



No. 10-125889- 00033-0000

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
E. S. D.

Fecha: 2014-07-17 16:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 40

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **10.125.889**
Asunto : Solicitud de patente para: **"PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN 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.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **35826** del 30 de mayo de 2014, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO"** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

"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 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **35826** del 30 de mayo de 2014, con fecha de publicación listado 10 de junio de 2014, fecha de vencimiento 10 de julio de 2014, y fecha del término legal 17 de julio de 2014.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”**.

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 “La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica.”

3.2.2 “El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga tabletas de desintegración rápida de lansoprazol que consisten de microgránulos con recubrimiento entérico donde el tamaño promedio de partículas es de aproximadamente 300 micras (resumen). Los gránulos tienen un recubrimiento que comprende un polímero con un elongación de ruptura de 100% a 700% (tabla 2).”

3.2.3 “La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la preparación del documento D1, consiste en que tiene la capa intermedia, que está

formada por una mezcla de L-HPC, HPMC y D-manitol y contiene una sal inorgánica básica.”

3.2.4 “No hay evidencia de que el incluir la capa intermedia (formada por una mezcla de L-HPC, HPMC y D-manitol) y la sal inorgánica básica proporcione una preparación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la preparación divulgada en el documento D1, puesto que esta última es también una tableta de desintegración rápida de lansoprazol que consiste en microgránulos con recubrimiento entérico.”

3.2.5 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la preparación conocida en el documento D1 para lograr otra preparación alternativa.”

3.2.6 “El documento D3 divulga tabletas solubles que se desintegran fácilmente en la boca, liberando sub-tabletas de drogas con recubrimientos entéricos. Tiene gránulos finos de Lanzoprazol que contienen una sal inorgánica básica (como por ejemplo el $MgCO_3$) y tienen un tamaño de 400 micras o menos (Párr. 13). Estos gránulos están recubiertos con una capa de liberación controlada que contiene ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato (‘Eudragit®’) (Párr. 26 a 52, Tabla 2 y reivindicaciones) y una capa intermedia que contiene HPMC y talco.”

3.2.7 “Además, tiene otros gránulos finos de Lanzoprazol que contienen una sal inorgánica básica (Párr. 26 a 52, Tabla 2 y reivs.) y están recubiertos con una capa liberación controlada que contiene ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato (‘Eudragit®’) (Párr. 26 a 52, Tabla 2 y reivindicaciones).”

3.2.8 “En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con lo enseñado en el documento D3, incluiría la capa intermedia y la sal inorgánica básica en las preparaciones que se conocen en documento D1, logrando de esta forma una preparación tal como la que se menciona en la

reivindicación 1. Por lo cual esta reivindicación se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.”

3.2.9 “Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.”

3.2.10 “Se reitera a la solicitante que se aceptó para examen el nuevo capítulo reivindicatorio de la Pág. 13 del radicado 10-125889-00028-0000 y el examen confirmó la falta de nivel inventivo, según se había comunicado previamente mediante el requerimiento presentado de acuerdo con el Artículo 45.”

3.2.11 “Con respecto a las objeciones de la solicitante, es oportuno aclarar que el tamaño de partícula del gránulo no es una característica técnica esencial que diferencie a la composición de otras del estado de la técnica porque las composiciones divulgadas en los documentos D1 y D3 tienen 300 y 400 micras, respectivamente. De la misma manera, los gránulos de esta solicitud, al igual que los gránulos del estado de la técnica, presentan liberación controlada justamente por el recubrimiento entérico que tienen.”

3.2.12 “De otro lado, esta Oficina aclara que, como se conoce bien en el medio y lo presentan los libros de texto de uso común (Aulton³), el recubrimiento entérico es una capa de barrera que sirve para controlar que el sitio de liberación de un fármaco administrado por vía oral. La capa entérica está diseñada para resistir el pH bajo de los líquidos gástricos pero para disolverse cuando la tableta entra en el pH más alto del duodeno. Como recubrimiento entérico pueden ser utilizados polímeros como ftalato acetato de celulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato, los copolímeros del ácido metacrílico y sus ésteres de ftalato acetato de polivinilo, por lo cual el recubrimiento entérico proporciona un medio para retrasar la liberación de un fármaco hasta que llegue al sitio deseado, en este caso al intestino.”

CAVELIER

A B O G A D O S

3.2.13 “De otro lado, el formulador sabe que en caso de requerir que el ingrediente activo sea liberado en presencia de ácido, sólo debe incluir, junto con los gránulos de recubrimiento entérico, gránulos sin recubrimiento entérico, para que ellos liberen el compuesto activo en el estómago (medio ácido); tal como se muestra en la preparación de la presente solicitud (Pág. 66, Ejemplo 1, que es una mezcla de dos tipos de gránulos).”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **35826** del 30 de mayo de 2014.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

V-I 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.

Se modificó la reivindicación 1 para limitar la invención de manera que los gránulos finos A incluyen, además, una capa de recubrimiento entérico que comprende al menos uno seleccionado entre los polímeros específicos. Dicha modificación se encuentra soportada en la descripción de la presente solicitud en la página 41 desde la línea 1 hasta la línea 19 y desde la línea 27 de la página 11 hasta la línea 7, página 12.

De acuerdo a lo anterior, solicito gentilmente se acepte este nuevo capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta que me encuentro dentro del tiempo indicado en la legislación vigente y que la materia a proteger se encuentra totalmente contenida en la solicitud inicial. En consecuencia, se cumplen todos los requisitos para que sea aceptada esta modificación.

V-II 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.

Con base en lo anterior, 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:

Primero que todo se desea poner en presente que en respuesta a la Acción Oficial previa se modificó la reivindicación 1 de modo que el gránulo fino A reclamado se caracteriza porque la película de liberación controlada comprende copolímero de ácido metacrílico - acrilato de metilo - metacrilato de metilo (Eudragit FS30D, denominado a partir de ahora como "FS30D") y copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (Eudragit L30D55, denominado a partir de ahora como "L30D55") en una relación en peso de 85 - 100:15 - 0. Adicionalmente, los argumentos se basaban en la diferencia entre la preparación reclamada y las preparaciones del estado de la técnica en el comportamiento de disolución sobre la base de la diferencia de una relación en peso de FS30D:L30D55.

Sin embargo, el Examinador ha ignorado nuestras modificaciones y los argumentos antes mencionados. De hecho, el Examinador no ha indicado la diferencia en una relación en peso de FS30D: L30D55 como una diferencia entre la preparación reivindicada y las preparaciones del estado de la técnica en la tabla comparativa incluida en la Resolución No. 35826. Es importante resaltar que el Examinador no ofreció comentarios sobre la diferencia entre la preparación reivindicada y las preparaciones del estado de la técnica con respecto a la proporción del polímero y el comportamiento de disolución y se limitó a reiterar la Acción Oficial anterior. Respetuosamente manifestamos

que la decisión anterior hecha por el Examinador es absolutamente inaceptable para el solicitante.

Solicitamos amablemente tener en cuenta los argumentos que se mencionan a continuación de nuevo, para reconocer que la diferencia entre la preparación de la presente invención y las preparaciones del estado de la técnica es la proporción en peso de FS30D: L30D55. Adicionalmente, se anexa junto al presente memorial las referencias de Eudragit FS30D, Eudragit L30D55 y Eudragit NE30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo, denominado a partir de ahora como "NE30D"). Anteriormente se había adjuntado el folleto de los polímeros Eudragit, pero el folleto no contiene los nombres químicos de los polímeros Eudragit. Las referencias anexadas junto al presente memorial contienen los nombres químicos (copolímero de ácido metacrílico - acrilato de metilo - metacrilato de metilo para Eudragit FS30D, copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo para Eudragit L30D55 y copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo para Eudragit NE30D) para facilitar los siguientes argumentos.

En la respuesta a la acción oficial anterior, presentamos los argumentos que D1 no revela FS30D como un polímero que constituye la capa entérica. Tenga en cuenta que la dispersión de copolímero de ácido metacrílico que se indica en la Tabla 2 del documento D1 es L30D-55 y la dispersión de copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo que se indica en la Tabla 2 del documento D1 es NE30D (página 1121, columna derecha, líneas 26-28 de D1). Sin embargo, el Examinador sigue indicando de forma equivocada a FS30D como un componente de polímero para D1 en la tabla comparativa de la Resolución. Respetuosamente llamamos la atención sobre este error y enfatizamos nuestra afirmación previa de que las capas entéricas del documento D1 no contienen FS30D, sino NE30D.

En nuestra opinión, consideramos que el estado de la técnica más cercano a la presente invención de la reivindicación 1 es el documento D3 en lugar del documento D1 porque D3 divulga la preparación del Ejemplo 20 que tiene la capa de recubrimiento que contiene FS30D y L30D55 como en la preparación de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Al respecto, la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE

INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, establece que “*El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito*”. Como se explicó anteriormente, respetuosamente consideramos que el documento más cercano a la presente invención es el documento D3 ya que comparte más características en común con la presente invención. Anexo al presente memorial se encuentra el documento D1 con algunas anotaciones en donde se puede observar que dicho documento no divulga FS30D como copolímero de las capas entéricas.

La diferencia entre la preparación de la reivindicación 1 y la preparación divulgada en el documento D3 es que la preparación de la reivindicación 1 tiene la capa de recubrimiento que contiene FS30D y L30D55 en una relación en peso de 85 - 100:15 - 0, pero la preparación del documento D3 tiene la capa de recubrimiento que contiene FS30D y L30D55 en una relación en peso de 19:75 en donde la proporción de FS30D es mucho menor que la de la presente invención, como se muestra en la siguiente tabla.

Características esenciales	D1	D3
Preparación sólida	Preparación sólida	Preparación sólida
GRÁNULOS A	GRÁNULOS A	GRÁNULOS A
CAPA DE RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN CONTROLADA	CAPA DE RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN CONTROLADA	CAPA DE RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN CONTROLADA
Copolímero de ácido metacrílico- acrilato de metilo- metacrilato de metilo (FS30D)	Copolímero de acrilato de etilo- metacrilato de metilo (NE30D)	Copolímero de ácido metacrílico- acrilato de metilo- metacrilato de metilo (FS30D)
Copolímero de ácido metacrílico- acrilato de etilo (L30D55)	Copolímero de ácido metacrílico- acrilato de etilo (L30D55)	Copolímero de ácido metacrílico- acrilato de etilo (L30D55)
FS30D:L30D55 = 85 - 100:15 - 0	NE30D:L30D55 = 10:90	FS30D:L30D55 = 19:75

CAVELIER

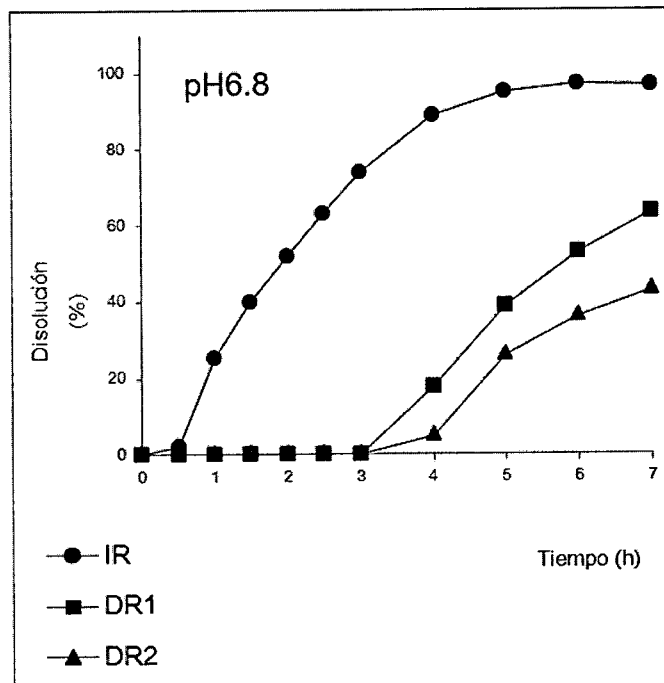
ABOGADOS

	(Tablas 2 y 4)	(Párr. 26 a 52, Tabla 2 y reivindicaciones)
--	----------------	---

El gránulo fino A de la reivindicación 1 de la presente solicitud se caracteriza en 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 retardada deseados se pueden controlar mediante el ajuste de una relación de mezcla de FS30D y L30D55 dentro del intervalo reivindicado.

Se presenta de nuevo, los siguientes datos experimentales que muestran la relación entre la velocidad de disolución de un fármaco 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



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 proporción más alta de FS30D relacionada 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 pueden lograr (ver página 8, líneas 7 a 17 y pág. 143, líneas 2 a 28 y resultado del Ejemplo Experimental 2, de la descripción de la presente solicitud).

El documento D3 no divulga ni sugiere un comportamiento de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo que se define en la reivindicación 1 de la presente

invención. La preparación del documento D3 muestra disolución del fármaco del 52% o superior a un pH 5.5, 1 hora (ver Tabla 3). Particularmente, en el Ejemplo 20, se utilizó un polímero mixto de FS30D y L30D55, pero la relación (FS30D:L30D55) es de aproximadamente 19:75, 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 del documento D3 es considerada que muestra una disolución del fármaco más rápida a pH 6.8 porque un polímero entérico tiene una mayor solubilidad bajo condiciones casi neutras de pH 6.8. Por lo tanto, la tasa de disolución del fármaco en D3 es considerada ser claramente más alta que la tasa de disolución de un ingrediente farmacéuticamente activo en la presente invención, debido a que la preparación del documento 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, debido a 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 puede 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).

Asimismo, el documento 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 0.1N HCl, 2 horas (ver Ejemplo Experimental 1). A partir de lo anterior 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 esta cinética *in vivo* e *in vitro* superior se ha logrado por la relación de FS30D y L30D55 reclamada. En consecuencia, se considera que incluso una persona versada en la materia no puede llegar fácilmente a la preparación sólida de desintegración oral reclamada 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.

Además, se debe tener en cuenta que el documento D1 falla en divulga una preparación que contenga FS30D. Las capas entéricas de D1 contienen L30D-55 y NE30D en una relación en peso de aproximadamente 90:10, en donde el contenido de L30D-55 es más alto lo cual resulta en una rápida liberación del fármaco como se muestra en las Figuras 2 y 3, así como la preparación del documento D3. En consecuencia, incluso la combinación del documento D3 con el documento D1 no puede llegar a la preparación de la reivindicación 1 que tiene la capa de recubrimiento que contiene el contenido más alto de FS30D lo que resulta en la liberación lenta del fármaco.

Por lo tanto, los documentos D1 y D3 no enseñan ni sugieren la película de liberación controlada que contiene FS30D y L30D55 en la 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 liberación rápida en comparación con la preparación reivindicada porque L30D55 está contenido en la capa entérica a un contenido mucho más alto. En contraste, la preparación sólida de desintegración oral reclamada se caracteriza en que la capa de liberación controlada contiene un polímero mixto de FS30D y L30D55 dentro del rango dado, en donde el contenido de FS30D es mayor que el de L30D55. Esta característica logra las ventajas inesperadas y notables de tanto una ruptura de gránulos finos reducida durante la

formación de tabletas como del 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 la proporción de L30D-55 es mucho mayor y que muestra un perfil de liberación rápida. Incluso si estos documentos citados se combinan, la presente invención no puede ser concebida en absoluto. Para concluir, se cree que la presente invención tiene actividad inventiva sobre D1 y D3.

En conclusión, amablemente solicitamos reconsiderar la decisión de negación de la presente solicitud basados en los argumentos presentados anteriormente y en los siguientes comentarios:

Como se explicó anteriormente el Examinador falla en no determinar las diferencias entre la invención y el estado de la técnica basado en todas las características técnicas de la invención. En el nuevo pliego reivindicatorio que se presentó el 19 de marzo de 2014 se limitó la reivindicación 1 para incluir la relación entre los dos polímeros FS30D: L30D55, pero el Examinador omite esta característica técnica esencial de su análisis para negar la presente invención lo cual es completamente indebido. Al respecto, la Interpretación Prejudicial 36-IP-2010 establece “(...) *La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos*”. De esta forma es claro que la proporción en que se encuentran estos polímeros es una característica técnica esencial de la preparación y forma parte del conjunto de la invención, que se debió tener en cuenta para poder evaluar apropiadamente el nivel inventivo de la presente solicitud. Por ende consideramos que los argumentos presentados en la Resolución No. 35826 no son válidos para negar la presente solicitud ya que no se tiene en cuenta todas las características técnicas de la invención y no se dieron los argumentos apropiados para rechazar los argumentos presentados por el solicitante en la respuesta a la Acción Oficial No. 23157 con respecto a esta característica diferencial.

Por otro lado, la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE

INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho también establece *“De otro lado, si el solicitante aporta información para demostrar o probar que su invención ofrece un efecto mejorado frente a lo ya conocido, el examinador deberá analizar si dicha información manifiesta un aporte al estado de la técnica y de esta manera llegar a la conclusión que la invención tiene nivel inventivo.”* En la Resolución por la cual se deniega la patente es claro que el Examinador no analiza la información que se presentó anteriormente en donde se demostraba el efecto técnico de la presente invención.

Finalmente, se ha demostrado que esta diferencia técnica entre la presente invención y los documentos D1 y D3 mostraron un efecto técnico inesperado que no se hubiera podido derivar de manera obvia a partir del estado de la técnica, ya que ninguno de los dos documentos divulga el rango específico de la relación entre FS30D y L30D55 reclamado en la presente invención.

Conclusión

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.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **35826** del 30 de mayo de 2014, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se acepte el nuevo pliego reivindicatorio presentado con este escrito, conformado por 4 reivindicaciones.

6.3 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL QUE CONTIENE GRÁNULOS FINOS QUE MUESTRAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UN PRINCIPIO ACTIVO PARA USO FARMACÉUTICO”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones por un valor de \$128.000.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.
- Documento D1 con observaciones resaltadas.
- Datos experimentales.
- Referencias de de Eudragit FS30D, Eudragit L30D55 y Eudragit NE30D.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-065-9
COLO-14656-0264-021-0
COLO-14656-0264-020-2
FBJ\FBJ\ID-268792\WPC14656
No. M-2014-268792\FBJ



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón	Osaka
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.125.889

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒

Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. 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

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$128.000.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

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 y una capa de recubrimiento entérico,

en donde la película de liberación controlada y la capa de recubrimiento entérico se forman a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales que contiene el ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde 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,

en donde la capa de recubrimiento entérico comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - ácido metacrílico - como copolímero, ácido metacrílico - etil acrilato - como copolímero, ácido metacrílico - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato trimetilamonioetil cloruro - como copolímero, butil metacrilato - 2-dimetilaminoetil metacrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropil metil celulosa acetato de succinato, polivinil acetato ftalato, y laca,

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0074593

Bogotá D.C., Julio 16 de 2014 - 09:38:09

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039292	16/07/2014	5.430.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-125889- -00033-0000

Fecha: 2014-07-17 16:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 40

Colo: 14656-841-065-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 16 de 2014 - 09:38:14



Specifications and test methods for EUDRAGIT® L 30 D-55

Specification

"Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer (1:1) Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur.
 "Methacrylic Acid Copolymer Dispersion" USP/NF
 "Methacrylic Acid Copolymer LD" JPE

1 Commercial form

Aqueous dispersion with 30% dry substance

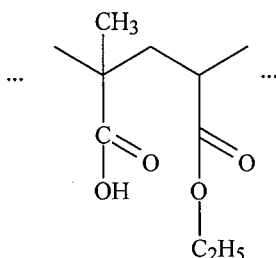
The water is tested according to the specifications of "Purified Water in bulk" Ph. Eur. and according to the specifications for Conductivity of "Purified Water" USP.

The dispersion contains 0.7% Sodium Laurilsulfate Ph. Eur. / NF and 2.3% Polysorbate 80 Ph. Eur. / NF on solid substance, as emulsifiers.

EUDRAGIT® L 30 D-55 is described in the monographs quoted above.

2 Chemical structure

EUDRAGIT® L 30 D-55 is the aqueous dispersion of an anionic copolymer based on methacrylic acid and ethyl acrylate.



The ratio of the free carboxyl groups to the ester groups is approx. 1:1.
 The average molecular weight is approx. 250,000.

3 Characters

Description

Milky-white liquid of low viscosity with a faint characteristic odour.



Solubility

The dispersion is miscible with water in any proportion, the milky-white appearance being retained. A clear or slightly cloudy, viscous solution is obtained by mixing 1 part EUDRAGIT® L 30 D-55 with 5 parts acetone. The same results are obtained by mixing with ethanol or isopropyl alcohol; initially, the polymer is precipitated, but then dissolves again in the excess organic solvent.

A clear or slightly cloudy liquid is obtained by mixing 1 part EUDRAGIT® L 30 D-55 with 2 parts 1 N sodium hydroxide.

4 Tests

Film formation

10 g EUDRAGIT® L 30 D-55 are mixed with 0.3 g triethyl citrate. When the dispersion is poured onto a glass plate, a clear film forms upon evaporation of the water.

Dry substance / Residue on evaporation

28.5 - 31.5 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.2.32 method d. 1 g of the dispersion is dried in an oven for 5 hrs at 110 °C. The dispersion must form a clear film after drying.

Loss on drying

68.5 - 71.5 % according to "Dry substance / Residue on evaporation."

Assay

46.0 - 50.6 % methacrylic acid units on dry substance (DS)

Acid value: 300 - 330 mg KOH per g DS

The assay is performed according to Ph. Eur. 2.2.20 "Potentiometric titration" or USP <541>. Approx. 1.5 g EUDRAGIT® L 30 D-55 is dissolved in 60 ml isopropyl alcohol and 40 ml water while stirring for about 15 minutes. Sodium hydroxide (NaOH) 0.5 N is used as the titrant. 1 ml 0.5 N NaOH corresponds to 43.045 mg methacrylic acid units.

$$\text{Methacrylic acid units (\% on DS)} = \frac{\text{ml 0.5 N NaOH} \cdot 430.45}{\text{sample weight (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$

The acid value (AV) states how many mg KOH are required to neutralise the acid groups contained in 1 g dry substance.

$$\text{AV (mg KOH / g DS)} = \text{methacrylic acid units (\%)} \cdot 6.517$$

JPE: 11.5 – 15.5 % methacrylic acid units on the dispersion as supplied according to the JPE monograph.

Viscosity / Apparent viscosity

3 - 10 mPa · s

The viscosity of the dispersion is determined by means of a Brookfield viscometer (UL adapter / 30 rpm / 20 °C).

3 - 15 mm² / s

The test is performed according to the JPE monograph.

pH

2.1 - 3.0

The pH is determined according to Ph. Eur. 2.2.3.

Relative density

d_{20}^{20} : 1.062 - 1.072

The relative density is determined according to Ph. Eur. 2.2.5.

Coagulum content

Max. 1,000 mg / 100 g

A stainless steel wire cloth with a mesh size of 0.09 mm (mesh number 90, ISO) is accurately weighed. 100 g EUDRAGIT® L 30 D-55 are filtered through this cloth, which is then washed with water until a clear filtrate is obtained, dried to constant weight at 105 °C and weighed to determine the filtration residue.

5 Purity**Sulphated ash / Residue on ignition**

Max. 0.12 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.14 or USP <281>.

1 g EUDRAGIT® L 30 D-55 is used for the test.

Max. 0.10 % according to JPE. 2 g of EUDRAGIT® L 30 D-55 are used for the test.

Heavy metals

Max. 20 ppm

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.8 method C or USP <231> method II.

1 g EUDRAGIT® L 30 D-55 is used for the test.

Arsenic

Max. 1 ppm

The test is performed according to JP method 3, Apparatus B. 2.0 g EUDRAGIT® L 30 D-55 are used for the test.

Monomers

Max. 100 ppm

The test is performed according to the Ph. Eur. or USP/NF monographs.

Microbial count

Total aerobic microbial count (TAMC): max. 1,000 CFU / g

Total combined yeasts and moulds count (TYMC): max. 100 CFU / g.

(Acceptance criteria according to Ph. Eur. 5.1.4 / USP/1111)

The test is performed according to Ph. Eur. 2.6.12 or USP <61>.

6 Identity testing**First identification**

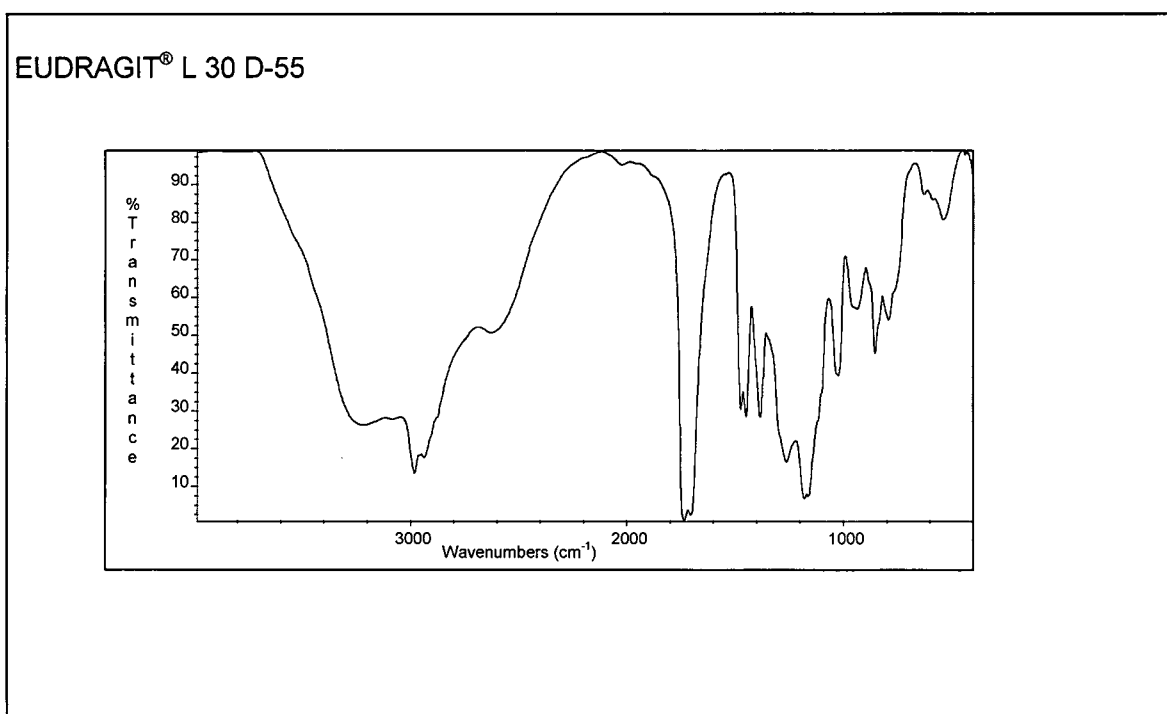
The material must comply with the tests for "Assay" and "Viscosity / Apparent viscosity."



Second identification

IR spectroscopy on a dry film approx. 15 μm thick. The film is obtained by applying one drop of EUDRAGIT® L 30 D-55 to a glass plate and covering with a water-resistant crystal disc (AgCl, KRS 5). By lightly pressing on and then removing the crystal disc, a clear film is obtained after a drying period of about 15 minutes at 60 °C.

The figure on page 4 shows the characteristic bands of the C = O vibrations of the carboxylic acid groups at 1,705 cm^{-1} and of the esterified carboxylic groups at 1,735 cm^{-1} , further ester vibrations at 1,150 - 1,180 and 1,250 - 1,270 cm^{-1} , strongly associated OH vibrations in the range 2,500 - 3,500 cm^{-1} as well as CH_x vibrations at 1,385, 1,450, 1,475 and 2,940 - 2,990 cm^{-1} .



7 Detection in dosage forms

The dosage forms are extracted using the solvents listed under "Solubility," if necessary after crushing. Insoluble substances are isolated by filtration or centrifugation. The clear filtrate is boiled down and the residue identified by IR spectroscopy.

8 Storage and handling

Store at controlled room temperature (USP, General Notices). Protect from freezing.
Any storage between 8°C and 25°C fulfils this requirement.

Avoid contamination during sampling. Containers that have been opened for use should be closed again immediately and the content used up within the next few weeks.

9 Stability

Minimum stability dates are given on the product labels and batch-related Certificates of Analysis.
Storage Stability data are available upon request.

This information and all further technical advice is based on our present knowledge and experience. However, it implies no liability or other legal responsibility on our part, including with regard to existing third party intellectual property rights, especially patent rights. In particular, no warranty, whether express or implied, or guarantee of product properties in the legal sense is intended or implied. We reserve the right to make any changes according to technological progress or further developments. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming goods. Performance of the product described herein should be verified by testing, which should be carried out only by qualified experts in the sole responsibility of a customer. Reference to trade names used by other companies is neither a recommendation, nor does it imply that similar products could not be used.

EVONIK Röhm GmbH is the owner of patent rights covering the use of EUDRAGIT® polymers in compositions, procedures and/or applications which may be subject to license agreements. Compositions, procedures and/or applications falling within the claims of patents related to EUDRACOL™ and EUDRAPULSE™ and EUDRAMODE™ will always require separate license agreements.

® = registered trademark

EUDRAGIT = reg. trademark of EVONIK Röhm GmbH, Pharma Polymers, Darmstadt, Germany

EVONIK Röhm GmbH
Pharma Polymers
Kirschenallee
64293 Darmstadt

Phone: +49 (0) 6151/18-4019

Fax: +49 (0) 6151/18-3520

e-mail: pharma.polymers@evonik.com

Internet: www.pharma-polymers.com



Specifications and test methods for EUDRAGIT® NE 30 D

Specification

"Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur.

"Ethyl Acrylate and Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion" USP/NF

"Ethyl Acrylate Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion" JPE

1 Commercial form

Aqueous dispersion with 30 % dry substance

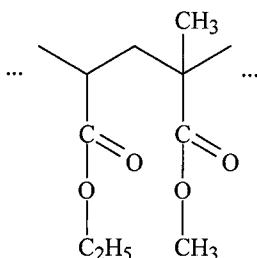
The water is tested according to the specifications of "Purified Water in bulk" Ph. Eur. and according to the specifications for Conductivity of "Purified Water" USP.

The dispersion contains 1.5 % Nonoxynol 100 as an emulsifier.

EUDRAGIT® NE 30 D is described in the monographs quoted above.

2 Chemical structure

EUDRAGIT® NE 30 D is the aqueous dispersion of a neutral copolymer based on ethyl acrylate and methyl methacrylate.



The average molecular weight is approx. 800,000.

3 Characters

Description

Milky-white liquid of low viscosity with a faint characteristic odour.

Solubility

The aqueous dispersion is miscible with water in any proportion, the milky-white appearance being retained. When one part EUDRAGIT® NE 30 D is mixed with 5 parts acetone, a clear to slightly cloudy, viscous solution is obtained. The same occurs when mixed with ethanol or isopropyl alcohol; initially the polymer is precipitated, but then dissolves again in the excess organic solvent.

When mixed with 1 N sodium hydroxide in a ratio of 1 : 2, the dispersion does not dissolve. The milky-white appearance is retained.



4 Tests

Film formation

When the dispersion is poured onto a glass plate, a clear film forms upon evaporation of the water

Dry substance / Residue on evaporation / Assay

28.5 - 31.5 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.2.32 method d. 1 g dispersion is dried in an oven for 3 hrs at 110 °C. The dispersion must form a clear film after drying.

Viscosity / Apparent viscosity

2 – 20 mPa · s

The viscosity of the dispersion is determined by means of a Brookfield viscometer (UL adapter / 30 rpm / 20 °C).

4 - 7 mm² / s

The test is performed according to the JPE monograph.

pH

5.5 - 8.6

The pH is determined according to Ph. Eur. 2.2.3.

Relative density

d_{20}^{20} : 1.037 - 1.047

The relative density is determined according to Ph. Eur. 2.2.5.

Coagulum content

Max. 500 mg / 100 g

A stainless steel wire cloth with a mesh size of 0.09 mm (mesh number 90, ISO) is accurately weighed. 100 g EUDRAGIT® NE 30 D are filtered through this cloth, which is then washed with water until a clear filtrate is obtained, dried to constant weight at 105 °C and weighed to determine the filtration residue.

5 Purity

Sulphated ash / Residue on ignition

Max. 0.4 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.14 or USP <281>.

1 g EUDRAGIT® NE 30 D is used for the test.

Heavy metals

Max. 20 ppm

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.8 method C or USP <231> method II.

1 g EUDRAGIT® NE 30 D is used for the test.

Arsenic

Max. 2 ppm

The test is performed according to JP Method 3, Apparatus B.

1.0 g EUDRAGIT® NE 30 D is used for the test.



Monomers

Total of monomers: max. 100 ppm

Ethyl acrylate: max. 50 ppm

Methyl methacrylate: max. 50 ppm

The test is performed according to the Ph. Eur. or USP/NF or JPE monograph.

Microbial count

Total aerobic microbial count (TAMC): max. 1,000 CFU / g

Total combined yeasts and moulds count (TYMC): max. 100 CFU / g

The test is performed according to Ph. Eur. 2.6.12 or USP <61>.

6 Identity testing

First identification

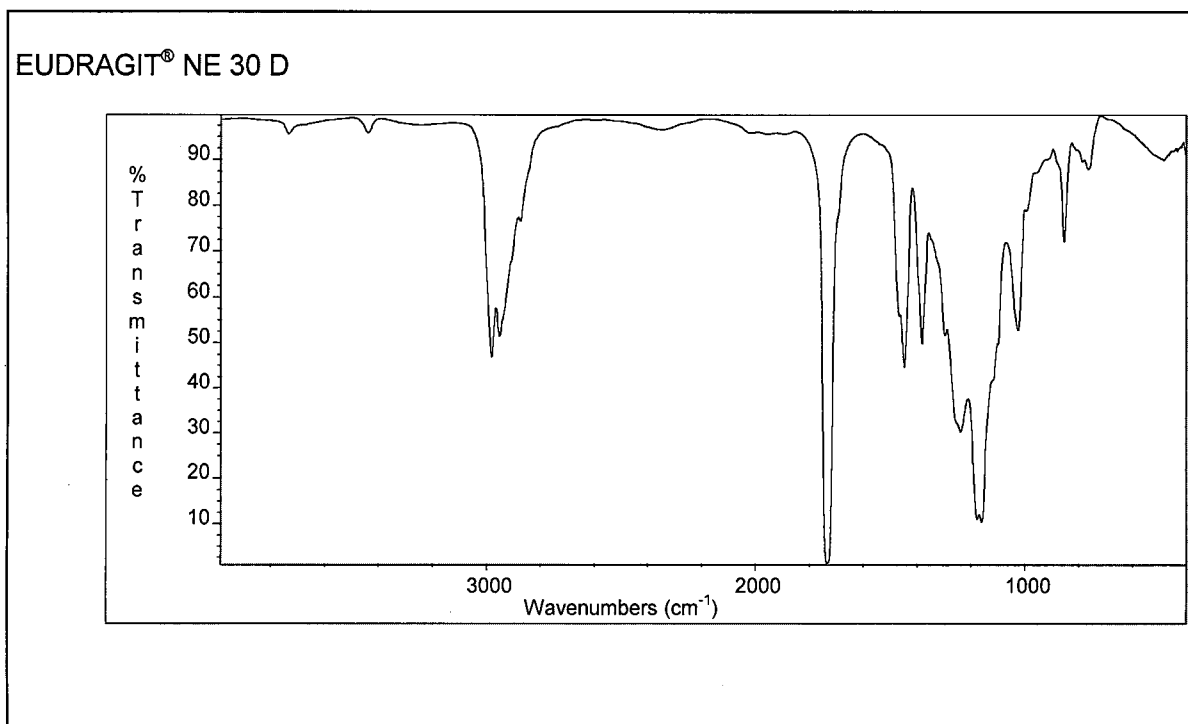
The material must comply with the tests for "pH" and "Viscosity / Apparent viscosity."

Second identification

Proof of identity is established by IR spectroscopy on a dry film approx. 15 µm thick.

The film is obtained by applying one drop of EUDRAGIT® NE 30 D to a glass plate and covering it with a water-resistant crystal disc (AgCl, KRS 5). By lightly pressing on and then removing the crystal disc, a clear film is obtained after a drying time of approx. 15 minutes.

The figure shows the characteristic bands of the C = O ester vibration at 1,730 cm⁻¹, further ester vibrations at 1,150 - 1,180 and 1,240 - 1,260 cm⁻¹ as well as various CH_x vibrations at 1,385, 1,450 and 2,950 - 3,000 cm⁻¹.





7 Detection in dosage forms

The dosage forms are extracted using the solvents listed under "Solubility," if necessary after crushing. Insoluble substances are isolated by filtration or centrifugation. The clear filtrate is boiled down and the residue identified by IR spectroscopy.

8 Storage and handling

Store at controlled room temperature (USP, General Notices). Protect from freezing. Any storage between 8°C and 25°C fulfils this requirement.

Avoid contamination during sampling. Containers that have been opened for use should be closed again immediately and the content used up within the next week.

9 Stability

Minimum stability dates are given on the product labels and batch-related Certificates of Analysis. Storage Stability data are available upon request.

This information and all further technical advice is based on our present knowledge and experience. However, it implies no liability or other legal responsibility on our part, including with regard to existing third party intellectual property rights, especially patent rights. In particular, no warranty, whether express or implied, or guarantee of product properties in the legal sense is intended or implied. We reserve the right to make any changes according to technological progress or further developments. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming goods. Performance of the product described herein should be verified by testing, which should be carried out only by qualified experts in the sole responsibility of a customer. Reference to trade names used by other companies is neither a recommendation, nor does it imply that similar products could not be used.

Evonik Röhm GmbH is the owner of patent rights covering the use of EUDRAGIT® polymers in compositions, procedures and/or applications which may be subject to license agreements. Compositions, procedures and/or applications falling within the claims of patents related to EUDRACOL™ and EUDRAPULSE™ and EUDRAMODE™ will always require separate license agreements.

® = registered trademark

EUDRAGIT = reg. trademark of Evonik Röhm GmbH, Pharma Polymers, Darmstadt, Germany

Evonik Röhm GmbH
Pharma Polymers
Kirschenallee
64293 Darmstadt

Phone: +49 (0) 6151/1801
Fax: +49 (0) 6151/18-3520

e-mail: pharma.polymers@evonik.com
Internet: www.pharma-polymers.com

Specifications and test methods for

EUDRAGIT® FS 30 D

Specification

1 Commercial form

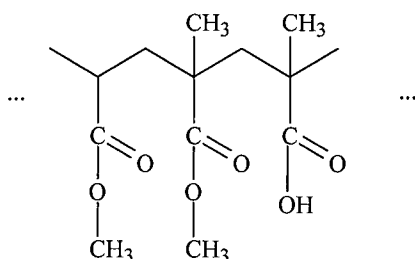
Aqueous dispersion with 30 % dry substance

The water is tested according to the specifications of "Purified Water in bulk" Ph. Eur. and according to the specifications for Conductivity of "Purified Water" USP.

The dispersion contains 0.3 % Sodium Laurilsulfate Ph. Eur. / NF and 1.2 % Polysorbate 80 Ph. Eur. / NF on solid substance, as emulsifiers.

2 Chemical structure

EUDRAGIT® FS 30 D is the aqueous dispersion of an anionic copolymer based on methyl acrylate, methyl methacrylate and methacrylic acid.



The ratio of the free carboxyl groups to the ester groups is approx. 1:10.
The average molecular weight is approx. 220,000.

3 Characters

Description

Milky-white liquid of low viscosity with a faint characteristic odour.

Solubility

The dispersion is miscible with water in any proportion, the milky-white appearance being retained. A clear or slightly cloudy, viscous solution is obtained by mixing 1 part EUDRAGIT® FS 30 D with 5 parts acetone. The same results are obtained by mixing with ethanol or isopropyl alcohol; initially, the polymer is precipitated, but then dissolves again in the excess organic solvent. A clear or slightly cloudy liquid is obtained by mixing 1 part EUDRAGIT® FS 30 D with 2 parts 1 N sodium hydroxide.



4 Tests

Film formation

10 g EUDRAGIT® FS 30 D are mixed with 0.3 g triethyl citrate. When the dispersion is poured onto a glass plate, a cloudy film forms upon evaporation of the water.

Dry substance / Residue on evaporation

28.5 - 31.5 %

1 g of the dispersion is dried in an oven for 5 hrs at 110 °C, according to Ph. Eur. 2.2.32 method d. The dispersion must form a clear film after drying.

Assay

9.2 – 12.3 % methacrylic acid units on dry substance (DS)

Acid value: 60 – 80 mg KOH per g DS

The assay is performed according to Ph. Eur. 2.2.20 "Potentiometric titration" or USP <541>.

5.0 g EUDRAGIT® FS 30 D are dissolved in 90 ml isopropyl alcohol and 10 ml water. Sodium hydroxide (NaOH) 0.5 N is used as the titrant. Under the same conditions, a blank value is determined. 1 ml 0.5 N NaOH corresponds to 43.045 mg methacrylic acid units.

$$\text{Methacrylic acid units (\% on DS)} = \frac{\text{ml 0.5N NaOH} \cdot 430.45}{\text{sample weight (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$

The acid value (AV) states how many mg KOH are required to neutralise the acid groups contained in 1 g dry substance.

Viscosity / Apparent viscosity

Max. 20 mPa · s

The viscosity of the dispersion is determined by means of a Brookfield viscometer (UL adapter / 30 rpm / 20 °C).

pH

2.0 - 3.5

The pH is determined according to Ph. Eur. 2.2.3.

Relative density

d_{20}^{20} : 1.058 - 1.068

The relative density is determined according to Ph. Eur. 2.2.5.

Coagulum content

Max. 1,000 mg / 100 g

A stainless steel wire cloth with a mesh size of 0.09 mm (mesh number 90, ISO) is accurately weighed. 100 g EUDRAGIT® FS 30 D are filtered through this cloth, which is then washed with water until a clear filtrate is obtained, dried to constant weight at 105 °C and weighed to determine the filtration residue.



5 Purity

Sulphated ash / Residue on ignition

Max. 0.2 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.14 or USP <281>.

1 g EUDRAGIT® FS 30 D is used for the test.

Heavy metals

Max. 20 ppm

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.8 method C or USP <231> method II.

1 g EUDRAGIT® FS 30 D is used for the test.

Monomers

Max. 100 ppm, determined by liquid chromatography according to Ph. Eur. 2.2.29 or USP <621>.

Sample solution: Dissolve approximately 11.00 g accurately weighed of EUDRAGIT® FS 30 D in acetone p.a. and dilute to 50.0 ml. Add 5.0 ml of the solution dropwise to 20 ml of a 70 % solution of methanol for chromatography in phosphoric acid pH 2 (adjust an appropriate volume of water with Phosphoric acid 85 % to pH 2). Centrifuge until the supernatant is clear and use the supernatant solution as the sample solution.

Reference solution:

Pipette approximately 11 mg of methacrylic acid, 10 mg of methyl acrylate and 2 mg of methyl methacrylate, each accurately weighed, to 5 ml of iso-butanol and dilute to 50.0 ml with acetone. Dilute 5.0 ml of the solution to 50.0 ml with acetone. Dilute 20.0 ml of the solution to 50.0 ml with acetone. Take 5 ml of this solution and mix with 20 ml of a 70:30 mixture of methanol for chromatography and phosphoric acid pH 2.

Procedure: The chromatographic procedure may be carried out using:

- a column 125 mm long and 4.6 mm in internal diameter packed with octadecylsilyl silica gel for chromatography R (7 µm). (USP: L1. i.e. Nucleosil 100-7 µm, C18),
- as mobile phase at a flow rate of 2 ml per minute a 10 : 90 mixture of acetonitrile p.a. and phosphoric acid pH2
- as detector a spectrophotometer set at 200 nm.

Separately inject equal volumes (about 20 µl) of the sample solution and the reference solution.

Calculate the content of monomers from the area of the peaks in the chromatograms obtained with the sample solution and the reference solution, from the content of monomers in the reference solution and from the sample weight and the dilution factor.

Residual Solvents / Organic Volatile Impurities

Organic solvents are not used in the manufacture, packing and storage of this product.

Small amounts of methanol may be detectable in this product after longer storage.

The concentration is below 0.1 %.

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.24, sample preparation 2.



Microbial count

Total aerobic microbial count (TAMC): max. 1,000 CFU / g

Total combined yeasts and moulds count (TYMC): max. 100 CFU / g

(Acceptance criteria according to Ph. Eur. 5.1.4 / USP 1111)

The test is performed according to Ph. Eur. 2.6.12 or USP <61>.

6 Identity testing

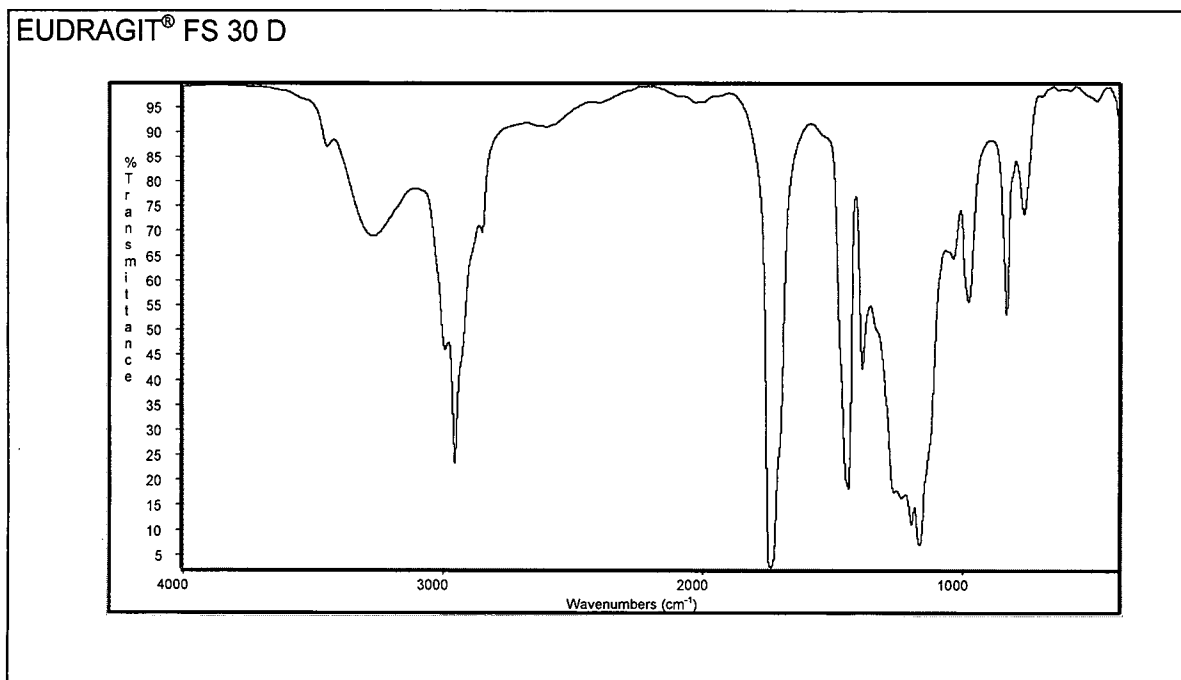
First identification

The material must comply with the tests for "Assay" and "Viscosity / Apparent viscosity."

Second identification

IR spectroscopy on a dry film approx. 15 µm thick. The film is obtained by applying one drop of EUDRAGIT® FS 30 D to a glass plate and covering with a water-resistant crystal disc (AgCl, KRS 5). By lightly pressing on and then removing the crystal disc, a clear film is obtained after a drying period of about 15 minutes at 60 °C.

The figure on page 4 shows the characteristic band of the C = O vibrations of the esterified carboxyl groups at 1732 cm⁻¹, which overlaps the band of the C = O vibrations of the carboxylic acid groups at 1705 cm⁻¹. Further ester vibrations are detected at 1166, 1196, 1235 and 1263 cm⁻¹. The wide absorption range of associated OH Groups between 2500 and 3500 cm⁻¹ is superimposed by CH_x vibrations at 2900 – 3000 cm⁻¹. Further CH_x vibrations can be discerned at 1386, 1439 and 1447 cm⁻¹.





7 Detection in dosage forms

The dosage forms are extracted using the solvents listed under "Solubility," if necessary after crushing. Insoluble substances are isolated by filtration or centrifugation. The clear filtrate is boiled down and the residue identified by IR spectroscopy.

8 Storage and handling

Store between 5 °C and 10 °C. Protect from freezing. Keep in well closed containers.

Avoid contamination during sampling. Containers that have been opened for use should be closed again immediately and the content used up within the next few weeks.

9 Stability

Minimum stability dates are given on the product labels and batch-related Certificates of Analysis. Storage stability data are available upon request.

This information and all further technical advice is based on our present knowledge and experience. However, it implies no liability or other legal responsibility on our part, including with regard to existing third party intellectual property rights, especially patent rights. In particular, no warranty, whether express or implied, or guarantee of product properties in the legal sense is intended or implied. We reserve the right to make any changes according to technological progress or further developments. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming goods. Performance of the product described herein should be verified by testing, which should be carried out only by qualified experts in the sole responsibility of a customer. Reference to trade names used by other companies is neither a recommendation, nor does it imply that similar products could not be used.

Evonik Röhm GmbH is the owner of patent rights covering the use of EUDRAGIT® polymers in compositions, procedures and/or applications which may be subject to license agreements. Compositions, procedures and/or applications falling within the claims of patents related to EUDRACOL™ and EUDRAPULSE™ and EUDRAMODE™ will always require separate license agreements.

® = registered trademark

EUDRAGIT = reg. trademark of Evonik Röhm GmbH, Pharma Polymers, Darmstadt, Germany

Evonik Röhm GmbH
Pharma Polymers
Kirschenallee
64293 Darmstadt

Phone: +49 (0) 6151/1801

Fax: +49 (0) 6151/18-3520

e-mail: pharma.polymers@evonik.com

Internet: www.pharma-polymers.com

Formulation Study for Lansoprazole Fast-disintegrating Tablet. III. Design of Rapidly Disintegrating Tablets

Toshihiro SHIMIZU,* Masae SUGAYA, Yoshinori NAKANO, Daisuke IZUTSU, Yoshio MIZUKAMI,
Kazuhiro OKOCHI, Tetsuro TABATA, Naoru HAMAGUCHI, and Yasutaka IGARI

Pharmaceutical Development Laboratories, Pharmaceutical Production Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.;
2-17-85 Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-868, Japan. Received February 24, 2003; accepted July 4, 2003

Lansoprazole fast-disintegrating tablets (LFDT) are a patient-friendly formulation that rapidly disintegrates in the mouth. LFDT consist of enteric-coated microgranules (mean particle size, approximately 300 μm) and inactive granules. In the design of the inactive granules, mannitol was used as a basic excipient. Microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), and crospovidone were used as binders and disintegrants. A new grade of L-HPC (L-HPC-33), with a hydroxypropoxy group content of 5.0–6.9%, was developed and it has no rough texture due to a decrease in water absorption. It was clarified that L-HPC-33 could be useful as a binder and disintegrant in rapidly disintegrating tablets. LFDT contain enteric-coated microgranules in tablet form. The enteric-coated microgranule content in LFDT affect qualities such as tensile strength, disintegration time in the mouth, and dissolution behavior in the acid stage and in the buffer stage of LFDT. The 47.4% content of the enteric-coated microgranules was selected to give sufficient tensile strength (not less than 30 N/cm²), rapid disintegration time in the mouth (not more than 30 s), and dissolution behavior in the acid stage and buffer stage similar to current lansoprazole capsules. Compression force affected the tensile strength and the disintegration time in the mouth, but did not affect the dissolution behavior in the acid and buffer stages.

Key words rapidly disintegrating tablets; roughness; L-HPC; compression force; dissolution

Tablets that disintegrate rapidly in the mouth are convenient for patients who have difficulty in swallowing conventional oral dosage forms. Although various manufacturing technologies such as tablet molding,^{1,2)} freeze-drying,^{3–7)} spray-drying,^{8–11)} disintegrant addition,^{12–16)} sublimation,¹⁷⁾ and sugar-based excipients¹⁸⁾ have been studied, rapidly disintegrating tablets that are superior in both pharmaceutical function, for example, sustained-release dosage forms and enteric dosage forms, and in case of swallowing have rarely been reported. Lansoprazole, a substituted benzimidazole, is a highly specific inhibitor of gastric ($\text{H}^+ + \text{K}^+$)-ATPase.^{19,20)} Since lansoprazole is unstable under acidic conditions, it is necessary to design enteric dosage forms that can protect against degradation in the stomach. Lansoprazole is marketed as a capsule containing enteric-coated granules, but some patients may find capsules difficult to swallow due to their size. Therefore it has been thought necessary to develop a patient-friendly enteric dosage form that is easy to swallow.

The purpose of this study was to develop a new formulation of lansoprazole, lansoprazole fast-disintegrating tablets (LFDT), which are rapidly disintegrating tablets that are easy to swallow as well as an enteric dosage form, with a simple manufacturing method using a conventional tablet press. LFDT consist of enteric-coated microgranules and inactive granules. In our previous studies,^{21,22)} we reported the design of multifunctional enteric-coated microgranules with improved oral acceptance, sufficient flexibility of the enteric layers against compression, and improved stability of lansoprazole. In the design of the inactive granules, it was necessary to find a suitable binder with excellent compactibility and a suitable rapid disintegrant in saliva. We formulated the inactive granules using four excipients, mannitol, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), and crospovidone. Mannitol was used as the basic excipient because it has a sweet taste and leaves a cooling sen-

sation in the mouth. Microcrystalline cellulose was used as a binder as it has high water absorbency, and tablets containing microcrystalline cellulose are characterized by short disintegration time, high hardness, and low friability. L-HPC was used as a binder and disintegrant because it has different properties as a binder and disintegrant by selecting particle size and substitution level (hydroxypropoxy group content). Crospovidone was used as a disintegrant as it rapidly exhibits high capillary activity and pronounced hydration capacity with little tendency to form gel. However, the rapidly disintegrating tablets comprised of a large amount of water-insoluble excipients may feel rough. We evaluated the effects of hydroxypropoxy group content in L-HPC on the sensation of LFDT and clarified the effects of compression on the properties of LFDT, such as the tensile strength, disintegration time in the mouth, dissolved percentage in the acid stage, and dissolution profiles in the buffer stage.

Experimental

Materials Lansoprazole was synthesized at Takeda Chemical Industries, Ltd. Commercial lansoprazole capsules were obtained in-house at Takeda Chemical Industries, Ltd.

Lactose monohydrate-microcrystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, mean particle size 150–180 μm) and L-HPC (hydroxypropoxy groups: L-HPC-33, 5.0–6.9%; L-HPC-30, 13.0–16.0%) were kindly supplied by Freund Industrial Co., Ltd., and Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., respectively.

Methacrylic acid copolymer dispersion (Eudragit® L30D-55) and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit® NE30D) were purchased from Röhm GmbH. L-HPC (hydroxypropoxy groups: L-HPC-32, 7.0–9.9%; L-HPC-31, 10.0–12.9%) and hydroxypropyl methylcellulose 2910 (TC-5 EW) were purchased from Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Mannitol and polysorbate 80 were purchased from Merck Japan Ltd. Magnesium carbonate (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), hydroxypropyl cellulose (HPC-SSL, Nippon Soda Co., Ltd.), talc (Matsumura Industrial Co., Ltd.), glyceryl monostearate (P-100, Riken Vitamin Co., Ltd.), macrogol 6000 (Sanyo Chemical Industrial, Ltd.), triethyl citrate (Citroflex 2, Morimura Bros., Inc.), microcrystalline cellulose (Ceolus KG-801, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), crospovidone (Polypiasdone XL-10, ISP Japan Ltd.), erythritol (Nikken Chemicals Co., Ltd.), and magnesium stearate (Taihei

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: Shimizu_Toshihiro@takeda.co.jp

Table 2. Formulation of Enteric-Coated Microgranules

Core	Lactose monohydrate-microcrystalline cellulose spheres	30.0 mg
Active compound layer	Lansoprazole	30.0 mg
	Magnesium carbonate	10.0 mg
	Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32)	5.0 mg
	Hydroxypropyl cellulose	10.0 mg
	Purified water ^{a)}	128 µl
Intermediate layer	Hydroxypropyl methycellulose 2910	7.0 mg
	Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32)	5.0 mg
	Talc	3.0 mg
	Titanium dioxide	3.0 mg
	Mannitol	7.0 mg
Enteric layer 1	Purified water ^{a)}	100 µl
	Methacrylic acid copolymer dispersion ^{b)} (Eudragit L30D-55)	15.26 mg
	Ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion ^{b)}	1.7 mg
	Macrogol 6000 (Eudragit NE30D)	1.7 mg
	Glyceryl monostearate	1.0 mg
	Polysorbate 80	0.3 mg
	Citric acid	0.02 mg
	Pigment	0.02 mg
	Purified water ^{a)}	70 µl
Enteric layer 2	Methacrylic acid copolymer dispersion ^{b)} (Eudragit L30D-55)	84.0 mg
	Ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion ^{b)}	9.33 mg
	Triethyl citrate (Eudragit NE30D)	18.7 mg
	Glyceryl monostearate	6.0 mg
	Polysorbate 80	1.8 mg
	Citric acid	0.05 mg
	Pigment	0.12 mg
	Purified water ^{a)}	142 µl
Enteric layer 3	Methacrylic acid copolymer dispersion ^{b)} (Eudragit L30D-55)	7.63 mg
	Ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion ^{b)}	0.85 mg
	Macrogol 6000 (Eudragit NE30D)	0.85 mg
	Glyceryl monostearate	0.50 mg
	Polysorbate 80	0.15 mg
	Citric acid	0.01 mg
	Pigment	0.01 mg
	Purified water ^{a)}	35 µl
Overcoating layer	Mannitol	10.0 mg
	Purified water ^{a)}	60 µl
Total		270.0 mg

a) Removed during processing. b) Dry lacquer substance.

Table 3. Operating Conditions for Enteric-Coated Microgranules

	Active compound layer	Intermediate layer	Enteric layer	Overcoating layer
Total charge amount (kg)	2.55	3.3	3.12	3.24
Inlet air volume (m³/min)	1.0	1.5	1.5	1.5
Inlet air temperature (°C)	65	75	75	75
Product temperature (°C)	ca. 30	ca. 40	ca. 40	ca. 40
Atomizing air volume (NL/min)	80	100	100	100
Spray rate (g/min)	ca. 20	ca. 20	ca. 20	ca. 20
Rotor speed (rpm)	500	550	600	600

reported a new type of rapidly disintegrating tablet with good texture using microcrystalline cellulose with small particle size and spherical sugar granules. On the other hand, patients sense roughness when some water-insoluble excipient remains in powder form in the mouth after it absorbs saliva.

The rough texture was evaluated as more unpleasant in the order L-HPC>crospovidone>microcrystalline cellulose. The improvement of the rough texture of L-HPC was thus attempted from the viewpoint of water absorption properties. In this study, we selected the small particle sizes (mean particle size, approximately 25 µm) of L-HPC because they are

smoother than large particle sizes (mean particle size, approximately 40 µm). There are three grades of L-HPC with different water absorption properties based on different hydroxypropoxy group content.²³⁾ The water absorption properties of L-HPC were evaluated by viscosity measurement of L-HPC suspension. The viscosity decreased markedly with decreasing hydroxypropoxy group content, as shown in Fig. 1. It was thought that L-HPC with hydroxypropoxy group content lower than L-HPC-32 might decrease the water absorption capacity of L-HPC. A new grade of L-HPC (L-HPC-33), in which the hydroxypropoxy group content is

EP 1 813 275 A1

provided in Table 2. Where the enteric coat remains intact, the profile typically remains generally the same.

Table 2



5

10

15

20

25

30

35

40

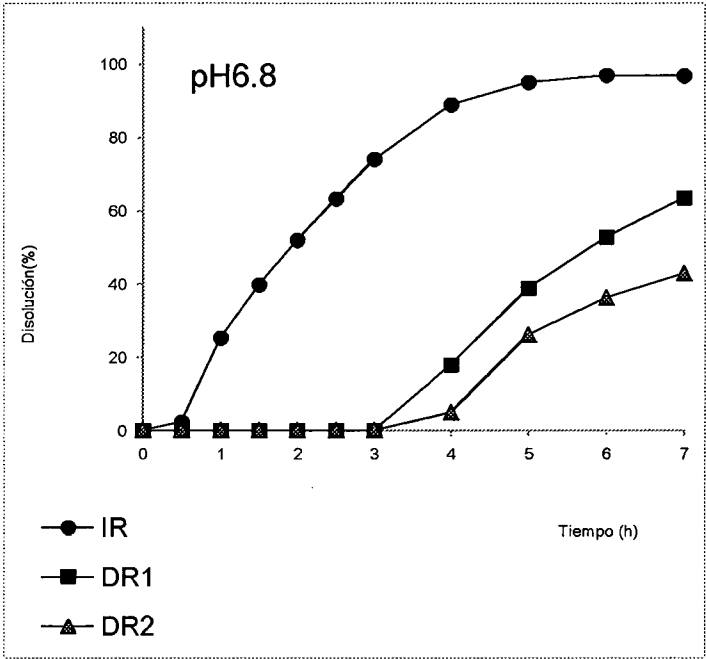
45

50

55

Materials	Example Number				
	10	(20)	30	40	50
Core	Values in mg per final Tablet				
Sugar spheres 250-350 micron	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5
Sugar spheres 400-500 micron	23.5	23.5	23.5	23.5	23.5
Total inert part	70	70	70	70	70
Drug Layer					
Hypromellose	15	15	15	15	15
Talc extra fine	15	15	15	15	15
Lansoprazole	30	30	30	30	30
Total Drug Layer	60	60	60	60	60
Subcoat I					
Hypromellose	6	6	6	6	6
Talc extra fine	9	9	9	9	9
Total Subcoat I	15	15	15	15	15
Subcoat II					
Hypromellose	15	15	15	15	15
Magnesium carbonate	15	15	15	15	15
Total Subcoat II	30	30	30	30	30
Enteric coat					
Methacrylic acid copolymer type C (EUDRAGIT® L-30 D-55)		(75)	-	-	
Methacrylate copolymer (EUDRAGIT® L-100 55)	78				50
Methacrylic acid copolymer type B (EUDRAGIT® S-100)	-	-	-	-	20
Methacrylic acid, methylmethacrylate, and methylmethacrylate copolymer (EUDRAGIT® FS)	-	(19)	-	-	-
Hypromellose phthalate (HPMCP HP-55)	-	-	56	80	-
Polyethylene glycol 6000	-	-	-	8	-
Talc extra fine	31	32	-	-	26
Triethylcitrate	8	11	5.5	-	7
Titanium dioxide	5.5	3	-		2
Total Enteric coat	122.5	140	61.5	88	105
Total core	297.5	315	236.5	263	280

Tiempo	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



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% recubrimiento)
Ejemplo de Producción 35 (capa de droga) +59 (capa intermedia) +62 (capa de liberación controlada) +63 (capa de recubrimiento de manitol)