



No. 10-125889- -00028-0000

Fecha: 2014-03-19 17:02:16

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 14

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **10.125.889**
Asunto : Solicitud de patente para: **"PREPARACIÓN SÓLIDA DE
DESITENGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS
FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN
CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO
FARMACÉUTICO"**
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud : 11 de octubre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **23157** notificado por fijación en lista el 24 de diciembre de 2013.

2. Mediante oficio No. **23157** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-4 en vista de los documentos D1: "Chemical & Pharmaceutical Bulletin" y D3: EP1813275.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.

3.1.1 Las siguientes modificaciones se realizaron en el capítulo reivindicatorio:

Se modificó la reivindicación 1 para eliminar las frases “al menos un polímero que proporciona una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de 100% - 700%, en donde dicho polímero es...” y “en donde el ingrediente farmacéuticamente activo disuelto de los gránulos finos muestra que la liberación controlada del ingrediente farmacéuticamente activo no es mayor de 10% en 2 h como se expresa mediante el índice de disolución en una solución de pH 1.2, y no es mayor del 5% en 1 h como se expresa mediante el índice de disolución en una solución de pH 6.8”, las cuales son resultados a alcanzar. Es importante resaltar que el Examinador objetó las reivindicaciones 1, 22 y 37 por falta de claridad, sin embargo, la modificación al pliego reivindicatorio presentada junto con el recurso de reposición, limitó la materia a las presentes 4 reivindicaciones. De esta manera, la actual reivindicación 1 de hecho corresponde con la reivindicación 22 a la cual se refiere el Examinador. Teniendo en cuenta la modificación realizada a la reivindicación 1, que se mencionó anteriormente, la presente invención en el nuevo pliego reivindicatorio no está definida por resultados a alcanzar. La objeción de la reivindicación 37 se ve superada por la eliminación de dicha reivindicación como se presentó en el pliego reivindicatorio modificado junto con el recurso de reposición.

Adicionalmente, se modificó a reivindicación 1 para establecer que la película de liberación controlada comprende: copolímero de ácido metacrílico- metil acrilato- metil metacrilato (Eudragit FS30D, al cual nos referiremos a partir de este punto como “FS30D”) y copolímero de ácido metacrílico- etil acrilato (Eudragit L30D55, al cual nos referiremos a partir de este punto como “L30D55”) a una proporción en peso de 85-100:15-0. El soporte

para dicha modificación se encuentra en la página 43, líneas 20 a 24 y Ejemplos de Producción 60, 62 y 65.

De esta manera, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y las anteriores aclaraciones, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, respetuosamente se solicita aceptar este nuevo pliego reivindicatorio para el próximo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 18, de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere al nivel inventivo de la invención se establece que:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora

sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

La preparación sólida de desintegración oral que se reclama actualmente está caracterizada por los gránulos finos A que muestran una liberación controlada de un ingrediente farmacéuticamente activo, en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de la bomba de protones, en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales, en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo, en donde los gránulos finos A tienen una película de liberación controlada, en donde la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo, y la película de liberación controlada comprende copolímero de ácido metacrílico – metil acrilato- metil metacrilato y copolímero de ácido metacrílico- etil acrilato a una proporción en peso de 85-100:15-0, y en donde la capa de recubrimiento intermedia comprende una mezcla de L-HPC, HPMC y D-manitol, en donde la cantidad de la capa de recubrimiento intermedia que se va aplicar es 0.05 parte en peso- 1 parte en peso por 1 parte en peso de los gránulos que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo, y en donde los gránulos finos tienen un tamaño de partícula promedio de 500 µm o menos.

Particularmente, los gránulos finos A están caracterizados porque la película de liberación controlada comprende FS30D y L30D55 a una proporción en peso de 85-100:15-0. Los gránulos finos A tienen una combinación de las capas de recubrimiento que se mencionan arriba. Debido a que la película de liberación controlada comprende FS30D, el gránulo fino A muestra una reducción en el rompimiento de gránulos finos durante la fabricación de tabletas. De esta manera, en la preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos A que comprenden un ingrediente

CAVELIER

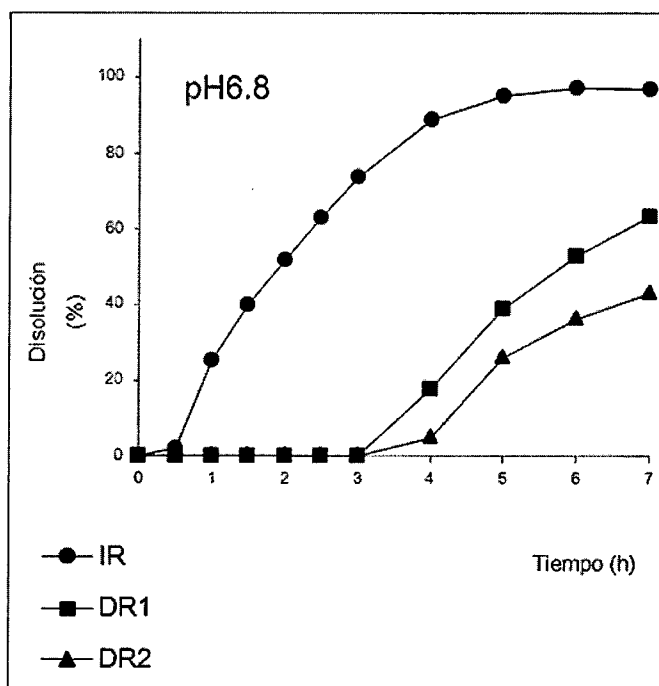
ABOGADOS

activo farmacéutico, particularmente un ingrediente activo farmacéutico que es inestable a ácido, la liberación del ingrediente activo farmacéutico en la presencia de ácido, por ejemplo, en el estómago, se puede controlar para lograr un perfil deseado de elución. Adicionalmente, la variación de perfiles de elución para preparaciones o lotes (variación de elución) también se puede mejorar (Ejemplo Experimental 1 y página 7, línea 31 a página 8, línea 5, de la descripción de la presente solicitud). Ya que el gránulo fino A de la presente invención muestra rotura suprimida de gránulos finos, puede controlar la liberación del ingrediente activo farmacéutico como se desee por un largo tiempo.

Además, la modificación de la reivindicación 1 ha aclarado que la película de liberación controlada comprende FS30D y L30D55 en una relación en peso de 85-100:15-0. La elongación en la ruptura y el perfil de liberación deseados se puede controlar al ajustar una relación de mezcla de FS30D y L30D55 dentro del rango reivindicado.

Los siguientes datos experimentales muestran la relación entre la tasa de disolución de una droga y la relación de mezcla de FS30D y L30D55 contenida en la capa de liberación controlada.

Tiempo (h)	IR	DR1	DR2
0	0	0	0
1	2	0	0
1	25	0	0
2	40	0	0
2	52	0	0
3	63	0	0
3	74	0	0
4	89	18	5
5	95	39	26
6	97	53	36
7	97	64	43



CAVELIER

ABOGADOS

IR (FS30D/L30D55=85/15, 50% recubrimiento)

Ejemplo de producción 42 (capa de droga) +64 (capa intermedia)

+65 (capa de liberación controlada) +66 (capa de recubrimiento de manitol)

DR1 (FS30D/L30D55=95/5, 50% recubrimiento)

Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia)

+60 (capa de liberación controlada) +61 (capa de recubrimiento de manitol)

DR2 (FS30D/L30D55=100/0, 50% coating)

Ejemplo de producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia)

+62 (capa de liberación controlada) +63 (capa de recubrimiento de manitol)

Los datos experimentales han demostrado que la relación más alta de FS30D relativo a L30D55 resulta en la preparación de más liberación retardada. De esta manera, el perfil de liberación se puede controlar al ajustar una proporción de mezcla de FS30D y L30D55 contenida en la película de liberación controlada dentro del rango que se reclama, en donde un contenido de FS30D es mayor que L30D55 para lograr la preparación de liberación retardada.

Consecuentemente, una concentración de tratamiento efectiva se puede mantener por un tiempo prolongado, la frecuencia de administración se puede reducir y se puede realizar un tratamiento efectivo con una dosis pequeña. Adicionalmente, efectos como la reducción de efectos adversos causados por el lento aumento de la concentración de la sangre y similares se puede lograr (ver página 8, líneas 7 a 17 y pág. 143, líneas 2 a 28 y resultado de Ejemplo Experimental 2, de la descripción de la presente solicitud).

Ya que la preparación de desintegración oral de la presente invención muestra una

propiedad de desintegración o propiedad de disolución superior en la cavidad oral, debido a las partículas finas que tienen un tamaño promedio de partícula del rango mencionado anteriormente, se utiliza para el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades, como una preparación que es conveniente para que personas de la tercera edad y niños la puedan tomar, incluso sin agua. Además, teniendo en cuenta que los gránulos finos que comprenden el ingrediente activo farmacéutico que tienen un tamaño que previene una textura polvorienta son mezclados, se puede proporcionar una preparación que es suave en la boca y confortable durante su uso (descripción de la presente solicitud pág. 8, líneas 19 a 28; pág. 143, línea 19 a 28).

El documento D1 describe una tableta sencilla que contiene lansoprazol en la forma de microgránulos de rápida desintegración oral (referidas de ahora en adelante como “tabletas OD”) que tienen un recubrimiento entérico multicapas y de rápida liberación. En el documento D1, cada capa del recubrimiento entérico multicapas tiene la misma composición (ver Tabla 2). El Examinador indica en la Tabla 1 de la Acción Oficial que la preparación del documento D1 contiene FS30D en la capa de liberación controlada (entérica). Sin embargo, el documento D1 no divulga ni sugiere FS30D como un polímero que constituye la capa entérica. La capa entérica del documento D1 contiene dispersión de copolímero de ácido metacrílico (L30D-55) y dispersión de copolímero de etil acrilato-metil metacrilato (Eudragit NE30D, al cual nos referiremos a partir de este punto como “NE30D”) (ver página 1121, columna derecha, líneas 8-9 de “Materiales”). De esta manera, la diferencia entre la preparación de la reivindicación 1 y la preparación de D1 también incluye que la preparación de la reivindicación 1 contiene una capa de liberación controlada que comprende FS30D.

El Examinador también ha indicado que no hay evidencia de que mediante la inclusión de la capa intermedia y la sal inorgánica básica se proporcione una preparación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba las preparaciones descritas en el documento D1, ya que este último es también una tableta de lansoprazol de desintegración rápida que consiste de microgránulos con recubrimiento entérico. Sin embargo, la tableta de D1 libera rápidamente un fármaco en la etapa reguladora (pH 6,75-6,85) como se muestra en las Figuras 2 y 3 a pesar de tres capas entéricas, en adición a la capa intermedia. Por lo tanto, es claro que la tableta de D1 es una preparación de

liberación rápida que se disuelve rápidamente bajo circunstancia de pH intestinal. Por el contrario, la preparación sólida de desintegración oral reclamada en la presente solicitud muestra un perfil de liberación retardada, incluso en la etapa reguladora (pH 6,8 como se indica en los datos experimentales anteriores) al incrementar el contenido de FS30D relativo a L30D55 que está contenido principalmente en la capa entérica de la tableta de D1. Por lo tanto, la presente invención y D1 son explícitamente diferentes en la propiedad de disolución, basados en la diferencia de los componentes de polímero de recubrimiento en la película de liberación controlada.

Por otra parte, el problema técnico del documento D1 es el estudio de la capacidad de desintegración dependiendo de la clase de L-HPC contenido en los gránulos (componente excipiente distinto de gránulos finos que contienen droga utilizadas para la producción de tableta OD) para ser un componente de la capa exterior de una tableta OD. D1 no describe en absoluto el componente y la fuerza de la capa de recubrimiento de gránulos finos que contienen una droga.

Adicionalmente, el documento D1 básicamente se refiere a la mejora de la textura áspera en la boca mediante el uso de L-HPC como un aglutinante para una capa intermedia que no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo en la preparación de tabletas de desintegración oral. Dicho documento divulga que se estudió el contenido del grupo hidroxipropilo contenido en L-HPC y la textura áspera en la boca se mejoró mediante el uso de la nueva calidad de L-HPC-33 (contenido de grupo hidroxipropilo, 5,0 a 6,9%) que no fuera un L-HPC convencional, como aglutinante para la preparación de tabletas de desintegración rápida (Tabla 6 y Conclusión).

El documento D3 no describe ni sugiere un comportamiento de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo que se define en la reivindicación 1 de la presente invención. En el documento D3, una primera capa inerte de recubrimiento, una capa de estabilización alcalina que comprende un agente estabilizante alcalino y una capa de recubrimiento entérico resistente al ácido son esenciales para la estabilización de un medicamento sensible al ácido (ver reivindicación 1), que es diferente a la constitución de la presente invención. La preparación de D3 muestra disolución del fármaco del 52% o superior a un pH 5,5, 1 hora (Tabla 3). Particularmente, en el Ejemplo 20, se utilizó un

polímero mixto de FS30D y L30D55, pero la relación (FS30D:L30D55) es de aproximadamente 20:80, en donde un contenido de FS30D es menor que L30D55. La preparación del Ejemplo 20 de D3 mostró disolución del fármaco de 72.3% a un pH 5.5, 1 hora. Por el contrario, la preparación de la presente invención tiene una película de liberación controlada que contiene FS30D y L30D55 en una relación en peso de 85-100:15-0, en donde una proporción de FS30D es mayor que L30D55, y muestra una tasa de disolución inferior de un ingrediente farmacéuticamente activo, como se muestra en los datos experimentales mencionados anteriormente. Aunque los valores de pH para ser comparados son diferentes, la preparación de D3 es considerada que muestra una disolución del fármaco más rápida a pH 6.8 porque un polímero entérico tiene una mayor solubilidad en condiciones casi neutras de pH 6.8. Por lo tanto, la tasa de disolución del fármaco en D3 se considera que es claramente más alta que la tasa de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo en la presente invención, debido a que la preparación de D3 tiene la capa de recubrimiento en donde el contenido de FS30D es mucho menor que L30D55. En consecuencia, el comportamiento de disolución de un fármaco en D3 es muy diferente del de la presente invención, dependiendo de la diferencia en la relación de FS30D y L30D55.

Adicionalmente, se considera que la capa de recubrimiento del Ejemplo 20 del documento D3 que apenas contiene dichos bajos contenidos de FS30D no pueden cumplir con una elongación de ruptura de 100 a 700% como un polímero mixto de FS30D y L30D55. Se debe notar que en la descripción de la presente solicitud se describe que cuando múltiples tipos de polímeros se mezclan para su uso en la presente invención, la elongación en la ruptura significa aquella de un polímero mixto (ver página 10, líneas 33-35).

Por otra lado, aunque el documento D3 describe una tableta que comprende dos tipos de sub-tabletas, no divulga ni sugiere una preparación que tiene la constitución o el comportamiento de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo que se definen en la actual reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, D3 no divulga ni sugiere un control superior de un ingrediente farmacéuticamente activo en la sangre durante un largo periodo de tiempo, como muestra la preparación de la presente solicitud (Ejemplo Experimental 2). D3 muestra un efecto de resistencia al ácido de 10% o menos a un pH

de 3.5, 20 min (ver ensayo de disolución de fármaco). Por otro lado, la preparación de la presente solicitud, muestra como resultados experimentales, una tasa de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo de 4% o menos con 0.1 N HCl, 2 horas (ver Ejemplo Experimental 1). De esta manera es claro que el efecto de la presente invención con una baja tasa de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo es más superior incluso en condiciones de alta acidez en la medición de la resistencia al ácido. Se considera que la superior cinética *in vivo* e *in vitro* se ha logrado por la relación de FS30D y L30D55 reivindicada.

En consecuencia, se cree que incluso una persona versada en la materia no puede lograr fácilmente la preparación sólida de desintegración oral reivindicada en la presente solicitud, a partir del documento D3 que divulga la preparación de liberación rápida en donde la relación de FS30D y L30D55 se desvía significativamente del rango reclamado en la presente invención.

Por lo tanto, D1 y D3 no enseñan ni sugieren la película de liberación controlada que contiene FS30D y L30D55 en una relación de mezcla dada en la preparación de la presente invención. Se considera que la preparación de D1 o D3 muestra explícitamente perfiles de disolución del fármaco de mucha más rápida liberación en comparación con la preparación reivindicada porque L30D55 está contenido en la capa entérica a un contenido mucho más alto en relación con NE30D o FS30D.

Por el contrario, la preparación sólida de desintegración oral reivindicada en la presente solicitud se caracteriza en que la capa de liberación controlada contiene un polímero mixto de FS30D y L30D55 dentro del rango dado, en donde un contenido de FS30D es mayor que L30D55. Esta característica logra las ventajas inesperadas y extraordinarias de ambos reducir la rotura de gránulos finos durante la formación de tabletas y obtener el perfil de liberación retardada deseado. No es fácil, incluso para la persona versada en la materia lograr estos efectos ventajosos a partir de los documentos D1 y D3 que divulgan la preparación recubierta por una capa de recubrimiento en donde una proporción de FS30D (o NE30D) es mucho menor que L30D55 y mostrando un perfil de liberación rápida. Incluso si estos documentos citados se combinan, la solución de la presente invención no puede ser concebida en su totalidad, ya que en ninguno de los dos

documentos hay alguna indicación para modificar la solución del estado de la técnica y lograr la presente invención. De esta manera, se puede concluir que la presente invención sí tiene nivel inventivo sobre los documentos D1 y D3.

3.3 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 23157, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-065-9
FBJ\FBJ\ID-262247\WPC14656
No. M-2014-262247\FBJ

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizada porque comprende

(1) gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de la bomba de protones,

en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales,

en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde los gránulos finos A tienen una película de liberación controlada, en donde la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo, y la película de liberación controlada comprende copolímero de ácido metacrílico - metil acrilato- metil metacrilato y copolímero de ácido metacrílico- etil acrilato a una proporción en peso de 85-100:15-0, y

en donde la capa de recubrimiento intermedia comprende una mezcla de L-HPC, HPMC y D-manitol, en donde la cantidad de la capa de recubrimiento intermedia que se va aplicar es 0.05 parte en peso- 1 parte en peso por 1 parte en peso de los gránulos que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo, y

en donde los gránulos finos tienen un tamaño de partícula promedio de 500 μm o menos

y

(2) gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un ingrediente farmacéuticamente activo de la de los gránulos finos de (1), en donde el ingrediente farmacéuticamente activo de los gránulos finos A y de los gránulos finos B son iguales,

en donde una sal inorgánica básica se agrega a los gránulos centrales que comprenden el ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde la capa de recubrimiento entérica es formada en una capa de recubrimiento libre de ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde los gránulos finos B son gránulos finos entéricos y la capa de recubrimiento entérica de los gránulos finos B puede contener una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0,

en donde la capa de recubrimiento entérica es formada utilizando bases poliméricas entéricas acuosas y un sustrato de liberación sostenida,

en donde la base polimérica entérica acuosa es una o más bases seleccionadas de copolímero de ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato, copolímero de ácido metacrílico - etil acrilato, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato y carboximetil etilcelulosa, y el sustrato de liberación sostenida es una o más clases de sustratos seleccionados del copolímero metil metacrilato- etil acrilato y etilcelulosa.

2. La preparación de la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un aditivo.

3. La preparación de la reivindicación 2, caracterizada porque el aditivo comprende un azúcar alcohólico soluble en agua.

4. La preparación de la reivindicación 2, caracterizada porque el aditivo comprende un disgregante.