



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 12-156-938

TÍTULO SOLICITADO: “PELÍCULA DE ÉTER DE CELULOSA QUE TIENE UNA BAJA OPACIDAD AÚN CON UNA ELEVADA CONCENTRACIÓN DE CLORURO SÓDICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA”

PUBLICACIÓN: Gaceta 663 de 1 de marzo de 2013, N° de publicación 80.

PRIORIDAD: KR 10-2012-0040422 18/04/2012

SOLICITANTE: SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **FARMACÁPSULAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. RATIFICACIÓN

Mediante el presente escrito ratifico que la solicitud 12-156-938, referida a películas para cápsulas duras, películas para alimentos, películas médicas, o películas industriales y un método para producirlas; no cumple con los requisitos de patentabilidad y no puede ser objeto de patente.

En el sustento de oposición presentado el 23 de agosto 2013, se demostró que la solicitud en trámite no cumple con los requisitos para ser aceptada, debido a que carece de claridad, concisión y soporte en la descripción.

Lo anterior en vista que los documentos US6294008 y EP1045000 anticipaban la película reclamada en la solicitud en trámite, y los documentos US6294008, US 4993137 y EP 1502588, anticipaban el método de fabricación de la película.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

En adición a lo mencionado en el numeral precedente, debo anotar que la solicitud en curso, referida, reitero, a una película de éter de celulosa más cloruro de sodio, y a un método de preparar una película disolviendo éter de celulosa que se irradia con ondas ultrasónicas, para luego impregnar la solución sobre un sustrato y secar la solución, incumple los requisitos materiales de patentabilidad en los términos que se precisarán en el presente documento:

2.1. OBJECIONES A LA UNIDAD INVENTIVA – I) PELÍCULA Y II) MÉTODO

Como se ha podido apreciar hasta este punto, desde la reivindicación 1 a la 6 el solicitante se refiere a una película ya conocida en el estado del arte.

Sin embargo, a partir de la reivindicación independiente 7, se observa el interés del solicitante por un método para fabricar una película diferente a la reclamada en las reivindicaciones precedentes, pues el rango de cloruro de sodio que en la 7 se reclama es: "*mayor de 0,3% en peso y 0,6 % en peso o menos*", así mismo, en las reivindicaciones dependientes de la 7, se reclaman datos más específicos de la película tal y como el tipo de éter de celulosa (Rv. 9), la cantidad de celulosa en la solución no tratada (Rv. 10) y la adición de un plastificante (Rv. 12 a 14), datos que no habían sido revelados en previamente.

Por las razones expuestas, se pone de presente ante ese Despacho que la película reclamada (Rv. 1 a 6) no tiene relación sobre un único concepto inventivo con el método de fabricación reclamado (Rv. 7 a 14) y mucho menos con la película que puede ser obtenida por ese método.

2.2. PELICULA (Reivindicaciones 1 a 6)

2.2.1. Carencia de novedad y nivel inventivo

De acuerdo al último capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante (10.12.2013), la película se define así:

1. Una película que comprende éter de celulosa y cloruro de sodio, en donde una cantidad del cloruro de sodio es de 0,25% en peso a 0,6% en peso, basado en el peso total de la película, y la película tiene una relación de reducción de transmisión de luz de 15% o menos.

Se observa que la nueva reivindicación 1 **no es clara**, pues la expresión “*una cantidad*” genera confusión sobre el rango de cloruro de sodio reclamado.

Por otro lado, el parámetro: relación de reducción de la transmisión de la luz, no es una característica técnica esencial que haga parte de la composición o que la defina, sino que **se refiere a un resultado a alcanzar**.

Como se puede observar, el objeto de la solicitud permanece constante desde el inicio del trámite y consiste en: “*Una película que comprende éter de celulosa y cloruro de sodio en un rango de 0,25% a 0,6 % p/p del peso total de la película.*”, por lo cual, los argumentos presentados en los anteriores escritos de oposición, continúan siendo válidos en este nuevo capítulo reivindicatorio:

Exp 12-156938	US6294008	EP1045000
Una película que comprende	Película	Película
éter de celulosa	Éter de celulosa	Éter de celulosa
y cloruro de sodio en un rango de 0,25% a 0,6 % p/p del peso total de la película	Cloruro de sodio al 0.3 % p/p	lones gelificantes como KCl

Del cuadro es evidente la **falta de novedad y nivel inventivo** de las películas reclamadas en la reivindicación principal frente al documento **US6294008**.

Adicionalmente, se deja de presente que dado que la reivindicación 1 no es novedosa ni inventiva, entonces ninguna de las reivindicaciones dependientes 2 a 6 pueden considerarse nuevas o inventivas.

2.2.2. Referencia a resultados a alcanzar

Las reivindicaciones 2, 4 y 6 reclaman la película mediante **resultados a alcanzar**, pero no se refieren a características técnicas estructurales de la composición que la defina claramente:

2. La película de la reivindicación 1, en donde la película tiene una relación de reducción de transmisión de luz de 2% o menos.

4. La película de la reivindicación 3, en donde la película tiene una transmisión de luz de 80% o mayor.

6. La película de la reivindicación 1, en donde la película tiene un índice de transmisión de vapor de agua (WVTR) de 160g/m²/día o menos.

Adicionalmente, se pone de presente que para la medición de los parámetros reclamados (*transmisión de la luz y de vapor de agua*), no hay referencia a farmacopeas o literatura científica que describa en detalle la realización de estos ensayos y que brinden una guía para realizarlos con trazabilidad y de forma reproducible, en ese sentido, no se considera que el soporte de las páginas 5 y 7 sea suficiente para garantizar la reproducibilidad del mismo:

Tal como se emplea en esta especificación, el término "transmisión de luz" se refiere a una transmisión de luz de la película, medida irradiando una luz, que tiene una longitud de onda de 420 nm, sobre la película, utilizando un espectrofotómetro UV. El término "relación de reducción de transmisión de luz" se refiere a un resultado de restar una transmisión de luz en t=4 semanas de una transmisión de luz en t=0 semanas. Es decir, entre mayor sea la transmisión de luz de la película, menor es la opacidad de la película. Entre menor sea la transmisión de luz de la película, mayor es la opacidad de la película. Entre más baja sea la relación de reducción de transmisión de luz de la película, menor es la variación en la opacidad con el tiempo.

Por todo lo expuesto, se considera que las reivindicaciones 2, 4 y 6 no son patentables ni deberían ser aceptadas por ese Despacho.

Por otro lado, las reivindicaciones 3 y 5 no aportan características que le otorguen novedad o nivel inventivo a la película, únicamente revelan que la película puede

ser transparente o coloreada, de esta forma, **carecen de concisión** pues no definen los pigmentos de la formulación o la formulación misma (reivindicaciones 3 y 5).

3. La película de la reivindicación 1, en donde la película es una película transparente.

5. La película de la reivindicación 1, en donde la película es una película de color.

De acuerdo a las anteriores observaciones se entiende pues que las reivindicaciones 1 a 6 carecen de novedad y nivel inventivo en vista de los documentos **US6294008** y **EP1045000**.

2.3. MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UNA PELÍCULA

2.3.1. Carencia de Nivel Inventivo

La reivindicación independiente 7 se refiere a un método de preparación de una película:

7. Un método de preparar una película, en donde el método comprende:

disolver éter de celulosa en un disolvente para obtener una solución de éter de celulosa no tratada;

irradiar con ondas ultrasónicas la solución de éter de celulosa no tratada para obtener una solución de éter de celulosa tratada;

impregnar la solución de éter de celulosa tratada sobre un sustrato de vidrio; y

secar la solución de éter de celulosa impregnada,

en donde el éter de celulosa comprende cloruro de sodio, en donde una cantidad del cloruro de sodio es mayor de 0,3% en peso y 0,6% en peso o menos, basado en el peso total del éter de celulosa.

la parte caracterizante de dicho método es el paso de la irradiación con ondas ultrasónicas. Sin embargo, es bien conocido en el estado del arte la aplicación de ultrasonido para obtener soluciones homogéneas, para dispersar o desaglomerar sólidos en líquidos, para desintegrar e incluso para la limpieza de materiales de laboratorio, tal y como lo demuestra la siguiente información de *Hielscher Ultrasound technology*:

"Ultrasonic homogenization and dissolving is a quick and reliable means to prepare samples of all sizes. In industrial production, the preparation of homogeneous and well-dissolved solutions is often a crucial factor to guarantee steady product characteristics and a consistent quality. Ultrasonic dissolvers are available as compact lab devices and as full-commercial industrial dissolvers.

Ultrasonics is a well-known, reliable tool for sample preparation in the lab. Usual applications include homogenization, emulsification, dispersion, extraction, degassing, and sonochemical treatments." Hielscher Ultrasound technology.¹ El subrayado es nuestro.

Lo anterior, es además mencionado en documentos que fueron anteriormente presentados ante ese Despacho, como los siguientes:

EP 1547583 – *Cápsule consisting essentially of low-substituted cellulose ether* – 25.06.2008; y

EP 1591106 - *Film preparation and process for preparing the same* – 02.11.2005

Se destaca que en el arte previo como en el caso del documento **WO 2009061821**, publicado el 14 de mayo de 2009, titulado: "*Cellulose ether coating compositions and method*"; se divulgaban ampliamente las soluciones de éteres de celulosa para la formación de películas en la industria farmacéutica o de alimentos y también la dificultad del uso de soluciones de éteres de alto peso molecular:

"[0003] Cellulose ethers are commonly used as a film coating material on tablets, as a food additive, and in pharmaceutical capsules. Low molecular weight cellulose ethers oftentimes exhibit yellowing or discoloration. It is known that as the molecular weight of the cellulose ether decreases, the degree of discoloration increases. Using cellulose ethers of higher molecular weight improves the color, however, higher molecular weight cellulose ethers are difficult to use in spray coating operations.

[0004] It would be desirable to develop low molecular weight cellulose ether coating compositions that are readily applied to a substrate and provide a coating acceptable for appearance-sensitive applications."

El cuadro siguiente muestra la comparación entre las características reclamadas en la reivindicación 7 y los documentos **US6294008**, **WO2009061821**, **EP1547583** y **EP1591106**:

¹ <http://www.hielscher.com/ultrasonic-dissolving-of-solids-in-liquids.htm>

REYES & REYES

A B O G A D O S

Exp 12-156938	WO 2009061821	US6294008	EP 1547583	EP 1591106
7. Método para preparar película	Método para preparar película	Método para preparar cápsulas (Col. 2)	-	-
Disolver éter de celulosa en un disolvente	[00087] Film Coating Liquid Preparation [00088] All coating components are completely dissolved in the aqueous vehicle. Stock solutions are prepared as outlined below.	(Col. 2, ln. 8 y 9) "The cellulose ether us dissolved in wáter to form a dip coating solution"	-	(párr. [0018]) The aqueous dispersion of low-substituted cellulose ether can be prepared without any special agitator simply by placing the low-substituted cellulose ether in water, or by adding water to the low-substituted cellulose ether for absorption and expansion.
Irradiar con ondas ultrasónicas la solución obtenida	[00090] (...) The water is stirred using a StedFast™ Stirrer (model no, SL 600, Fisher Scientific) equipped with a marine propeller-type stirring shaft. Low-hydroxypropyl cellulose ether is slowly added to the stirring hot water until all of the powder is thoroughly dispersed.	-	(...) for preparing the cellulose ether dispersion obtained by collision of the low-substituted cellulose ether with each other, (...)The homogenizers may preferably include (...) and an ultrasonic homogenizer that utilizes vibration of ultrasonic waves such as the ultrasonic homogenizer by Nippon Seiki Co., Ltd.. (párr. [0031])	(párr. [0019]) Examples of the wet-type pulverizer may include a vibratory ball mill, a colloid mill, a homomixer, a propeller-type homogenizer, a high-pressure homogenizer, a ultrasonic homogenizer and a wet-type pulverizer of stone-mortar form.
Impregnar la solución sobre un sustrato de vidrio	[00097] Film Coating Application [000100] and the film coating formulation is atomized onto the tumbling tablet bed via the nozzle	"Metal pins are dipped into the coating solution" (col. 2, ln. 9 y 10)	-	-
Secar la solución impregnada	[000100] After the desired amount of film coating formulation has been introduced onto the tumbling tablet bed, atoraization is stopped, and the film-coated tablets are tumbled continuously for 30 minutes to dry.	"The solution is allowed to gel and subsequently dry on the pins to form thin films of dried cellulose ather around the pins" (Col. 2, ln. 10 a 12)	-	-

Se tiene entonces que el arte previo revelaba la preparación de soluciones de éteres de celulosa mediante la disolución de la misma (**US6294008** y **WO2009061821**) y su homogenización mediante irradiación con ondas ultrasónicas (**EP1547583** y **EP1591106**).

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia al combinar las enseñanzas de **US6294008** ó **WO2009061821** junto con **EP1547583** ó **EP1591106**, habría mejorado la estabilidad y la homogenización la solución de éter de celulosa irradiándola con ondas ultrasónicas – p.ej. para mejorar la atomización de la misma sobre los sustratos. Por lo tanto, la solicitud **carece de nivel inventivo**.

Dado que la reivindicación independiente 7 no es novedosa ni inventiva, ninguna de las reivindicaciones dependientes 8 a 14 pueden considerarse nuevas e inventivas.

Adicionalmente, como se ha podido apreciar, la materia reclamada consiste en una simple yuxtaposición de la materia conocida en el estado del arte, lo cual de ninguna manera le otorga nivel inventivo a la materia reclamada.

2.3.2. Carencia de Claridad

Reivindicación 7

Se considera que el porcentaje de NaCl incluido en dicha reivindicación 7, no es una característica técnica esencial del MÉTODO sino que define el PRODUCTO a ser obtenido, pero ésta reivindicación se dirige a un MÉTODO - al igual que las dependientes – y no a la película y sus componentes. Por lo tanto, se considera que la reivindicación **no es clara**.

Sin embargo, se pone de presente que el documento **US6294008**, ya revelaba la **inclusión de NaCl en dichas soluciones de éteres de celulosa**.

Reivindicaciones dependientes 8 a 14

Se refieren al método de fabricación:

8. El método de la reivindicación 7, en donde el éter de celulosa es soluble en agua, y el disolvente es un disolvente acuoso que es miscible con agua y es capaz de disolver el éter de celulosa soluble en agua.
9. El método de la reivindicación 7, en donde el éter de celulosa comprende por lo menos una seleccionada del grupo conformado por metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa.
10. El método de la reivindicación 7, en donde la solución de éter de celulosa no tratada tiene una concentración de éter de celulosa de 5% en peso a 25% en peso.
11. El método de la reivindicación 7, en donde la ultrasonificación comprende irradiar ondas ultrasónicas, que tienen una frecuencia de 10kHz a 30kHz, sobre la solución de éter de celulosa no tratada, con una energía de 80 kJ/L (por volumen de la solución de éter de celulosa no tratada) a 300 kJ/L (por volumen de la solución de éter de celulosa no tratada).
12. El método de la reivindicación 7, que comprende además agregar un plastificante a la solución de éter de celulosa no tratada.
13. El método de la reivindicación 12, en donde el plastificante comprende por lo menos uno seleccionado del grupo conformado por glicerol, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol.
14. El método de la reivindicación 12, en donde una cantidad del plastificante es desde 1 parte en peso a 10 partes en peso, basado en 100 partes en peso del éter de celulosa.

Sin embargo, se deja de presente que las reivindicaciones 8 a 10 y 12 a 14 revelan un método de elaboración de una película de éteres de celulosa **CARACTERIZADO POR** los componentes de la composición, veamos:

Reiv.	El método de las reivindicaciones precedentes donde:	Parte caracterizante
8	Éter de celulosa es soluble en agua y el disolvente es miscible en agua y capas de disolver el éter de celulosa en agua	
9	El éter de celulosa es por lo menos una de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa	
10	Solución de éter de celulosa tiene una concentración de éster de celulosa de 5% a 25% p/p	
12	Adicionar un plastificante	
13	El plastificante puede ser glicerol, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol	
14	El plastificante está presente en una cantidad de 1 parte en 10 parte de peso, basado en 100 partes de peso de éter de celulosa	

De acuerdo a lo anterior, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones **no son claras ni coherentes** con el método de fabricación y los documentos **US6294008 ó WO2009061821** ya divulgaban esos "componentes" como parte de la composición de éteres de celulosa.

En cuanto a la reivindicación 11, no se considera que aporte sea un dato esencial, pues además de ser producto de la experimentación rutinaria en el ámbito de la pre formulación y formulación de la farmacia, está dentro de los rangos que normalmente se manejan para desintegración celular y homogenización: < 100 KHz (de alta potencia). (ver anexo *Seminario IV- Ruptura celular y remoción de insolubles · ultrasonido*).

Dado que todas las características del método de obtención de película y composición de película habían divulgadas por diferentes documentos del estado de la técnica, se considera que incumplen con los requisitos de Patentabilidad.

III. PRUEBAS

1. El documento **WO 2009061821** publicado el 14 de mayo de 2009, titulado: "*Cellulose ether coating compositions and method*", portada, p. 24 a 27.
2. Anexo Seminario IV- Ruptura celular y remoción de insolubles · ultrasonido, tomado de: catedras.quimica.unlp.edu.ar/ingenieriabioquimicalyII/ultrasonido.doc, consultado en Febrero de 2014.

IV. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad FARMACÁPSULAS S.A., las recibirá en sus oficinas localizadas en la Carrera 1 N° 46-84 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

Seminario IV

***RUPTURA CELULAR
y REMOCIÓN DE INSOLUBLES***

ULTRASONIDO

ULTRASONIDO

Desintegradores ultrasónicos

Son equipos que se utilizan para romper membranas celulares y disgregar aglomeraciones celulares.

Utilizan ondas de presión de ultrasonido. Una onda de presión de ultrasonido es toda onda cuya frecuencia de vibración es superior a la capacidad auditiva del ser humano. Las ondas audibles tienen frecuencias de vibración entre 20 y 16000 Hz, por lo tanto las ondas ultrasónicas se encontrarán por encima de 16000 Hz, pudiendo llegar a 1 GHz de frecuencia.

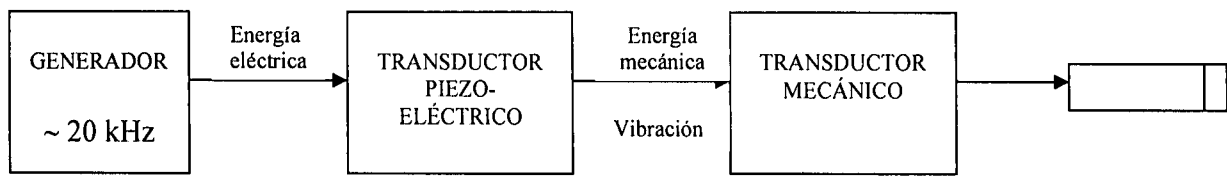
Las fuentes que se utilizan en la actualidad para la generación de ondas ultrasónicas se obtienen de materiales como el cuarzo (cristales) o de cerámicas, como por ejemplo de Titanato de Bario.

Estos materiales fundamentalmente presentan una propiedad que se denomina **piezoelectricidad**, y hace que al aplicar una tensión alterna a una pieza fabricada de este material, ésta comience a vibrar. Cuando la frecuencia de la señal eléctrica aplicada coincide con la frecuencia de resonancia propia del material, éste puede llegar a producir las máximas contracciones y expansiones posibles, generando las ondas de presión altamente energéticas, necesarias para la ruptura de la pared celular.

El mecanismo de disrupción celular por ultrasonido esta asociado con el proceso de cavitación. Este consiste en la formación y crecimiento de burbujas en una zona de baja presión que luego viajan a zonas de mayor presión e implotan, debido a la acción de las intensas ondas sonoras, produciendo un desgaste de la superficie donde colapsan (que es la pared celular).

Durante la fase de colapso de las burbujas, una gran cantidad de energía ultrasónica es convertida en energía mecánica en forma de ondas elásticas.

Las partes fundamentales que integran un desintegrador ultrasónico son básicamente un **generador de corriente alterna** de aproximadamente 20 kHz. Éste envía una señal eléctrica a un **transductor piezoeléctrico**, que convierte esa energía eléctrica en energía mecánica o de vibración. La energía mecánica es transmitida a un **transductor mecánico** que acopla la energía de vibración proveniente del material piezoeléctrico a uno o más elementos que conducen y entregan la energía de las ondas de presión ultrasónicas al medio a tratar.



Desventajas:

- ✗ El ultrasonido genera mucho calor, por lo que requiere de un buen control de temperatura
- ✗ Los productos de interés pueden ser degradados en el curso de la disrupción celular
- ✗ Los radicales libres que son generados pueden reaccionar con otras moléculas
- ✗ Produce altos niveles de sonido
- ✗ No se utiliza a escala industrial por sus costos elevados
- ✗

Las aplicaciones del ultrasonido se dividen según sea la potencia de la onda ultrasónica:

	Frecuencia	Potencia	Ejemplos
De baja potencia	> 100 kHz.	< 1 W/cm ²	Testeo de materiales, diagnóstico médico.
De alta potencia	< 100 kHz.	>1 W/cm ²	Desintegración celular, homogeneización.

Además, se utiliza en investigaciones farmacéuticas, biotecnología, diagnósticos, microbiología, biología celular, medicina y química.

La transferencia del ultrasonido al medio líquido se puede realizar de dos formas:

- 1) Por transferencia directa: el elemento o punta que transmite las ondas de presión se introduce directamente en el medio líquido.
- 2) Por transferencia indirecta: lo que se hace es disponer el fluido a tratar dentro de un tubo, por lo tanto la onda de presión tendrá que atravesar la pared del mismo.

La transferencia directa genera amplitudes de oscilación de la onda mucho mayores que en la transferencia indirecta, por esta razón el primer método se utiliza para romper células, mientras que el segundo para disgregar aglomeraciones celulares.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 May 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/061821 A2

(51) International Patent Classification:
C08L 1/26 (2006.01) C09D 101/26 (2006.01)

(74) Agent: BARTHEL, Ted, J.; Whyte Hirschboeck Dudek S.C., 555 East Wells Street, Suite 1900, Milwaukee, WI 53202 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/082485

(22) International Filing Date:
5 November 2008 (05.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/986,731 9 November 2007 (09.11.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): UNION CARBIDE CHEMICALS & PLASTICS TECHNOLOGY LLC [US/US]; 2020 Dow Center, Midland, MI 48674 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROGERS, True, L. [US/US]; 2111 Burlington Drive, Midland, MI 48642 (US). HOLBROOK, Debora, L. [US/US]; 5511 North Shore, Pinconning, MI 48650 (US). COPPENS, Karen, A. [US/US]; 5810 Windy Gyle, Midland, MI 48640 (US). SCHMITT, Robert, L. [US/US]; 40 Regional Road, Annandale, NJ 08801 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: CELLULOSE ETHER COATING COMPOSITIONS AND METHOD

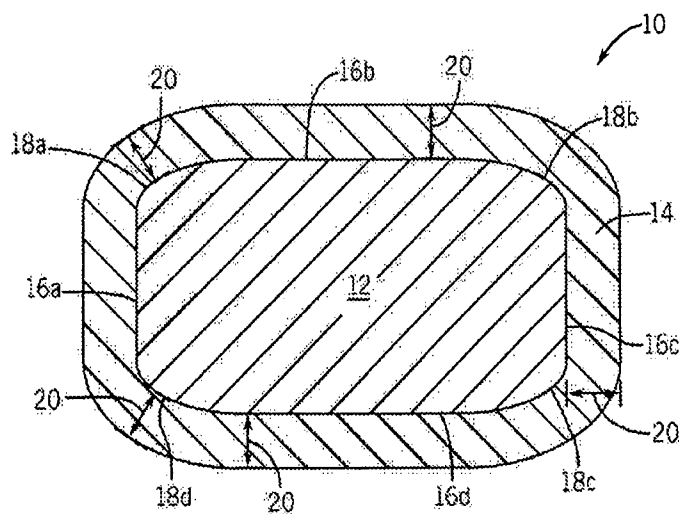


FIG. 1

(57) Abstract: The present disclosure is directed to cellulose ether compositions for film-forming coating applications. A coating composition is provided which contains an aqueous solution of either a very low viscosity cellulose ether or a low-hydroxypropyl cellulose ether, the coating composition having low color. The low viscosity of the cellulose ether component enables the coating composition to contain a high concentration of cellulose ether. Provision of these high concentration cellulose ether coating solutions improves production efficiency by reducing the time required to coat a substrate.

hydroxypropyl cellulose ether coating compositions. The materials, along with their corresponding functions, are listed in the table below.

Ingredient	Function
Low-hydroxypropyl Cellulose Ether	Film-Former
PEG 400	Plasticizer
FD&C Yellow No. 5	Soluble Dye

[00087] Film Coating Liquid Preparation

[00088] All coating components are completely dissolved in the aqueous vehicle. Stock solutions are prepared as outlined below.

[00089] Preparation of Hypromellose Stock Solutions

[00090] To make each low-hydroxypropyl cellulose ether stock solution, water is brought to a boil in a Sunbeam kettle (model no. K47AMD YE) containing an internal heating coil. After bringing the water to a rolling boil, the power supply to the kettle is removed, and the hot water is weighed into a beaker (beaker tare weight recorded). The water is stirred using a StedFast™ Stirrer (model no. SL 600, Fisher Scientific) equipped with a marine propeller-type stirring shaft. Low-hydroxypropyl cellulose ether is slowly added to the stirring hot water until all of the powder is thoroughly dispersed. The dispersion is then allowed to equilibrate to room temperature under constant stirring. Upon reaching room temperature, the low-hydroxypropyl cellulose ether has fully dissolved. The amount of water that evaporates is determined since the weights of the beaker and ingredients are known. The water that evaporates is replaced and mixed into the stock solution. The stock solution is then transferred to a jar, capped, and placed on a roller apparatus overnight. The stock solution is stored at 15°C until used. Prior to use, the stock solution is equilibrated to room temperature. A low-hydroxypropyl cellulose ether stock solution concentration of 30% (w/w) is prepared.

[00091] Preparation of Dye Stock Solution

[00092] To make the FD&C Yellow No. 5 dye stock solution, water is weighed into a beaker of volume capacity at least twice that occupied by the final stock solution. This

is done to allow room for vigorous mixing during homogenization. The dye is weighed and added to the water to obtain a 5% (w/w) concentration. The dispersion is then homogenized by a rotor-stator homogenizer (Polyscience, model no. X-520) using the procedure listed in the table below. The procedure is repeated 2-3 times to ensure sufficient dye dispersion and particle size reduction for dissolution.

Step	Duration (seconds)
Homogenize at 11,000 rpm*	15
Homogenize at 15,000 rpm*	15
Homogenize at 19,000 rpm*	15
Homogenize at 22,000 rpm*	15
Homogenize at 26,000 rpm*	15
Stop homogenizer, and use pipette to rinse sides of beaker with dispersion	60

*rpm = revolutions per minute

[00093] Preparation of Film Coating Formulations

[00094] The stock solutions are blended together to achieve the desired solid concentration of each ingredient in the resulting film coating formulation. For example, the low-hydroxypropyl cellulose ether stock solution is weighed into a tared jar. Next, polyethylene glycol (PEG) (in its pure form) is added. Then, the FD&C Yellow No. 5 stock solution is added. Finally, a sufficient quantity of water is added to the targeted concentration. The film coating formulation is allowed to mix for at least 30 minutes using a StedFast Stirrer (model no. SL 600, Fisher Scientific) equipped with a marine propeller-type stirring shaft.

[00095] Viscosity Measurement

[00096] The viscosity of the film coating formulation is measured using a Brookfield Digital Viscometer (model no. DV-II, Brookfield Engineering Laboratories, Inc.) equipped with an RV spindle set. Spindles 1 through 7 are used as necessary throughout the studies depending upon the viscosity of the film coating formulation. The spindle rotation settings used are dial readings of 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 50 and 100, with 0.5 being the slowest rotation speed and 100 the fastest. To prepare the instrument, the largest spindle necessary is estimated (depending upon visual observation of the sample viscosity) and attached to the

viscometer. The viscometer is then calibrated for that particular spindle. The digital display is programmed to provide the viscosity data in cP units. The dial is set to 0.5, and the spindle motor is turned on. The dial setting is gradually increased until the low indicator light is turned off, indicating that the spindle speed is sufficient to obtain a valid viscosity reading. Viscosity is recorded. Spindle setting is increased, and viscosity readings are recorded until the digital display read "EEE". This indicates that the spindle speed has become too rapid to obtain a valid viscosity reading. The motor to the viscometer is turned off prior to removal of the spindle. Each time a different spindle is used, the viscometer is calibrated for that particular spindle and the display programmed to provide the viscosity data in cP units. If possible, one to three spindles are used to test viscosity.

[00097] Film Coating Application

[00098] Scored, oval placebo tablets (400 mg per tablet) are compressed using 0.49" X 0.27" concaved tooling. The tablet formulation is listed in the table below.

Placebo Tablets	
85%	Pharmatose® DCL11, Spray Dried (lactose) - DMV International Lot No. 10242933
14.5%	Avicel® PH-102 (microcrystalline cellulose) - FMC BioPolymer Lot No. P205815128
0.5%	Magnesium Stearate - Mallinckrodt Lot No. C09465

[00099] Tablets are coated with the film coating formulations using a HI-COATER (model LDCS, Vector Corporation) equipped with a 1.3-L baffled pan. The spray nozzles are cleaned and calibrated using the "F3: Calibrate Guns" menu. The film coating trial parameters are programmed using the "F1: Manual Process" menu.

[000100] Prior to film coating, the tablets are de-dusted by placing them on a sieve and spraying compressed air through the tablet bed. Next, a 600-g batch of tablets is weighed and introduced into the pan, and the exhaust blower and process heat are initiated. The tablets are allowed to equilibrate to the desired temperature for up to 30 min prior to initiating the coating trial. Exhaust temperature is used as the operating temperature set point, meaning that the heat is automatically adjusted to maintain the exhaust air at a relatively constant temperature. Once the desired exhaust temperature is attained, the pan is

operated in continuous fashion, and the film coating formulation is atomized onto the tumbling tablet bed via the nozzle. After the desired amount of film coating formulation has been introduced onto the tumbling tablet bed, atomization is stopped, and the film-coated tablets are tumbled continuously for 30 minutes to dry. After drying, the pan, process heat and exhaust blower are stopped in that order.

[000101] The tablets are weighed before and after film coating to determine the percent weight gain. The film-coated tablets are visually inspected for bridging, coating of sharp curvatures, edging, and coat smoothness and homogeneity.

[000102] Results

[000103] Low-hydroxypropyl Cellulose Ether Coating Composition

[000104] The low-hydroxypropyl cellulose ether coating composition along with the parameters used to coat tablets are listed in the tables below. The composition contains a total of 23.94% solids, low-hydroxypropyl cellulose ether 2.66VLV comprised 21% of the 23.94% total solids. The fact that a 21% concentration of the low-hydroxypropyl cellulose ether coating composition is achieved is surprising because the viscosity remained sufficiently low to allow for atomization and tablet coating. Typically, METHOCEL concentrations for film coating do not exceed 10%, so the greater than 2-fold increase in cellulose ether concentration with the low-hydroxypropyl cellulose ether coating composition is significant. The desired amount of coating is applied within 28.4 min, and the weight gain is 3.56% (4% target). The coated tablets are of excellent quality. The applied coating is smooth and uniform.