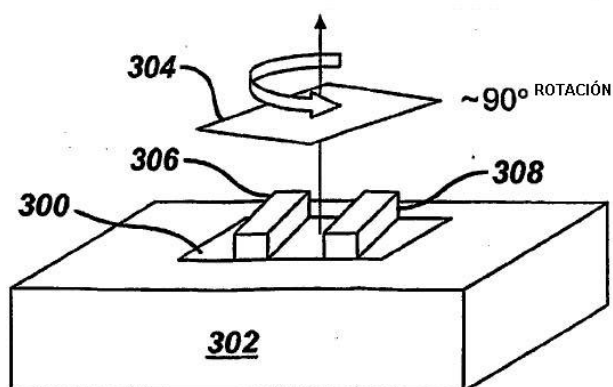
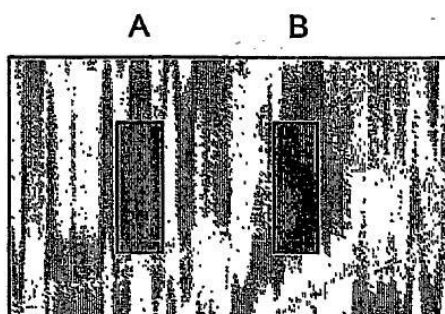
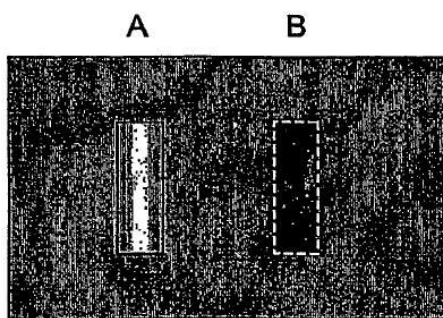


FIG. 4A



TRASMISIÓN DE LUZ MÁXIMA

FIG. 4B



EXTINCIÓN DE LUZ MÁXIMA

FIG. 5

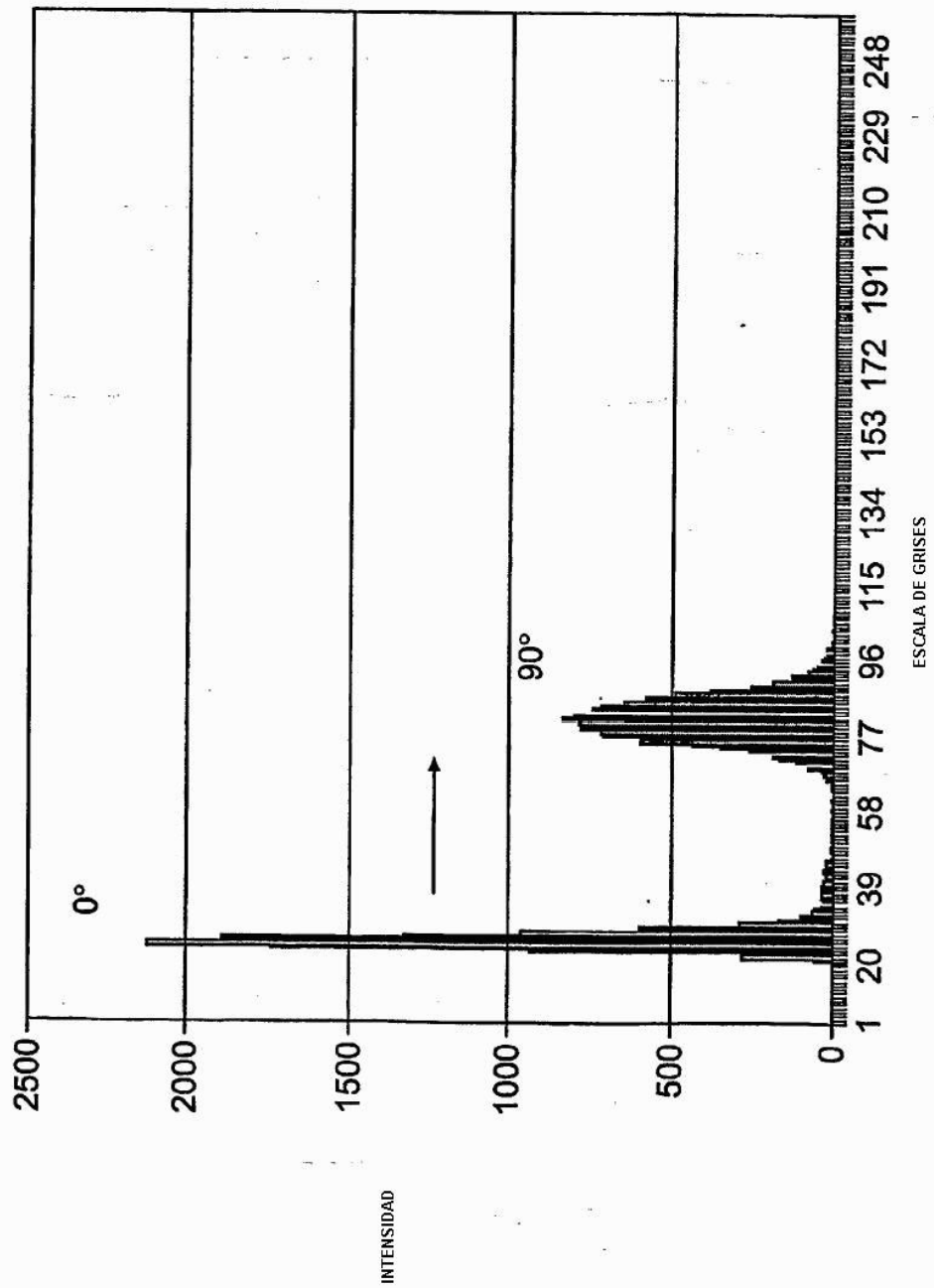


FIG. 6

