



No. 06-090486- -00007-0000

Fecha: 2010-07-02 09:56:58 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act: 444 RESPUESTA RLEQUE Folios: 28

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. 2221 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 53 DE
FECHA 19 DE FEBRERO DE 2010 (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, y solicitado mediante mi memorial de fecha 19 de mayo de 2010 en los siguientes términos:

1. En primer lugar y 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 al momento de radicar la solicitud.

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

- En la Reivindicación 1, se han especificado los compuestos incluidos en cada una de las categorías de excipientes;
- se ha eliminado el término "aproximadamente" de todo el Capítulo Reivindicatorio;

- se eliminó de las reivindicaciones el lauril sulfato de sodio y se reemplazó por el dodecilsulfato de sodio, para ser consistente con el Capítulo Descriptivo; se incluyó la nueva Reivindicación 6 que reivindica exclusivamente este componente;
- se eliminaron las Reivindicaciones 7, 10, 11 a 15, 21, 22, 40 a 43.
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 6, 15, 16, 20 y 37, de acuerdo con las limitaciones descritas anteriormente.

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 argumenta que el título de la presente invención no define apropiadamente la materia reivindicada.

b- Con el ánimo de superar la anterior objeción me permito modificar el título de la solicitud de la siguiente manera:

**“COMPOSICIÓN POLIMÉRICA PARA LA MANUFACTURA DE SUBUNIDADES DE
CÁPSULA POR MOLDEO POR INYECCIÓN”**

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 39 no son claras puesto que en ellas se definen los excipientes de las composiciones reivindicadas únicamente por su función.

b- Con el ánimo de superar la anterior objeción en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se han precisado las modalidades particulares para cada clasificación de los ingredientes. Es decir, el alcance de la materia reivindicada se ha restringido de manera drástica solo a las composiciones que comprenden los excipientes especificados para cada categoría (es decir, solo se reclaman limitadas posibilidades tanto para los sólidos que se hinchan y actúan como modificadores de disolución, así como para los desintegrantes y demás categorías de auxiliares de formulación).

4. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 42 caracteriza la forma farmacéutica reivindicada por el resultado que se pretende alcanzar con ella.

3125

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la misma ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador señala que las reivindicaciones comprenden términos imprecisos tales como “aproximadamente”.

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

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO02/060385 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela una composición para moldeo por inyección que comprende: Eudragit 30-90%; agente modificador de la disolución 5-70%, y 5-25% del lubricante.

El Examinador indica que la presente invención se diferencia de D1 únicamente en el uso de Eudragit 100. Sin embargo, D1 enseña que los polímeros de metacrilato de amonio, tales como Eudragit RL o Eudragit RS, son adecuados para moldeo por inyección.

El Examinador entiende 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 fue solucionado previamente por D1. De acuerdo con esto, el Examinador concluye que las Reivindicaciones 1-38 no son inventivas.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D1 también afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 39-42 puesto que dicha referencia también enseña formas farmacéuticas multicomponentes.

Asimismo, el Examinador señala que D1 revela métodos para preparar una forma farmacéutica, lo cual afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 43.

b- i) En relación con el arte previo debo señalar que D1 corresponde a una solicitud previa del solicitante en la que el polímero empleado principalmente en la formulación para inyección por moldeo de las subunidades de la cápsula es Eudragit E100, mientras que el copolímero empleado en las formulaciones de la presente invención es Eudragit RL/RS (es decir,

4 128
126

al revés de como lo entiende el Examinador). Adicionalmente, los rangos particulares de la formulación de la presente invención son diferentes a aquellos divulgados en D1. Pero de mayor importancia, por las razones que expongo a continuación las anteriores formulaciones no son de ninguna manera equivalentes o sustituibles.

Para entender mejor cómo funciona el desarrollo de una formulación para moldeo por inyección como la reivindicada vale la pena efectuar una analogía con el horneado de masa para pan. Para hacer la masa del pan pueden emplearse diferentes tipos de harinas, incluyendo trigo, maíz, mijo, sorgo, centeno, avena, etc. Cada uno de los anteriores tipos de harina requiere de diferentes cantidades de líquido, diferentes cantidades de levadura, diferentes temperaturas de horneado para obtener un producto útil y comestible. Lo anterior no se diferencia sustancialmente de lo que sucede con el copolímero Eudragit 100 (E100) de D1 y con los artículos manufacturados a base de Eudragit RL/RS de la presente invención.

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). 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 (con el ánimo de sustentar lo anterior adjunto a la presente las especificaciones de los materiales proporcionados por el fabricante, así como copias de las USP y del Handbook de Excipientes).

ii) Adicionalmente, en la presente invención el agente modificador de la disolución es la Hidroxipropilcelulosa (HPC), mientras que en D1, el agente modificador de la disolución deseado para ser empleado junto con E100 es polióxido de etileno, 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 de las capsulas así como en el perfil de liberación.

Tal como se revela en el Capítulo Descriptivo (ver página 7, líneas 28 a 32) la co-mezcla de HPC + Eudragit RL de la presente invención produce una forma de dosificación estable y mejorada:

122
5122

“Se ha determinado que estos polímeros co-mezclados se hidratan e hinchan 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.”

esto se
disuelve en
D1 y
Pharmacia
tiene ex
D. 5020

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 HPC 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.

no es pH dependiente
pharm RL

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.

En contraste, el Capítulo Descriptivo de D1 (cápsulas con E100) enseña que, “para la producción de una cápsula de liberación temprana/ liberación por pulsos o de un componente de una cápsula multidosis (con una ventana de 2 a 4 horas), en contraste con una formulación de liberación inmediata de menos de una hora, aunque se revelan polímeros adecuados, el polímero preferido es el polímero comercial Eudragit E100 (Rohm) por sus características de liberación inmediata. Para hacer este polímero extruible en una cápsula o componente de cápsula de paredes delgadas (tal como 0.5 mm de espesor de pared), el E100 puede mezclarse con diferentes excipientes como se describe aquí. De manera preferente, E100 es mezclado con agentes modificadores de la disolución tales como POLYOX, y un agente lubricante tal como alcohol estearílico o GMS” (página 34).

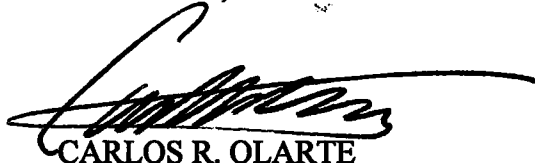
En otras palabras, teniendo en cuenta los resultados de la referencia D1, y aquellos revelados en la presente invención, las cápsulas de E100 de D1 se disuelven con mayor rapidez que las formulas que contienen RL, y dicho resultado no podía derivarse de manera evidente de D1.

123 + 130
7
6

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-HPC) ni mucho menos, preveer los resultados alcanzados. 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. 66 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, 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.
- Especificaciones de fabricante para Eudragit RS, RL.
- Copias USP, metacrilato de amonio.
- Handbook de Excipientes Farmacéuticos (polimetacrilatos).|

131
2
129

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

- 5 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;
- 10 (ii) por lo menos un excipiente modificador de disolución, que es un sólido que se hincha primero y se selecciona entre hidroxipropilcelulosa (HPC) presente en una cantidad total de aproximadamente entre 20% y 65% p/p;
- opcionalmente una combinación con un segundo agente modificador de la disolución que consiste en:
- 15 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;
- 20 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.
- 30 (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;
- 35 (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, esteres de ácidos grasos de sorbitan, polietilenglicol, succinato de d-

130
131
8

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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 el alcohol estearílico.

132
9
131

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.
- 5 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 se encuentra en una cantidad entre 10 y 15% p/p.
- 10 12. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 1 o 2, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra en combinación con un segundo agente modificador de la disolución que es un relleno soluble en agua.
- 15 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 esta compuesto de una mezcla de polímeros de hidroxipropilcelulosa, cada uno con peso molecular diferente en una cantidad entre 30 y 80%.
- 20 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).
- 5 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%.
- 30 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.
- 35 19. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 18, en donde el mejorador de la absorción es el quitosán, lecitina, lectina, 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 20 en donde la hidroxipropilcelulosa es una mezcla de hidroxipropilcelulosas con diferentes pesos moleculares.

22. 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 un sólido hinchable que es hidroxipropilcelulosa.

23. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 22 en donde la hidroxipropilcelulosa es una mezcla de hidroxipropilcelulosas con diferentes pesos moleculares.

24. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 23 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).

25. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 23 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).

26. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 23 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).

27. La pared de la vaina, el conector o subunidad según cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 26 en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas es de igual % p/p.

28. La pared de la vaina, el conector o subunidad según cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 26, en donde la mezcla de hidroxipropilcelulosas es de aproximadamente 32% p/p.

29. La pared de la vaina, el conector o subunidad la Reivindicación 23, en donde la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad del 50% p/p.

133
134
A

30. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 23 que comprende un segundo agente modificador de la disolución que es un relleno soluble en agua.

31. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 30, en donde el relleno soluble en agua es lactosa.

32. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 31 en donde la lactosa se encuentra en una cantidad del 13% p/p.

33. La pared de la vaina, el conector o subunidad cápsular según la Reivindicación 1 en la que la composición farmacéutica comprende

#	Formulaciones	% p/p
1.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	25.00
	HPC de 370,000 peso molecular (Klucel GF)	50.00
	Lactosa	13.00
	Alcohol estearílico	12.00
2.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	35.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	40.00
	Lactosa	13.00
	Alcohol estearílico	12.00
3.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	25.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	63.00
	Alcohol estearílico	12.00
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
5.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	25.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	50.00
	Lactosa	13.00
	Alcohol estearílico	12.00
6.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	25.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	61.00
	Alcohol estearílico	12.00
	Dióxido de titanio	2.00

134
135
17

7.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	24.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	50.00
	Alcohol estearílico	12.00
	Ácido succínico	13.00
8.	Metacrilato de amonio Copolímero Tipo A	24.00
	HPC de 80,000 peso molecular (Klucel EF)	50.00
	Lactosa	13.00
	Alcohol estearílico	12.00
	SDS	1.00
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

34. 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.

5

35. La pared de la vaina, el conector o subunidad según la Reivindicación 34 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.

10 36. La Forma farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 35 donde el segundo agente de la disolución es un desintegrante.

15 37. 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 es un sólido que se hincha primero y se selecciona entre hidroxipropilcelulosa (HPC) presente en una cantidad total de aproximadamente entre 20% y 65% p/p;

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 sílica, 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 pirrolidona 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.

Specifications and test methods for EUDRAGIT® RL 100 and EUDRAGIT® RL PO EUDRAGIT® RS 100 and EUDRAGIT® RS PO

Specification

"Ammonio Methacrylate Copolymer Type A" Ph. Eur.
"Ammonio Methacrylate Copolymer Type B" Ph. Eur.
"Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A and B" USP/NF
"Aminoalkylmethacrylate Copolymer RS" JPE

1 Commercial form

EUDRAGIT® RL 100 / EUDRAGIT® RS 100

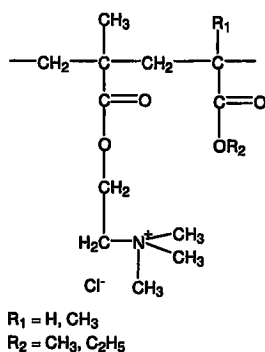
Solid substances EUDRAGIT® RL 100 (Type A) and EUDRAGIT® RS 100 (Type B) are described in the monographs quoted above.

EUDRAGIT® RL PO / EUDRAGIT® RS PO

Solid substances obtained from EUDRAGIT® RL 100 or EUDRAGIT® RS 100.
EUDRAGIT® RL PO (Type A) and EUDRAGIT® RS PO (Type B) are described in the monographs quoted above.

2 Chemical structure

EUDRAGIT® RL 100 / RL PO and EUDRAGIT® RS 100 / RS PO are copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low content in quaternary ammonium groups. The ammonium groups are present as salts and make the polymers permeable.



The average molecular weight is approx. 150,000.

3 Characters

Description

EUDRAGIT® RL 100 and EUDRAGIT® RS 100: colourless, clear to cloudy granules with a faint amine-like odour.

EUDRAGIT® RL PO and EUDRAGIT® RS PO: white powders with a faint amine-like odour.

Solubility

1 g of the substances dissolves in 7 g aqueous methanol, ethanol and isopropyl alcohol (containing approx. 3 % water), as well as in acetone, ethyl acetate and methylene chloride to give clear to cloudy solutions.

The substances are practically insoluble in petroleum ether, 1 N sodium hydroxide and water.

4 Tests

Test solution

A 12.5 % solution of the dry substance is used for the test solution: a quantity of the substance of corresponding to 12.5 g dry substance is dissolved in a mixture of 60 % (w/w) isopropyl alcohol and 40 % (w/w) acetone.

Particle size

EUDRAGIT® RL PO / RS PO: at least 90 % < 0.315 mm according to Ph. Eur. 2.1.4 or USP <811>.

Film formation

When the Test solution is poured onto a glass plate a clear film forms upon evaporation of the solvents.

Dry substance / Residue on evaporation

Not less than 97.0 %. 1 g of the substances is dried in an oven for 5 hrs in vacuo at 80 °C.

Loss on drying

Max. 3.0 % according to "Dry substance / Residue on evaporation."

Assay

EUDRAGIT® RL 100 / RL PO: 8.85 - 11.96 % ammonio methacrylate units on dry substance (DS).

Alkali value: 23.9 - 32.3 mg KOH per g DS

EUDRAGIT® RS 100 / EUDRAGIT® RS PO: 4.48 - 6.77 % ammonio methacrylate units on DS.

Alkali value: 12.1 - 18.3 mg KOH per g DS

The alkali value (AV) is defined similarly to the acid value. It states how many mg KOH are equivalent to the basic groups contained in 1 g dry substance (DS).

The assay is performed according to Ph. Eur. 2.2.20 "Potentiometric titration" or USP <541>. 1 g EUDRAGIT® RL 100 / RL PO or 2 g EUDRAGIT® RS 100 / RS PO are dissolved in 96 ml glacial acetic acid and 4 ml water. 0.1 N perchloric acid is used as the titrant after adding 5 ml mercury (II) acetate solution (5 % solution in glacial acetic acid). 1 ml 0.1 N perchloric acid corresponds to 20.772 mg ammonio methacrylate units.

$$\text{Ammonio methacrylate units (\% on DS)} = \frac{\text{ml 0.1 N HClO}_4 \cdot 207.72}{\text{sample weight (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$

$$\text{AV (mg KOH / g DS)} = \text{ammonio methacrylate units (\%)} \cdot 2.701$$

Ph. Eur.: EUDRAGIT® RL 100 and RL PO: 8.9 - 12.3 % ammonio methacrylate units on DS
EUDRAGIT® RS 100 and RS PO: 4.5 - 7.0 % ammonio methacrylate units on DS;
according to the Ph. Eur. monograph.

USP/NF: EUDRAGIT® RL 100 and RL PO: 8.85 - 11.96 % ammonio methacrylate units on DS
EUDRAGIT® RS 100 and RS PO: 4.48 - 6.77 % ammonio methacrylate units on DS,
according to the USP/NF monograph

JPE: 0.27 - 0.80 % Nitrogen on DS according to the JPE monograph.

139
~~140~~
17

Viscosity / Apparent viscosity

Max. 15 mPa · s. The viscosity of the Test solution is determined by means of a Brookfield viscometer (UL adapter / 30 rpm / 20 °C).

JPE: 1.0 - 4.0 mm² / s according to the JPE monograph.

Refractive index

n_D^{20} : 1.380 - 1.385.

The refractive index of the Test solution is determined according to Ph. Eur. 2.2.6.

Relative density

d_{20}^{20} : 0.816 - 0.836.

The relative density of the Test solution is determined according to Ph. Eur. 2.2.5.

5 Purity

Sulphated ash / Residue on ignition

Max. 0.1 % according to Ph. Eur. 2.4.14 or USP <281>. 1 g of the substances is used for the test.

Heavy metals

Max. 20 ppm according to Ph. Eur. 2.4.8 method C or USP <231> method II.
1 g of the substances is used for the test.

Arsenic

Max. 2 ppm according to JP method 3. 1 g of the substances is used for the test.

Methanol

EUDRAGIT® RL 100: max. 1.5 % EUDRAGIT® RL PO: max. 1.0 %

EUDRAGIT® RS 100 / RS PO : max. 1.0 %

The test is performed according to Ph. Eur. 2.4.24, sample preparation 2, System A. 0.200 g of the substances is used for the test.

Monomers

Max. 100 ppm ethyl acrylate and max. 50 ppm methyl methacrylate according to the Ph. Eur. or USP/NF monograph.

Microbial count

Max. 1,000 CFU / g; Salmonella not detectable in 10 g, E. coli, S. aureus, Ps. aeruginosa not detectable in 1 g. The test is performed according to Ph. Eur. 2.6.12 and 2.6.13.

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. To obtain the film, a few drops of the Test solution are placed on a crystal disc (KBr, NaCl) and dried in vacuo for about 2 hours at 70 °C.

The figures on page 4 show the characteristic bands of the ester groups at 1,150 - 1,190 and 1,240 - 1,270 cm⁻¹, as well as the C = O ester vibration at 1,730 cm⁻¹. In addition, CH_x vibrations can be discerned at 1,385, 1,450, 1,475 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

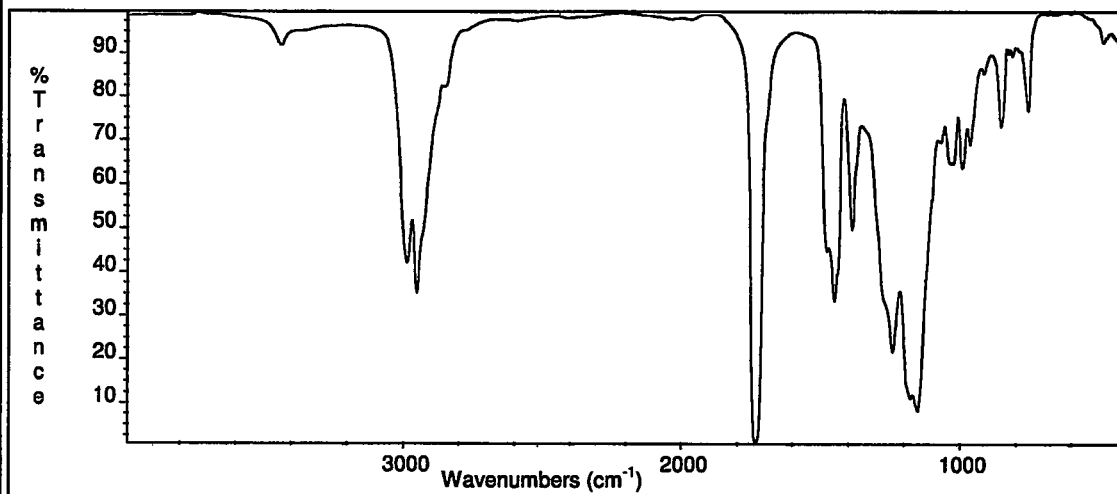
Protect from warm temperatures (USP, General Notices).
Protect from moisture.

EUDRAGIT® RL 100 and EUDRAGIT® RS 100 tend to form lumps at warm temperatures. This has no influence on the quality. The lumps are easily broken up again.

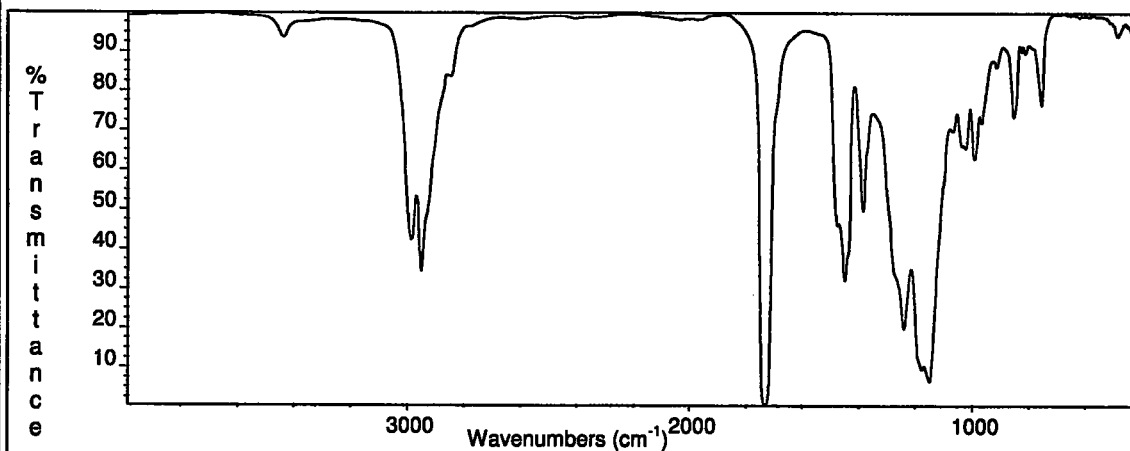
9 Stability

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

EUDRAGIT® RL 100 / EUDRAGIT® RL PO



EUDRAGIT® RS 100 / EUDRAGIT® RS PO



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.

® = registered trademark

EUDRAGIT = reg. Trademark of Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Germany

Röhm GmbH & Co. KG

Pharma Polymers

D-64293 Darmstadt

Phone: +49 (0) 6151/1801

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

e-mail: pharma.polymers@degussa.com

Internet: www.roehm.com

Benzalkonium Chloride BKC

Pharma, Ph. Eur., Regular, USP/NF Quats/BAC
CAS 8001-54-5
www.fefchemicals.com

U.S. PHARMACOPEIA**Viscosity by Anton Paar**

Leading laboratory and field instrumentation for
viscosity.
www.mep.net.au

Search USP29 

Ads by Google

Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion

» Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion is an aqueous dispersion of Ammonio Methacrylate Copolymer Type A or B in water. It may contain suitable antimicrobial preservatives and alkalizing agents. The assay requirements differ for the two types, as set forth in the accompanying table.

Ammonio Methacrylate Units,		
Dried Basis (%)		
Type	Min	Max
A	10.18	13.73
B	6.11	8.26

Packaging and storage— Preserve in tight containers, at a temperature not exceeding 25° for Type A, and not exceeding 30° for Type B. Protect from freezing.

Labeling— Label it to state whether it is Type A or Type B. Label it to indicate the name and quantity of any added antimicrobial preservative or alkalizing agent.

USP Reference standards { 11 } — USP Ammonio Methacrylate Copolymer Type A RS. USP Ammonio Methacrylate Copolymer Type B RS.

Change to read:

Identification, [▲] ^{▲NF24} **Infrared Absorption** { 197K } — Proceed as directed, except to use the residue obtained in the test for *Loss on drying* as the test specimen.

[▲] ^{▲NF24}

Viscosity { 911 } — Use a viscosimeter equipped with a spindle having a cylinder 1.88 cm in diameter and 6.51 cm high attached to a shaft 0.32 cm in diameter. The distance from the top of the cylinder to the lower tip of the shaft is 0.75 cm, and the immersion depth is 8.15 cm. Adjust the temperature to 20 ± 0.10°. With the spindle rotating at 30 rpm, immediately record the scale reading. Multiply the scale reading by the constant for the viscosimeter spindle and speed employed, to obtain the viscosity in centipoises. The viscosity is not more than 100 centipoises.

Loss on drying { 731 } — Dry it at 110° for 6 hours: it loses between 68.5% and 71.5% of its weight.

Residue on ignition { 281 } — Using mild heating conditions (e.g., steam bath, sand bath, etc.) to avoid loss of material, evaporate the dispersion to dryness prior to ignition: not more than 0.5% of

residue is obtained, calculated on the undried dispersion basis.

Limit of monomers— Proceed as directed in the test for *Limit of monomers* under Ammonio Methacrylate Copolymer: not more than 0.002% of methyl methacrylate and not more than 0.008% of ethyl acrylate are found.

Coagulum content— Accurately weigh a stainless steel sieve having 125- μ m openings, and filter 100 g of Dispersion through it. Wash the sieve with distilled water until a clear filtrate is obtained, and dry the sieve to constant weight at 105°: the weight of the residue does not exceed 1000 mg (1%).

Residual solvents (467) : meets the requirements.
(Official January 1, 2007)

Assay— Dry under vacuum 2 g of Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion Type A, or 4 g of Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion Type B, at 90° for 30 minutes. Dissolve in 75 mL of glacial acetic acid at about 50°, within about 30 minutes. After the solution has cooled down, add 25 mL of 0.6% cupric acetate solution in glacial acetic acid, and titrate with 0.1 N perchloric acid VS, determining the endpoint potentiometrically. Perform a blank titration, and make any necessary correction. Each mL of 0.1 N perchloric acid is equivalent to 20.772 mg of ammonio methacrylate ($C_9H_{18}ClNO_2$) units.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Hong Wang, Ph.D. , Senior Scientific Associate

Expert Committee : (EM205) Excipient Monographs 2

USP29–NF24 Page 3272

Pharmacopeial Forum : Volume No. 31(2) Page 483

Phone Number : 1-301-816-8351

New Year, New Career

Improve Your Employment Prospects Distance Learning Course Available
www.LondonExternal.ac.uk

Ads by Google

Handbook of
**PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS**

Third Edition

Edited by
Arthur H. Kibbe, Ph.D.

Professor and Chair
Department of Pharmaceutical Sciences
Wilkes University School of Pharmacy
Wilkes-Barre, Pennsylvania

C. I. P. LIBRARY
SHELF COPY



American Pharmaceutical Association
Washington, D.C.



London, United Kingdom

Published by the American Pharmaceutical Association
2215 Constitution Avenue NW, Washington, DC 20037-2985, USA
www.aphanet.org
and the Pharmaceutical Press
1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK
www.pharmpress.com

© 1986, 1994, 2000 American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press

First edition 1986
Second edition 1994
Third edition 2000

Printed in the United States of America

ISBN: 0-85369-381-1 (UK)
ISBN: 0-917330-96-X (USA)

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Handbook of pharmaceutical excipients / edited by Arthur H. Kibbe.--3rd ed.

p. : cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 0-917330-96-X

1. Excipients--Handbooks, manuals, etc. I. Kibbe, Arthur H. II. American Pharmaceutical Association.

[DNLM: 1. Excipients--Handbooks. QV 735 H236 2000]

RS201.E87 H36 2000

615'.19--dc21

99-044554

A catalogue record for this book is available from the British Library.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, without the prior written permission of the copyright holder. The publisher makes no representation, express or implied, with regard to the accuracy of the information contained in this book and cannot accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.

Managing Editor: Melanie Segala
Copyeditor: Paul Gottehrer
Indexer: Lillian Rodberg
Compositor: Roy Barnhill
Cover Designer: Tim Kaage

Polymethacrylates

1. Nonproprietary Names

USP: Ammonio methacrylate copolymer

USP: Methacrylic acid copolymer

Note that two separate monographs applicable to polymethacrylates are contained in the USP; see Section 9.

2. Synonyms

Eastacryl 30D; *Eudragit*; *Kollicoat MAE 30 D*; *Kollicoat MAE 30 DP*; polymeric methacrylates.

3. Chemical Name and CAS Registry Number

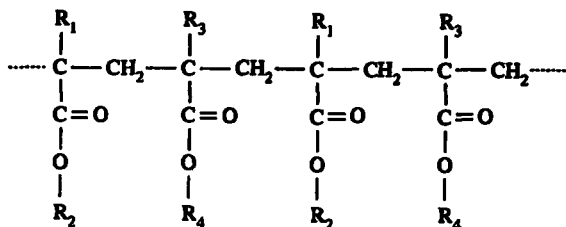
See Table I.

4. Empirical Formula and Molecular Weight

The USP describes methacrylic acid copolymer as a fully polymerized copolymer of methacrylic acid and an acrylic or methacrylic ester. Three types, Type A, Type B, and Type C, are defined in the monograph. They vary in their methacrylic acid content and solution viscosity. Type C may contain suitable surface-active agents. Two additional polymers, Type A (*Eudragit RL*) and Type B (*Eudragit RS*), also referred to as ammonio methacrylate copolymers, consisting of fully polymerized copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups, are also described in the USP. See Section 9.

Typically, the molecular weight of the polymer is $\geq 100,000$.

5. Structural Formula



For *Eudragit E*:

$R_1, R_3 = CH_3$

$R_2 = CH_2CH_2N(CH_3)_2$

$R_4 = CH_3, C_4H_9$

Eudragit L and *S*:

$R_1, R_3 = CH_3$

$R_2 = H$

$R_4 = CH_3$

For *Eudragit RL* and *RS*:

$R_1 = H, CH_3$

$R_2 = CH_3, C_2H_5$

$R_3 = CH_3$

$R_4 = CH_2CH_2N(CH_3)_3^+Cl^-$

For *Eudragit NE 30 D*:

$R_1, R_3 = H, CH_3$

$R_2, R_4 = CH_3, C_2H_5$

For *Eudragit L 30 D-55* and *L 100-55*, *Eastacryl 30D*, *Kollicoat MAE 30 D* and *MAE 30 DP*

$R_1, R_3 = H, CH_3$

$R_2 = H$

$R_4 = CH_3, C_2H_5$

6. Functional Category

Film former; tablet binder; tablet diluent.

7. Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Polymethacrylates are primarily used in oral capsule and tablet formulations as film-coating agents.⁽¹⁻¹⁵⁾ Depending on the type of polymer used, films of different solubility characteristics can be produced, see Table III.

Eudragit E is used as a plain or insulating film former; it is soluble in gastric fluid below pH 5. In contrast, *Eudragit L* and *S* types are used as enteric coating agents since they are resistant to gastric fluid. Different types are available which are soluble at different pH values, e.g., *Eudragit L 100* is soluble at $> pH 6$, *Eudragit S 100* is soluble at $> pH 7$.

Eudragit RL, *RS*, and *NE 30 D* are used to form water-insoluble film coats for sustained-release products. *Eudragit RL* films are more permeable than those of *Eudragit RS*, and by mixing the two types together films of varying permeability can be obtained.

Eudragit L 30 D-55 is used as an enteric coating film former for solid-dosage forms. The coating is resistant to gastric juice but readily dissolves at a pH above 5.5.

Eudragit L 100-55 is an alternative to *Eudragit L 30 D-55*. It is commercially available as a redispersible powder.

Eastacryl 30D, *Kollicoat MAE 30 D*, and *Kollicoat MAE 30 DP* are aqueous dispersions of methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers. They are also used as enteric coatings for solid-dosage forms.

Polymethacrylates are also used as binders in both aqueous and organic wet-granulation processes. Larger quantities (5-20%) of dry polymer are used to control the release of an active substance from a tablet matrix. Solid polymers may be used in direct-compression processes in quantities of 10-50%.

Polymethacrylate polymers may additionally be used to form the matrix layers of transdermal delivery systems and have also been used to prepare novel gel formulations for rectal administration.⁽¹⁶⁾

See also Section 19.

8. Description

Polymethacrylates are synthetic cationic and anionic polymers of dimethylaminoethylmethacrylates, methacrylic acid, and methacrylic acid esters in varying ratios. Several different types are commercially available and may be obtained as the dry powder, an aqueous dispersion, or as an organic solution. A (60:40) mixture of acetone and propan-2-ol is most commonly used as the organic solvent. See Tables I and II.

146
23

Table I: Chemical name and CAS Registry Number of polymethacrylates.

Chemical name	Trade name	Company name	CAS number
Poly(butyl methacrylate, (2-dimethyl aminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1	<i>Eudragit E 100</i>	Rohm GmbH	[24938-16-7]
	<i>Eudragit E 12.5</i>	Rohm GmbH	
Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) 2:1	<i>Eudragit NE 30 D</i>	Rohm GmbH	[9010-88-2]
	(formerly <i>Eudragit 30 D</i>)		
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1	<i>Eudragit L 100</i>	Rohm GmbH	[25806-15-1]
	<i>Eudragit L 12.5</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit L 12.5 P</i>	Rohm GmbH	
Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1	<i>Eudragit L 30 D-55</i>	Rohm GmbH	[25212-88-8]
	<i>Eudragit L 100-55</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eastacryl 30D</i>	Eastman Chemical	[25212-88-8]
	<i>Kollicoat MAE 30 D</i>	BASF Fine Chemicals	[25212-88-8]
	<i>Kollicoat MAE 30 DP</i>	BASF Fine Chemicals	
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2	<i>Eudragit S 100</i>	Rohm GmbH	[25086-15-1]
	<i>Eudragit S 12.5</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit S 12.5 P</i>	Rohm GmbH	
Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.2	<i>Eudragit RL 100</i>		[33434-24-1]
	<i>Eudragit RL PO</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit RL 30 D</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit RL 12.5</i>	Rohm GmbH	
Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1	<i>Eudragit RS 100</i>		[33434-24-1]
	<i>Eudragit RS PO</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit RS 30 D</i>	Rohm GmbH	
	<i>Eudragit RS 12.5</i>	Rohm GmbH	

Table II: Solubility of commercially available polymethacrylates in various solvents.

Type	Acetone and alcohols ^(a)	Dichloromethane	Solvent Ethyl acetate	1N HCl	1N NaOH	Petroleum ether	Water
<i>Eudragit</i>, Röhm GmbH							
<i>Eudragit E 12.5</i>	M	M	M	M	—	M	—
<i>Eudragit E 100</i>	S	S	S	—	—	I	I
<i>Eudragit L 12.5 P</i>	M	M	M	—	M	P	P
<i>Eudragit L 12.5</i>	M	M	M	—	M	P	P
<i>Eudragit L 100-55</i>	S	I	I	—	S	I	I
<i>Eudragit L 100</i>	S	I	I	—	S	I	I
<i>Eudragit L 30 D-55^(b) M^(c)</i>	—	—	—	M ^(d)	—	M	—
<i>Eudragit S 12.5 P</i>	M	M	M	—	M	P	P
<i>Eudragit S 12.5</i>	M	M	M	—	M	P	P
<i>Eudragit S 100</i>	S	I	I	—	S	I	I
<i>Eudragit RL 12.5</i>	M	M	M	—	—	P	M
<i>Eudragit RL 100</i>	S	S	S	—	—	I	I
<i>Eudragit RL PO</i>	S	S	S	—	I	I	I
<i>Eudragit RL 30 D</i>	M ^(e)	M	M	—	I	I	M
<i>Eudragit RS 12.5</i>	M	M	M	—	—	P	M
<i>Eudragit RS 100</i>	S	S	S	—	—	I	I
<i>Eudragit RS PO</i>	S	S	S	—	I	I	I
<i>Eudragit RS 30 D</i>	M ^(e)	M	M	—	I	I	M
<i>Eastacryl</i>, Eastman Chemical Company							
<i>Eastacryl 30D^(b)</i>	M ^(c)	—	—	—	M ^(d)	—	M
<i>Kollicoat</i>, BASF Fine Chemicals							
<i>Kollicoat MAE 30 D^(b)</i>	M ^(c)	—	—	—	M ^(d)	—	M
<i>Kollicoat MAE 30 DP^(b)</i>	M ^(c)	—	—	—	M ^(d)	—	M

Where: S = soluble; M = miscible; I = insoluble or immiscible; P = precipitates.

^(a) Alcohols including ethanol, methanol and propan-2-ol.

^(b) Supplied as a milky-white colored aqueous dispersion.

^(c) A 1:5 mixture forms a clear, viscous, solution.

^(d) A 1:2 mixture forms a clear or slightly opalescent, viscous liquid.

^(e) A 1 part of both *Eudragit RL 30 D* and *Eudragit RS 30 D* dissolve completely in 5 parts acetone, ethanol or propan-2-ol to form a clear or slightly turbid solution. However, when mixed in a ratio of 1:5 with methanol, *Eudragit RL 30 D* dissolves completely, whereas *Eudragit RS 30 D* only partially.

Eudragit E is cationic polymer based on dimethylaminoethyl methacrylate and other neutral methacrylic acid esters. It is soluble in gastric fluid as well as in weakly acidic buffer solutions (up to approximately pH 5). *Eudragit E* is available as a 12.5% ready-to-use solution in propan-2-ol/acetone (60:40). It is light yellow in color with the characteristic odor of the solvents. Solvent-free granules contain $\geq 98\%$ dried weight content of *Eudragit E*.

Eudragit L and *S*, also referred to as methacrylic acid copolymers in the USP monograph, are anionic copolymerization products of methacrylic acid and methyl methacrylate. The ratio of free carboxyl groups to the ester is approximately 1:1 in *Eudragit L* and approximately 1:2 in *Eudragit S*. Both polymers are readily soluble in neutral to weakly alkaline conditions (pH 6-7) and form salts with alkalis, thus affording film coats which are resistant to gastric media but soluble in intestinal fluid. They are available as a 12.5% solution in propan-2-ol without plasticizer (*Eudragit L 12.5* and *S 12.5*); and as a 12.5% ready-to-use solution in propan-2-ol with 1.25% dibutyl phthalate as plasticizer (*Eudragit L 12.5 P* and *S 12.5 P*). Solutions are colorless, with the characteristic odor of the solvent. *Eudragit L-100* and *Eudragit S-100* are white free-flowing powders with at least 95% of dry polymers.

Eudragit RL and *Eudragit RS*, also referred to as ammoniomethacrylate copolymers in the USP monograph, are copolymers synthesized from acrylic acid and methacrylic acid esters with *Eudragit RL* (type A) having 10% of functional quaternary ammonium groups and *Eudragit RS* (type B) having 5% of functional quaternary ammonium groups. The ammonium groups are present as salts and give rise to pH-independent permeability of the polymers. Both polymers are water-insoluble, and films prepared from *Eudragit RL* are freely permeable to water, whereas, films prepared from *Eudragit RS* are only slightly permeable to water. They are available as 12.5% ready-to-use solutions in propan-2-ol/acetone (60:40). Solutions are colorless or slightly yellow in color, and may be clear or slightly turbid; they have an odor characteristic of the solvents. Solvent-free granules (*Eudragit RL 100* and *Eudragit RS 100*) contain $\geq 97\%$ of the dried weight content of the polymer.

Eudragit RL PO and *Eudragit RS PO* are fine, white powders with a slight amine-like odor. They are characteristically the same polymers as *Eudragit RL* and *RS*. They contain $\geq 97\%$ of dry polymer.

Eudragit RL 30 D and *Eudragit RS 30 D* are aqueous dispersions of copolymers of acrylic acid and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups. The dispersions contain 30% polymer. The quaternary groups occur as salts and are responsible for the permeability of films made from these polymers. Films prepared from *Eudragit RL 30 D* are readily permeable to water and to dissolved active substances, whereas films prepared from *Eudragit RS 30 D* are less permeable to water. Film coatings prepared from both polymers give pH-independent release of active substance. Plasticizers are usually added to improve film properties.

Eudragit NE 30 D is an aqueous dispersion of a neutral copolymer consisting of polymethacrylic acid esters. The dispersions are milky-white liquids of low viscosity and have a weak aromatic odor. Films prepared from the lacquer swell in water, to which they become permeable. Thus, films produced are insoluble in water, but give pH-independent drug release.

Eudragit L 30 D-55, is an aqueous dispersion of an anionic copolymer based on methacrylic acid and ethyl acrylate. The copolymer corresponds to USP methacrylic acid copolymer, Type C. The ratio of free-carboxyl groups to ester groups is

1:1. Films prepared from the copolymers dissolve above pH 5.5 forming salts with alkalis, thus affording coatings which are insoluble in gastric media, but soluble in the small intestine.

Eastacryl 30D, *Kollicoat MAE 30 D*, and *Kollicoat MAE 30 DP* are also aqueous dispersions of the anionic copolymer based on methacrylic acid and ethyl acrylate. The copolymer also corresponds to USPNF methacrylic acid copolymer, Type C. The ratio of free-carboxyl groups to ester groups is 1:1. Films prepared from the copolymers dissolve above pH 5.5 forming salts with alkalis, thus affording coatings which are insoluble in gastric media, but soluble in the small intestine.

Eudragit L 100-55 (prepared by spray-drying *Eudragit L 30 D-55*) is a white, free-flowing powder which is redispersible in water to form a latex which has properties similar to *Eudragit L 30 D-55*.

9. Pharmacopeial Specifications

Specifications for methacrylic acid copolymers (*Eudragit L*, *S*, *L 30 D-55*, *Eastacryl 30D*, *Kollicoat MAE 30 D*, and *Kollicoat MAE 30 DP*).

Test	USP
Identification	+
Viscosity	
Type A	50-200 mPa s
Type B	50-200 mPa s
Type C	100-200 mPa s
Loss on drying	
Type A	$\leq 5.0\%$
Type B	$\leq 5.0\%$
Type C	$\leq 5.0\%$
Residue on ignition	
Type A	$\leq 0.1\%$
Type B	$\leq 0.1\%$
Type C	$\leq 0.4\%$
Arsenic	≤ 2 ppm
Heavy metals	$\leq 0.002\%$
Monomers	$\leq 0.3\%$
Assay of methacrylic acid units (dried basis)	
Type A	46.0-50.6%
Type B	27.6-30.7%
Type C	46.0-50.6%

Specifications for ammonio methacrylate copolymers (*Eudragit RL* and *RS*).

Test	USP
Identification	+
Viscosity	
Types A and B	≤ 15 mPa s
Loss on drying	
Types A and B	$\leq 3.0\%$
Residue on ignition	
Types A and B	$\leq 0.1\%$
Arsenic	≤ 2 ppm
Heavy metals	$\leq 0.002\%$
Monomers	$\leq 0.15\%$
Assay of ammonio methacrylate units (dried basis)	
Type A	8.85-11.96%
Type B	4.48-6.77%

148
25

26149

Table III: Summary of properties and uses of commercially available polymethacrylates.

Type	Supply form	Polymer dry weight content	Recommended solvents or diluents	Solubility	Applications
Eudragit, Röhm GmbH					
<i>Eudragit E 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols to pH 5	Soluble in gastric fluid	Film coating
<i>Eudragit E 100</i>	Granules	98%	Acetone, alcohols	Soluble in gastric fluid to pH 5	Film coating
<i>Eudragit L 12.5 P</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 100</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 100-55</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Eudragit L 30 D-55</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Eudragit S 12.5 P</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit S 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit S 100</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit RL 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RL 100</i>	Granules	97%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RL PO</i>	Powder	97%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RL 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 100</i>	Granules	97%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS PO</i>	Powder	97%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit NE 30 D</i>	Aqueous dispersion	30% or 40%	Water	Swellable, permeable	Sustained release, tablet matrix
Eastacryl, Eastman Chemical Company					
<i>Eastacryl 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
Kollicoat, BASF Fine Chemicals					
<i>Kollicoat 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Kollicoat 30 DP</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings

Note: Recommended plasticizers for the above polymers include dibutyl phthalate, polyethylene glycols, triethyl citrate, triacetin and 1,2-propylene glycol. The recommended concentration of the plasticizer is approximately 10 to 25% plasticizer (based on the dry polymer weight). A plasticizer is not necessary with *Eudragit E 12.5*, *Eudragit E 100* and *Eudragit NE 30 D*.

10. Typical Properties

Acid value:

300-330 for *Eudragit L 12.5*, *L 12.5 P*, *L 100*, *L 30 D-55*, *L 100-55*; *Eastacryl 30D*, *Kollicoat MAE 30 D*, and *Kollicoat MAE 30 DP*;
180-200 for *Eudragit S 12.5*, *S 12.5 P*, and *S 100*.

Alkali value:

162-198 for *Eudragit E 12.5* and *E 100*;
23.9-32.3 for *Eudragit RL 12.5*, *RL 100*, and *RL PO*;
27.5-31.7 for *Eudragit RL 30 D*;
12.1-18.3 for *Eudragit RS 12.5*, *RS 100*, and *RS PO*;
16.5-22.3 for *Eudragit RS 30 D*.

Density (bulk): 0.390 g/cm³

Density (tapped): 0.424 g/cm³

Density (true):

0.811-0.821 g/cm³ for *Eudragit E*;
0.83-0.85 g/cm³ for *Eudragit L*, *S 12.5*, and *12.5 P*;
0.831-0.852 g/cm³ for *Eudragit L*, *S 100*;
1.062-1.072 g/cm³ for *Eudragit L 30 D-55*;
0.821-0.841 g/cm³ for *Eudragit L 100-55*;
0.816-0.836 g/cm³ for *Eudragit RL* and *RS 12.5*;
0.816-0.836 g/cm³ for *Eudragit RL* and *RS PO*;
1.047-1.057 g/cm³ for *Eudragit RL* and *RS 30 D*;
1.037-1.047 g/cm³ for *Eudragit NE 30D*;
1.062-1.072 g/cm³ for *Eastacryl 30D*;
1.062-1.072 g/cm³ for *Kollicoat MAE 30 D* and *Kollicoat MAE 30 DP*.

150
27**Refractive index:**

- n_D^{20} = 1.38-1.385 for *Eudragit E*;
 n_D^{20} = 1.39-1.395 for *Eudragit L* and *S*;
 n_D^{20} = 1.387-1.392 for *Eudragit L 100-55*;
 n_D^{20} = 1.38-1.385 for *Eudragit RL* and *RS*.

Solubility: see Table II.

Viscosity (dynamic):

- 3-12 mPa s for *Eudragit E*;
 ≤ 50 mPa s for *Eudragit NE 30D*;
 50-200 mPa s for *Eudragit L* and *S*;
 ≤ 15 mPa s for *Eudragit L 30 D-55*;
 100-200 mPa s for *Eudragit L 100-55*;
 ≤ 15 mPa s for *Eudragit RL* and *RS*;
 ≤ 200 mPa s for *Eudragit RL* and *RS 30D*;
 ≤ 15 mPa s for *Kollicoat MAE 30 D* and *Kollicoat MAE 30 DP*;
 145 mPa s for *Eastacryl 30D*.

11. Stability and Storage Conditions

Dry powder polymer forms are stable at temperatures less than 30°C. Above this temperature, powders tend to form clumps although this does not affect the quality of the substance and the clumps can be readily broken up. Dry powders are stable for at least 3 years if stored in a tightly closed container at less than 30°C.

Dispersions are sensitive to extreme temperatures and phase separation occurs below 0°C. Dispersions should therefore be stored at temperatures between 5-25°C and are stable for at least 18 months after shipping from the manufacturer's warehouse if stored in a tightly closed container at the above conditions.

12. Incompatibilities

Incompatibilities occur with certain polymethacrylate dispersions depending upon the ionic and physical properties of the polymer and solvent. For example, coagulation may be caused by soluble electrolytes, pH changes, some organic solvents, and extremes of temperature, see Table II. For example, dispersions of *Eudragit L 30 D*, *RL 30 D*, *L 100-55*, and *RS 30 D* are incompatible with magnesium stearate. *Eastacryl 30D*, *Kollicoat MAE 30 D*, and *Kollicoat MAE 30 DP* are also incompatible with magnesium stearate.

Interactions between polymethacrylates and some drugs can occur although solid polymethacrylates and organic solutions are generally more compatible than aqueous dispersions.

13. Method of Manufacture

Prepared by the polymerization of acrylic and methacrylic acids or their esters, e.g., butyl ester or dimethylaminoethyl ester.

14. Safety

Polymethacrylate copolymers are widely used as film-coating materials in oral pharmaceutical formulations. They are also used in topical formulations and are generally regarded as nontoxic and nonirritant materials.

A daily intake of 2 mg/kg body-weight of *Eudragit* (equivalent to approximately 150 mg for an average adult) may be regarded as essentially safe in humans.

See also Section 15.

15. Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Additional measures should be taken when handling organic solutions of polymethacrylates. Eye protection, gloves, and a dust mask or respirator are recommended. Polymethacrylates should be handled in well-ventilated environment and measures taken to prevent dust formation.

Acute and chronic adverse effects have been observed in workers handling the related substances methyl methacrylate and poly(methyl methacrylate) (PMMA).^(17,18) In the UK, the occupational exposure limit for methyl methacrylate has been set at 410 mg/m³ (100 ppm) long-term (8-hour TWA), and 510 mg/m³ (125 ppm) short-term.⁽¹⁹⁾

See also Section 18.

16. Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (oral capsules and tablets). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK.

17. Pharmacopeias

US.

18. Related Substances

Methyl methacrylate: C₅H₈O₂

Molecular weight: 100.13

CAS number: [80-62-6]

Synonyms: methacrylic acid, methyl ester; methyl 2-methacrylate; methyl 2-methylpropenoate; MME.

Comments: methyl methacrylate forms the basis of acrylic bone cements used in orthopedic surgery.

Poly(methyl methacrylate): (C₅H₈O₂)_n

Synonyms: methyl methacrylate polymer; PMMA.

Comments: poly(methyl methacrylate) has been used as a material for intra-ocular lenses, for denture bases, and as a cement for dental prostheses.

19. Comments

A number of different polymethacrylates are commercially available which have different applications and properties, see Table III.

For spray coating, polymer solutions and dispersions should be diluted with suitable solvents. Some products need the addition of a plasticizer such as: dibutyl sebacate; dibutyl phthalate; glyceryl triacetate and polyethylene glycol. Different types of plasticizer may be mixed to optimize the polymer properties for special requirements.

20. Specific References

1. Lehmann K, Dreher D. The use of aqueous synthetic-polymer dispersions for coating pharmaceutical dosage forms. *Drugs Made Ger* 1973; 16: 126, 131, 132, 134, 136.
2. Lehmann K. Acrylic coatings in controlled release tablet manufacture I. *Mfg Chem Aerosol News* 1973; 44(5): 36-38.
3. Lehmann K. Acrylic coatings in controlled release tablet manufacture II. *Mfg Chem Aerosol News* 1973; 44(6): 39-41.
4. Lehmann K. Polymer coating of tablets - a versatile technique. *Mfg Chem Aerosol News* 1974; 45(5): 48, 50.

151 28

5. Gurny R, Guitard P, Buri P, Sucker H. Realization and theoretical development of controlled-release drug forms using methacrylate films 3: preparation and characterization of controlled-release drug forms [in French]. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 182-187.
 6. Lehmann K, Dreher D. Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology. *Int J Pharm Technol Prod Manuf* 1981; 2(4): 31-43.
 7. Dew MJ, Hughes PJ, Lee MG, Evans BK, Rhodes J. An oral preparation to release drugs in the human colon. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 405-408.
 8. Lehmann K. Formulation of controlled release tablets with acrylic resins. *Acta Pharm Fenn* 1984; 93: 55-74.
 9. Lehmann K. Acrylic latices from redispersible powders for peroral and transdermal drug formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 265-287.
 10. Lehmann K, Dreher D. Mixtures of aqueous polymethacrylate dispersions for drug coating. *Drugs Made Ger* 1988; 31: 101-102.
 11. Beckert TE, Lehmann K, and Schmidt PC. Compression of enteric coated pellets to disintegrating tablets. *Int J Pharmaceutics* 1996; 143: 13-23.
 12. Vecchio C, Fabiani F, Gazzaniga A. Use of colloidal silica as a separating agent in film forming processes performed with aqueous dispersion of acrylic resins. *Drug Dev Ind Pharm* 1995, 21(15), 1781-1787.
 13. Okor R.S. and Obi C.E., Drug release through aqueous-based film coatings of acrylate-methacrylate, a water-insoluble copolymer. *Int J Pharmaceutics* 1990; 58: 89-91.
 14. Caneron CG, McGinity JW. Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. part 3. influence of filler excipient. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13(2): 303-318.
 15. Jovanovic M, Jovicic G, Duvic Z, Agbaba D, and Nikolic L. Effect of fillers and lubricants on acetylsalicylic acid release kinetics from eudragit matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23(6): 595-602.
 16. Umejima H, Kim N-S, Ito T, Uchida T, Goto S. Preparation and evaluation of Eudragit gels VI: *in vivo* evaluation of Eudispert rectal hydrogel and Xerogel containing salicylamide. *J Pharm Sci* 1993; 82: 195-199.
 17. Routledge R. Possible hazard of contact lens manufacture [letter]. *Br Med J* 1973; 1: 487-488.
 18. Burchman S, Wheeler RH. Hazard of methyl methacrylate to operating room personnel. *JAMA* 1976; 235: 2652.
 19. Health and Safety Executive. EH40/98: Occupational exposure limits 1998. Sudbury, Health and Safety Executive, 1998.
- ## 21. General References
- McGinity JW. *Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms*, second edition. New York, Marcel Dekker Inc, 1989.
- Röhm Pharma GmbH. Technical literature: *Eudragit*, 1990.

22. Authors

RK Chang, AJ Shukla.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
✓ **CARLOS R. OLARTE**

ASUNTO	Radicación	06-90486
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	5 14128

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	PCT/US2005/008147
Fecha de Presentación Internal.	11-03-2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 41 a 66	(como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 67 a 74	(como se radicó inicialmente)
	Folios 108 a 113	(modificación).
	Folios 131 a 137	(modificación).
<u>Prioridad:</u>	Fecha: 12-03-2004; país y número: US60/552.499.	

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "COMPOSICIÓN POLIMÉRICA PARA LA MANUFACTURA DE SUBUNIDADES DE CÁPSULA POR MOLDEO POR INYECCIÓN" (folio 125)

Problema Técnico Planteado: la necesidad de un a forma de dosificación farmacéutica en la que se extruya una mezcla polimérica farmcéuticamente aceptable por fusión en caliente, o se moldee por inyección en una forma de dosificación adecuada, como una cápsula. (folio 42)

Solución: composiciones farmacéuticas para preparar cubiertas, conectores o

espaciadores de cápsulas moldeados por inyección de multicomponentes.

IPC: A61K9/48; A61K9/48

3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La expresión “aproximadamente”, utilizada en el capítulo reivindicatorio es ambigua y no limita la materia que se pretende proteger.

Las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de concisión de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 12-03-2004

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO02/060385	PHARMACEUTICAL FORMULATION	08-08-2002

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 reclama una capsula compuesta de una pared de vaina, un conector, o una subunidad de la cápsula, cada uno compuesto por una composición farmacéuticamente aceptable que comprende

- Un copolímero de amonio metacrilato copolímero tipo A (Eudragit RL) presente en una cantidad entre 10 y 80% p/p
- hidroxipropilcelulosa (HPC) aproximadamente 20 a 65 % p/p
- un lubricante seleccionado de alcohol estearílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicona, ácido silícico amorfo, sílice ahumado y combinaciones entre 5 a 25 % p/p.

La reivindicación 2 establece que la cápsula de la reivindicación 1 comprende un segundo copolímero que es amonio metacrilato copolímero tipo A (Eudragit RS)

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga cápsulas con una pared de cascarón, un enlazador o una subunidad de la cápsula compuesta por una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para moldeado por inyección(abstract, pp 2 línea 35, reivindicación 1). Dicha cápsula puede estar formada por la siguiente composición (Ejemplo 3, pág. 38):

- 73% de Eudragit RS100:RL100 1:1
- 10% de hidroxipropilmetil celulosa.
- 12% de alcohol estearílico.

La solicitud se diferencia de D1 en que se prefiere el uso de Eudragit RL y RS. Sin embargo D1 divulga composiciones específicas que contienen que los copolímeros de amonio metacrilato como Eudragit RL y/o Eudragit RS son adecuados para moldeo por inyección (pp. 22 líneas 30 a 33).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es obtener cápsulas con un adecuado perfil de de liberación. La manera de solucionar este problema ya se había sugerido en D1, ya que este documento enseña que otros polímeros preferidos para la preparación de la formulación son aquellos que son insolubles como lo son Eudragit RL y Eudragit RS o una combinación de los dos (pág. 24, líneas 5 a 9).

En conclusión, las cápsulas de las reivindicaciones 1 a 36 carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 37 reclama un método para fabricar una cápsula extruida y moldeada por inyección que comprende:

- Mezclar el amonio metacrilato copolímero tipo A o Tipo B, hidroxipropil celulosa y un lubricante.
- Introducir la composición del paso (a) en un extrusor de fusión térmica para formar la composición extruida farmacéuticamente aceptable.

D1 (Ejemplo 1, pág. 36 y reiv. 47) divulga un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica multicomponente que comprende los pasos de:

- Mezclar el Eudragit y los excipientes para formar una composición homogénea
- Eyectar la composición a través de un extrusor de fusión térmica.

Igualmente, se especifica que el ejemplo 1 describe un proceso general usado para moldear varias cápsulas multicomponentes y sus subunidades para composiciones farmacéuticas adicionales.

En consecuencia la reivindicación 37carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO02/060385	1 a 37	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta un nuevo nombre para la solicitud y un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 131 a 137). Luego del estudio de dicho documento, esta Superintendencia lo acepta debido a que el mismo no comprende una ampliación de la materia contenida en la reclamación inicial.

1. Argumenta el solicitante que: "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 (...). Estas diferencias en la mezcla polímero de metacrilato-modificador de la disolución necesariamente generan cambios en las propiedades de las cápsulas así como el perfil de liberación. (folio 128)

En relación al anterior argumento, esta Superintendencia aclara que si bien D1 señala que uno de los polímeros favoritos es Eudragit E100, este documento igualmente indica que otros polímeros preferidos incluyen aquellos que son insolubles pero se hidratan a una velocidad controlada como Eudragit RL, y/o Eudragit RS o una combinación de los dos (pág. 24, líneas 5-9). Igualmente D1 divulga una formulación específica en la cual el polímero utilizados es una mezcla 1:1 de Eudragit RL 100 y Eudragit RS 100 (ejemplo 3, pág. 38). En consecuencia D1 da indicaciones clara de la utilidad de Eudragit RS/RL para la formulación a partir de la cual se van a preparar las cápsulas.

2. Agrega el solicitante que: "...en la presente invención el agente modificador de disolución es la Hidroxipropilcelulosa (HPC), mientras que en D1, el agente modificador de la disolución deseado para ser empleado junto con E100 es polióxido de etileno, el cual puede opcionalmente contener un segundo agente modificador de la disolución. "(folio 128)

En respuesta a los anteriores argumentos, esta Superintendencia direcciona al solicitante a la página 24 de D1 en donde se enuncian los diferentes tipos de vehículos poliméricos y se especifican algunos agentes modificadores de la disolución, entre los cuales se encuentra la hidroxipropilcelulosa (pág. 24 línea 27). Adicionalmente, el ejemplo 3 (pág. 38), especifica una composición en donde el agente modificador de la disolución es hidroxipropilcelulosa, acompañando específicamente una mezcla de Eudragit RL y RS. En conclusión, D1 proporciona información suficiente al técnico medio para seleccionar HPC como modificador de la disolución.

3. Indica el solicitante que: "...El polímero Eudragit RL es considerado por el fabricante como un polímero altamente permeable independientemente del pH, cuyos gránulos son insolubles en agua. Mediante la inclusión de la HPC 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.

..Adicionalmente, éstas vainas se separan del linker en un rango de 30 a 60 minutos para un amplio rango de formulaciones evaluadas"

Esta Superintendencia reitera que las composiciones y el método reclamados en la presente solicitud ya se habían sugerido en D1 como se demostró en la evaluación del nivel inventivo y en los anteriores párrafos. Igualmente, como bien lo afirma el solicitante es reconocido que la solubilidad de Eudragit RL y RS no depende del pH y la desintegración de la cápsula se debe a su también conocida capacidad de hinchamiento en medio acuoso, esto mismo lo divulgaba D1 (pág. 24, líneas 5-9), y fue un tema que se trató anteriormente. En cuanto a las velocidades de liberación, estos resultados eran de esperarse debido a que ya se conoce el perfil de hidratación del Eudragit RL y RS, al igual que el de la hidroxipropilcelulosa como agente modificador, y en este caso promotor de la solubilización.

En consecuencia, esta Superintendencia ratifica la carencia de nivel inventivo de la presente solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **29 OCT. 2010**

CONCEPTO TÉCNICO No. 3463	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--