

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-090486- -00010-0000

Fecha: 2011-03-10 16:39:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 06-090.486

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIÓN POLIMÉRICA PARA LA MANUFACTURA DE SUBUNIDADES DE CÁPSULA POR MOLDEO POR INYECCIÓN"

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Nuestra Ref.: P2006/000170

RESPUESTA AL OFICIO No. 14128 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 373
DE FECHA 29 DE OCTUBRE DE 2010
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado junto con mi memorial de respuesta al primer examen de fondo, de fecha 02 de julio de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- En la Reivindicación 1 se ha limitado el excipiente modificador de disolución, de manera que ahora se compone de una mezcla de hidroxipropilcelulosas (HPCs) de diferentes pesos moleculares, en una proporción de 20 al 65% p/p;
- Se elimina la Reivindicación 21;
- Se combinan las antiguas Reivindicaciones 22 y 23 en la nueva Reivindicación 21;
- Se limitan las composiciones farmacéuticas de la Reivindicación 31 (antigua Reivindicación 33), de acuerdo con la limitación realizada en la nueva Reivindicación 1 (específicamente formulaciones 1 a 3 y 5 a 8).

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que las reivindicaciones comprenden el término “aproximadamente”, que resulta impreciso.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que el término aproximadamente ha sido eliminado de las reivindicaciones.

3. a- i) El Examinador insiste en que la patente WO02/060385 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela cápsulas con una pared de cascarón, un enlazador, o una subunidad de la cápsula, compuesta por una composición farmacéutica para moldeo por inyección, que contiene 73% de Eudragit RS100:RL100 1:1, 10% de hidroxipropilmetilcelulosa, y 12% de alcohol estearílico.

El Examinador indica que la presente invención se diferencia de D1 únicamente en que se prefiere el uso de la mezcla Eudragit RS y RL. Sin embargo, D1 divulga composiciones específicas que contienen los dos polímeros de amonio metacrilato (RS y RL).

El Examinador insiste en que el problema a solucionar con la presente invención es la manufactura de cápsulas que proporcionan un perfil de liberación sostenida (de acuerdo con los ensayos 2 y 3 de la USP). Sin embargo, dicho problema habría sido solucionado previamente por

D1, usando los copolímeros Eudragit RL y RS de manera separada, y en combinación. De acuerdo con esto, el Examinador concluye nuevamente que las Reivindicaciones 1 a 36 no son inventivas.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D1 también afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 37, ya que dicha referencia también enseña un método para preparar una forma de dosificación farmacéutica multicomponente.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados con mi memorial del 02 de julio de 2010, el Examinador enfatiza lo siguiente:

- Aunque D1 establezca que el polímero preferido es Eudragit E100, en D1 también se enseñan los polímeros Eudragit RL y/o Eudragit RS, o incluso, una combinación de los dos (ver página 24, líneas 5-9). De la misma forma, el Ejemplo 3 de D1 enseña una formulación específica en donde el polímero es una mezcla de Eudragit RS y RL en proporción 1:1. Lo anterior permite concluir que D1 proporciona las indicaciones que llevarían a la persona medianamente versada en la materia a utilizar dicha mezcla de polímeros en la manufactura de cápsulas.
- El Examinador menciona que D1 divulga una lista de posibles agentes modificadores de la disolución, dentro de los que se encuentra la hidroxipropilcelulosa (HPC). El Examinador considera dicha mención como información suficiente para la persona medianamente versada en la materia.
- D1 ya había divulgado que la solubilidad del Eudragit RS y/o RL no depende del pH, y también que el proceso de desintegración de la cápsula se debe a la capacidad de hinchamiento en medio acuoso, ya conocida en el estado de la técnica.
- El Examinador argumenta que los perfiles de liberación se consideran como resultados previsibles, dado que los perfiles de hinchamiento del Eudragit RS y RL, y la HPC, ya eran conocidos.
- El Examinador concluye que D1 proporciona a la persona medianamente versada en la materia la información suficiente para desarrollar las cápsulas de la presente invención.

A

b- i) En primera medida, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que se ha limitado la Reivindicación 1, de forma particular el excipiente modificador de disolución, que ahora corresponde a un sólido hinchable, específicamente presente en una cantidad total de entre 20% y 65% p/p, y en donde el sólido hinchable es una mezcla de hidroxipropilcelulosas (HPCs) que tienen diferente peso molecular.

La anterior modificación es clave puesto que dicha mezcla de HPC de diferente peso molecular proporciona una ventaja técnica, por ejemplo, sobre composiciones que contienen únicamente una HPC y no una mezcla, ya que como se puede inferir de los resultados de los perfiles de disolución de los ejemplos (de acuerdo con el test de disolución de la USP2), particularmente los Ejemplos 4 y 5 que contienen HPC y un tipo de Eudragit (con las mismas proporciones y sólo difieren en la presencia de uno o dos HPC, respectivamente), la presencia de una mezcla de HPC permite un desprendimiento de la cápsula con un intervalo de tiempo extremadamente estrecho, como se evidencia a continuación:

Ejemplo	Intervalo de desprendimiento (min)
2	34-64 (20)
3	38-50 (12)
4	58-100 (42)
5*	36-40 (4)

*En el Ejemplo 5 se presenta una mezcla de Klucel EF y Klucel JF en proporciones iguales (31.5%)

Dicho intervalo de desprendimiento extremadamente estrecho permite concluir que la mezcla de HPC brinda reproducibilidad al proceso. Este resultado es aún más relevante si solamente comparamos las formulaciones de los Ejemplos 4 y 5, que presentan la misma proporción de Eudragit y alcohol estearílico. En el caso del Ejemplo 4, el intervalo de desprendimiento es muy amplio, revelando muy baja reproducibilidad. Por el contrario, el Ejemplo 5, que contiene una mezcla de Klucel EF y Klucel JF, permite obtener un intervalo estrecho, indicador de reproducibilidad.

Llamo la atención del Examinador a la importancia que tiene en un sistema de entrega de medicamento, de tipo cápsula, el desprendimiento de sus unidades, ya que el tiempo que tome la cápsula para desprenderse afecta directamente los procesos que sufre el fármaco una vez se



encuentran en el tracto gastrointestinal, siendo éstos la disolución, absorción, y finalmente, la biodisponibilidad del mismo. Por lo tanto, el hecho que los componentes de la cápsula, específicamente la mezcla de HPCs, le proporcionen reproducibilidad en el intervalo de desprendimiento, permite prever su impacto en la entrega efectiva del fármaco al organismo.

Ahora bien, en relación con el arte previo, debo insistir en varios aspectos de la presente invención que no son enseñados o siquiera sugeridos por D1. En primera medida, y teniendo en cuenta las recientes modificaciones, D1 no enseña o sugiere el uso en la formulación de una mezcla de HPC como modificador de la disolución. Por el contrario, las menciones en D1 acerca del HPC, en lugar de motivar a la persona medianamente versada en la materia a su inclusión, lo alejan de la misma, como se evidencia a continuación:

- D1 simplemente menciona la HPC en una lista de polímeros solubles en agua (página 24, línea 27). Antes de dicha mención, en la misma página 24, líneas 17-20, la solicitud explica que los vehículos poliméricos se pueden dividir en tres categorías, dentro de las que se incluyen, precisamente, los polímeros solubles en agua. Es claro entonces, que la primera mención en D1 sobre el uso de HPC es en combinación con, o como alternativa, al Eudragit. Nada en D1 proporciona a la persona medianamente versada en la materia sugerencia alguna que lo lleve a usar la HPC en combinación, y no como una alternativa al Eudragit;
- Adicionalmente, la HPC se menciona en una lista que comprende 24 alternativas diferentes, además de ser uno de 9 derivados de celulosa igualmente adecuados. Así, D1 no proporciona a la persona medianamente versada en la materia razón técnica alguna para escoger precisamente la HPC, en lugar, por ejemplo de la HPMC;
- Más adelante en D1, página 24, línea 32, se explican las razones por las cuales Poliox es el polímero soluble en agua preferido y apropiado, guiando con estas enseñanzas a la persona medianamente versada en la materia a usar dicho polímero en combinación con Eudragit E100 (que es el polímero preferido en la invención divulgada en D1);
- Ninguna de las menciones en D1 con respecto a la HPC son enfocadas hacia posibles mezclas de la misma con diferentes pesos moleculares.

A la luz de lo anterior, es claro que nada en D1 habría motivado a la persona versada en la materia, primero, a escoger la HPC de una lista de 24 diferentes opciones, y menos aún, a desarrollar una mezcla de HPC con diferentes pesos moleculares. Por el contrario, las enseñanzas de D1 habrían alejado a la persona versada en la materia, y la habría conducido, por ejemplo, al uso de Poliox, al ser claramente el polímero soluble en agua preferido.

El Examinador considera como motivación suficiente para utilizar la HPC una lista de diferentes polímeros solubles en agua. Sin embargo, considero respetuosamente que el análisis realizado por el Examinador es incorrecto, en tanto que aparentemente está contemplando el mismo invento para derivar la existencia de la sugerencia o razón para llegar al mismo. Esto es conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado realizado podemos citar el Manual Andino de Patentes (MAP), que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el Examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En la presente invención, el agente modificador de la disolución es una mezcla de HPC con diferentes pesos moleculares, mientras que en D1, el agente modificador de la disolución deseado para ser empleado junto con E100 es polióxido de etileno (poliox), el cual puede opcionalmente contener un segundo agente modificador de la disolución.

Estas diferencias en la mezcla polímero de metacrilato-modificador de la disolución, necesariamente generan cambios en las propiedades inesperadas de las capsulas así como en el perfil de liberación, como se demostró anteriormente en la tabla.

ii) El Examinador considera que la simple sugerencia de ciertos polímeros, en el presente caso Eudragit RS y RL, en un ejemplo y en una lista de posibilidades, es suficiente para motivar a la persona medianamente versada en la materia a su uso y la previsión de un

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.2.1.

resultado exitoso. Sin embargo, el Examinador parece olvidar que cada uno de los polímeros Eudragit son diferentes, algunos son catiónicos, otros son aniónicos, algunos presentan grupos de amonio cuaternario, etc. Por lo tanto cada tipo particular de Eudragit requiere de diferentes condiciones de procesamiento, y en especial cada una requiere de cantidades diferentes de plastificante (si es que lo requiere). El Eudragit E es un copolímero de (met)acrilato con grupos de amonio terciario y es soluble en los jugos gástricos a pH por debajo de 4.0. Por su lado, Eudragit RS/RL es un copolímero de (met)acrilato con grupos de amonio cuaternario que es insoluble en los jugos gástricos o entéricos y su solubilidad es independiente del pH.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Descriptivo (ver página 7, líneas 28 a 32), en donde se revela que la co-mezcla de HPC + Eudragit RL de la presente invención produce una forma de dosificación estable y mejorada: “Se ha determinado que estos polímeros co-mezclados se hidratan e hinchon considerablemente más que las composiciones poliméricas no co-mezcladas, bajo diferentes condiciones. Esto produce una formulación que presenta: (i) mejoras significativas en la reproducibilidad de la disolución; (ii) mejor influencia en la soldadura de la cápsula en el desmoldeo de las cubiertas de la cápsula; (iii) un mejor perfil de hidratación, que da como resultado una menor integridad estructural tras disolución; y (iv) propiedades superiores de aspecto y de tracción de las cubiertas resultantes”.

Para una cápsula de liberación temprana (con una ventana de 2 horas o menos), es posible extruir la cápsula como un componente de pared delgada (ver final de la página 17, líneas 8 a 16). El polímero Eudragit RL es considerado por el fabricante como un polímero altamente permeable independiente del pH, cuyos gránulos son insolubles en agua. Mediante la inclusión de la mezcla de HPCs en la co-mezcla se consiguen propiedades de tracción mejoradas tanto pre como post hidratación y un hinchamiento robusto en un rango de pH de 1 a 6.

De hecho, los datos contenidos en el Capítulo Descriptivo demuestran que las vainas de cápsula de la presente invención presentan un perfil de liberación que es altamente reproducible. Adicionalmente, éstas vainas se separan del linker en un rango de 30 a 60 minutos para un amplio rango de formulaciones evaluadas.

Es importante evaluar lo ilustrado en los Ejemplos 11 y 12, en donde se presentan dos proporciones diferentes de la mezcla de Eudragit RL100 y RS100. Los resultados del Ejemplo 11 (Eudragit RL100 21,60%, Eudragit RL100 2,40%) revelan que en el test de disolución el

8

intervalo de desprendimiento fue de 34-48min, mientras que para el Ejemplo 12 (proporciones inversas de EudragitRS100 y RL100), el intervalo de desprendimiento fue de 55-80minutos. Lo anterior evidencia que la proporción de la mezcla de Eudragit y la proporción de la mezcla de HPC, cambian drásticamente las propiedades de la cápsula. Ninguno de estos cambios son enseñados en D1, o siquiera se pueden prever de sus enseñanzas.

Adicionalmente, es importante insistir en que teniendo en cuenta los resultados de la referencia D1, y aquellos revelados en la presente invención, las cápsulas de E100 de D1 se disuelven con mayor rapidez que las formulas que contienen RL, y dicho resultado no podía derivarse de manera evidente de D1.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia, en vista de D1, no podría desarrollar específicamente la co-mezcla de la presente invención (Eudragit RL/RS-mezcla de HPC de diferentes pesos moleculares), ni mucho menos prever los resultados alcanzados (disolución mejorada y reproducible, mejor perfil de hidratación, mejores propiedades tensiles pre y post hidratación, hinchamiento robusto del polímero a pH 1-6). Por lo tanto, la presente invención es inventiva frente al arte previo más cercano D1.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 3463 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

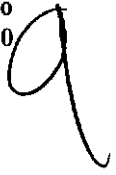
Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una cápsula que comprende una pared de vaina, un conector, o una subunidad de la cápsula, cada uno compuesto por una composición farmacéuticamente aceptable que comprende

(i) un copolímero de metacrilato de amonio copolímero Tipo A (Eudragit RL), presente en una cantidad entre 10 y 80% p/p;

(ii) por lo menos un excipiente modificador de disolución, que se selecciona entre un sólido hinchable, presente en una cantidad total de entre 20% y 65% p/p; en donde el sólido hinchable es una mezcla de hidroxipropilcelulosas (HPCs) que tienen diferente peso molecular;

opcionalmente en combinación con un segundo excipiente modificador de la disolución que consiste en:

- a. un segundo sólido hinchable seleccionado entre etil celulosa, ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa de diferentes pesos moleculares, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa y combinaciones o mezclas de los mismos;
- b. un desintegrante seleccionado entre glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, crospovidona (polivinil pirrolidona entrecruzada), copovidona, polivinilpirrolidona; y combinaciones o mezclas de los mismos, presente en una cantidad del 10 al 40%;
- c. un relleno soluble en agua seleccionado entre lactosa, lactitol, maltitol, sorbitol o ácidos orgánicos seleccionados entre ácido málico, ácido cítrico o ácido succínico, presente en una cantidad de 5-70% p/p; o
- d. un azúcar no reductor seleccionado entre xilitol, o manitol presente en el rango de 2,5 a 15% p/p.

(iii) un lubricante seleccionado entre alcohol estearílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicona, ácido silícico amorfo, sílice ahumado; y combinaciones o mezclas de los mismos, en una cantidad de 5 a 25% p/p;

10

(iv) opcionalmente, un surfactante seleccionado entre copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, lecitina, dioctilsulfosuccinato de sodio, dodecil sulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado polyoxyl 40, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, polietilenglicol, succinato de d-alfatocoferil-polietilenglicol 1000, ésteres de ácidos grasos y sacarosa y combinaciones y mezclas de los mismos, presentes en una cantidad del 0-10%,

(v) opcionalmente, un plastificante seleccionado entre trietil citrato (TEC), triacetina, tributil citrato, acetil trietil citrato (ATEC), acetil tributil citrato (ATBC), dibutil ftalato, dibutil sebacato (DBS), dietil ftalato, triacetato de vinil pirrolodona glicol, polietileno glicol, polioxietilensorbitan monolaurato, propilenglicol, o aceite de ricino y combinaciones o mezclas de los mismos, en una cantidad del 0-10%;

(vi) opcionalmente un agente de procesamiento que es talco presente en una cantidad de 0-10% p/p;

y donde las paredes de la vaina de la cápsula, el conector o cualquier otra subunidad se encuentran manufacturadas de la composición farmacéutica.

2. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde, la composición comprende un segundo copolímero que es Amonio metacrilato copolímero Tipo A (Eudragit RS).

3. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 2 en donde, el copolímero Tipo A está presente en una cantidad de entre 15 y 50% p/p.

4. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 2 en donde, el copolímero Tipo A está presente en una cantidad de entre 20 y 40% p/p.

5. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde, el surfactante está presente en una cantidad de menos del 2% p/p.

6. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 5 en donde, el surfactante es dodecil sulfato de sodio.

7. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 5 en donde, el surfactante es un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

8. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 ó 7 en donde, el lubricante es alcohol estearílico.
9. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 8 en donde, el lubricante está presente en una cantidad de entre 10 y 25% p/p.
10. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 9 en donde, el alcohol estearílico se encuentra en una cantidad entre 10 y 15% p/p.
11. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 2 en donde, el lubricante es estearil alcohol, que se encuentra en una cantidad entre 10 y 15% p/p.
12. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 o 2, en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas (HPCs) que tienen diferente peso molecular se encuentra en combinación con un segundo agente modificador de la disolución que es un relleno soluble en agua.
13. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 o 12 en donde, al menos un modificador de la disolución está compuesto de una mezcla de polímeros de hidroxipropilcelulosa, cada uno con peso molecular diferente, en una cantidad entre 30 y 80%.
14. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1, 12 o 13 en donde la mezcla de polímeros de hidroxipropilcelulosa está compuesta de polímeros con un peso molecular promediado de 80,000 y 140,000 (Klucel EF y Klucel JF), o 80,000, 140,000 y 370,000 (Klucel EF, JF y GF), o 140,000 y 370,000 (Klucel JF y GF).
15. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde el relleno soluble en agua se selecciona entre lactosa, lactitol, maltitol o sorbitol.
16. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 15 en donde el relleno soluble en agua se encuentra presente en una cantidad entre 5 y 20%.
17. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde el agente de procesamiento es talco y está presente en una cantidad entre 1 y 5%.



18. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 que además comprende un mejorador de la absorción.
19. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 18, en donde el mejorador de la absorción es quitosán, lecitina, lecitina, un éster de sacarosa de ácido graso, vitamina E-TPGS; y combinaciones o mezclas de los mismos.
20. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 donde el lubricante es alcohol estearílico, el agente modificador de la disolución es hidroxipropilcelulosa, el surfactante es SDS presente en una cantidad de 2% p/p o menos.
21. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde el copolímero es Amonio metacrilato copolímero Tipo A (Eudragit RL) presente en una cantidad entre 15 y 50% p/p, el lubricante es el alcohol estearílico y el excipiente modificador de la disolución es una mezcla de hidroxipropilcelulosas con diferentes pesos moleculares.
22. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 21 en donde la mezcla de las hidroxipropilcelulosas está compuesta de polímeros con un peso molecular promediado de 80,000 y 140,000 (Klucel EF y Klucel JF).
23. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 21 en donde la mezcla de las hidroxipropilcelulosas está compuesta de polímeros con un peso molecular promediado de 140,000 y 370,000 (Klucel JF y Klucel GF).
24. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 21 en donde la mezcla de las hidroxipropilcelulosas está compuesta de polímeros con un peso molecular promediado de 80,000 y 370,000 (Klucel EF y Klucel GF).
25. La pared de la vaina, el conector o subunidad según cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24 en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas es de igual % p/p.
26. La pared de la vaina, el conector o subunidad según cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24, en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas es de 32% p/p.
27. La pared de la vaina, el conector o subunidad la Reivindicación 21, en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas está presente en una cantidad del 50% p/p.

13

28. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 21 que comprende un segundo agente modificador de la disolución que es un relleno soluble en agua.
29. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 28, en donde el relleno soluble en agua es lactosa.
30. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 29, en donde la lactosa se encuentra en una cantidad del 13% p/p.
31. La pared de la vaina, el conector o subunidad cápsular según la Reivindicación 1 en la que la composición farmacéutica comprende

#	Formulaciones	% p/p
4.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	25.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	31.50
	HPC de 140,000 peso molecular (Klucel JF)	31.50
	Alcohol estearílico	12.00
9.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	21.60
	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo B	2.40
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	32.00
	HPC de 140,000 peso molecular (Klucel JF)	32.00
	Alcohol estearílico	12.00
10.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	2.40
	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo B	21.60
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	32.00
	HPC de 140,000 peso molecular (Klucel JF)	32.00
	Alcohol estearílico	12.00

32. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 en donde el segundo agente modificador de la disolución es un azúcar no reductor, un soluto de bajo peso molecular, o un relleno soluble en agua.
33. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 32 en donde el segundo agente modificador de la disolución se selecciona del grupo que consiste de xilitol, manitol, lactosa, almidón, cloruro de sodio y combinaciones o mezclas de los mismos.



34. La Forma farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 33 donde el segundo agente de la disolución es un desintegrante.

35. Un método para fabricar una cápsula extruída y moldeada por inyección que comprende una vaina, un conector generalmente cilíndrico o subunidad capsular a base de un composición farmacéuticamente aceptable, el cual comprende:

A. mezclar

(i) un copolímero de metacrilato de amonio copolímero Tipo A (Eudragit RL), presente en una cantidad entre 10 y 80% p/p;

(ii) por lo menos un excipiente modificador de disolución, que se selecciona entre un sólido hinchable, presente en una cantidad total de entre 20% y 65% p/p; en donde el sólido hinchable es una mezcla de hidroxipropilcelulosas (HPCs) que tienen diferente peso molecular, opcionalmente, en combinación con un segundo agente modificador de la disolución que consiste en:

- a. un segundo sólido hinchable seleccionado entre etil celulosa, ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa de diferentes pesos moleculares, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa y combinaciones o mezclas de los mismos;
- b. un desintegrante seleccionado entre glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, crospovidona (polivinil pirrolidona entrecruzada), copovidona, polivinilpirrolidona; y combinaciones o mezclas de los mismos, presente en una cantidad del 10 al 40%;
- c. un relleno soluble en agua seleccionado entre lactosa, lactitol, maltitol, sorbitol o ácidos orgánicos seleccionados entre ácido málico, ácido cítrico o ácido succínico, presente en una cantidad de 5-70% p/p; o
- d. un azúcar no reductor seleccionado entre xilitol, o manitol presente en el rango de 2,5 a 15% p/p.

(iii) un lubricante seleccionado entre alcohol estearílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicón, ácido silícico amorfo, sílice ahumado; y combinaciones o mezclas de los mismos, en una cantidad de 2,5 a 15% p/p;

(iv) opcionalmente, un surfactante seleccionado entre copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, lecitina, dioctilsulfosuccinato de sodio,

dodecil sulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado polyoxyl 40, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, polietilenglicol, succinato de d-alfatocoferil-polietilenglicol 1000, ésteres de ácidos grasos y sacarosa y combinaciones y mezclas de los mismos, presentes en una cantidad del 0-10%,

(v) opcionalmente, un plastificante seleccionado entre trietil citrato (TEC), triacetina, tributil citrato, acetil trietil citrato (ATEC), acetil tributil citrato (ATBC), dibutil ftalato, dibutil sebacato (DBS), dietil ftalato, triacetato de vinil pirrolodona glicol, polietileno glicol, polioxietilensorbitan monolaurato, propilenglicol, o aceite de ricino y combinaciones o mezclas de los mismos, en una cantidad del 0 al 10% p/p; y

(vi) opcionalmente un agente de procesamiento que es talco presente en una cantidad de 0-10% p/p;

B. introducir la composición de del paso A en un extrusor de fusión por calor para formar la cápsula farmacéuticamente aceptable que comprende una pared de la vaina, un conector generalmente cilíndrico u otra subunidad.