

Q.F

06-98058



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-98058

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

RECUBRIMIENTOS ENTERICO PARA LOS SUSTRATOS

ORALMENTE INGERIBLES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/36.

71. SOLICITANTE

RPSI HOLDINGS, INC.

DOMICILIO

DELAWARE 19899-8985, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098058-00000-0000
Fec: 2006-09-28 17:38:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTIVO
Env: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folio: 55

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****31-10-06****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****S LICITANTE
(71)**

Nombre: **BPSI HOLDINGS, INC.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
del estado de Delaware, Estados Unidos de
América

Dirección: 1105 Market Street,
Suite 1300, P.O. Box 8985,
Wilmington,
Delaware 19899-8985,
Estados Unidos de América

Domicilio: Wilmington,
Delaware 19899-8985,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 88 50**
E-mail: **clientes@camyp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Simon TASKER**
25 Centre Avenue,
Jeffersonville,
Pennsylvania 19403,
Estados Unidos de América

2. **Lawrence MARTIN**
541 Crescent Avenue,
Glenside,
Pennsylvania 19038,
Estados Unidos de América

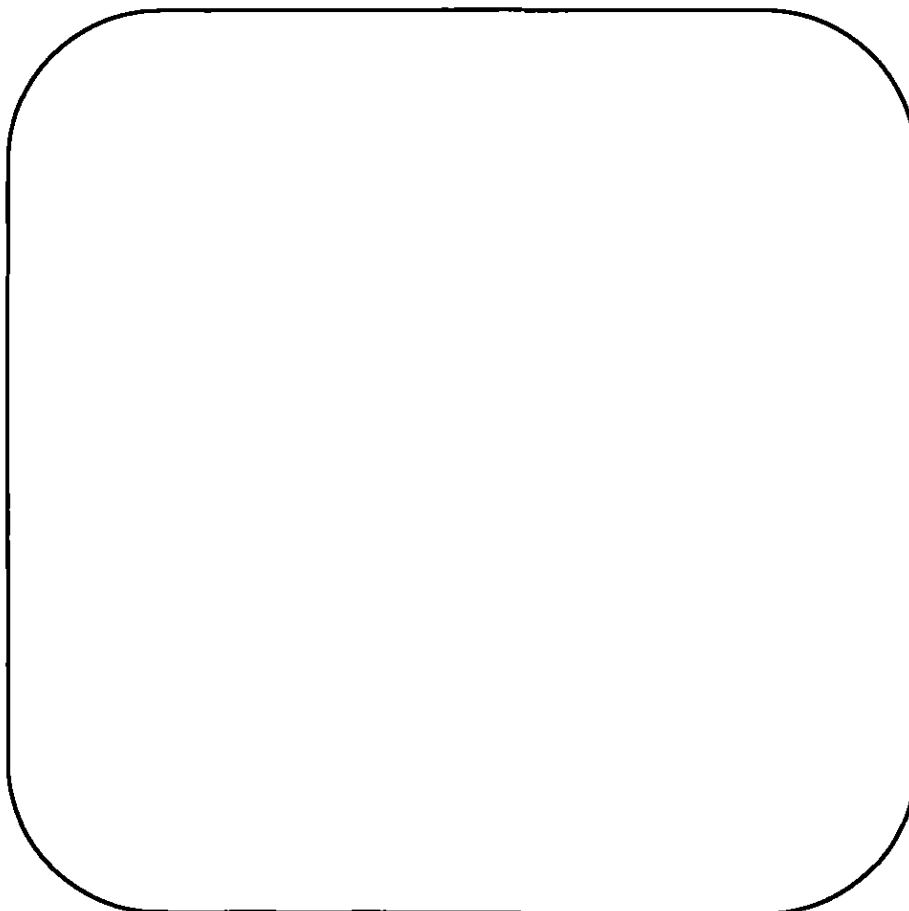
5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/US2005/009713**Fecha: **24 de marzo de 2005**Publicación Internacional No. **WO 2005/097082 A1**Fecha: **20 de octubre de 2005****6****TÍTULO (54)****RECUBRIMIENTOS ENTERICOS PARA LOS SUSTRATOS ORALMENTE
INGERIBLES****7****Clasificación Internacional (51) A61K 009/036****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen****US****(32) Fecha****31 de marzo de 2004****(31) Número de Solicitud****60/557.934****9****Comprobante de pago No.: 06-67.627****Fecha: 4 de septiembre de 2006**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/097082 A1**

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 20 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

13744
10453

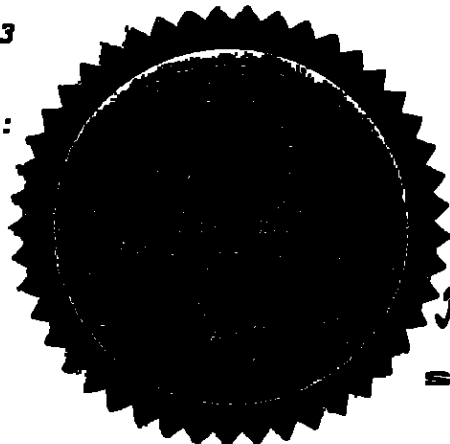
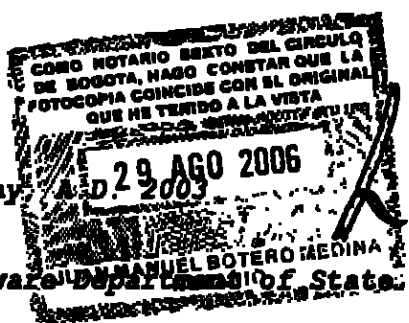
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document:
has been signed by Sara A. Wood
3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware
4. bears the seal/stamp of Sara A. Wood, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware
6. the twenty-seventh day of May, A.D. 2006
7. by Secretary of State, Delaware
8. No. 0202143
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Herriet Smith Windsor
Secretary of State

ABOGAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

JULIAN H. BAUMANN, JR. (President, BPSI Holdings, Inc.)

domiciliado (s) en/of

BPSI Holdings, Inc., 1105 North Market Street, Suite 1300, Wilmington, Delaware 19899-8985

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambas, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si sobreviene impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,

enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointed representatives, the following alternate shall take the place of the principal representative in case of his absence or of temporal or definitive impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken up again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power-of-Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks,

slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ

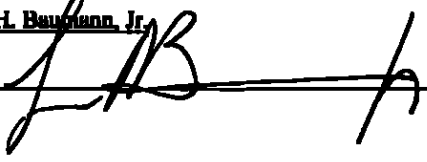
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

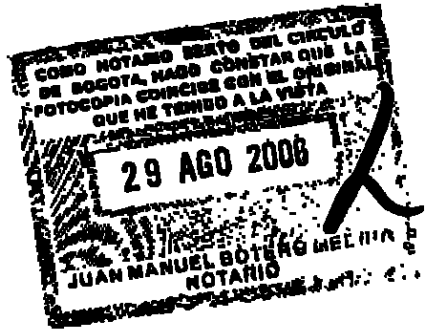
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 15TH MAY day of ~~April~~ 2003.

en/in Wilmington, Delaware

por/by Julian H. Baumann, Jr.

Firma  Signature



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200__ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

Notario Público o Funcionario Autorizado -- Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 15 de MAYO de 2003
Compareció(eron) ante mí

Julian H. Baumann, Jr.
quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada

BPSI Holdings, Inc.

Certifico:

Que he visto los siguientes documentos:

Artículos de Constitución y Estatutos,
Actas de la reunión de la Junta Directiva
y consentimiento de los Directivos

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que _____

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de DELAWARE

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
1105 North Market Street, Suite
1300, Wilmington, Delaware 19899-
8985

Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Julian H. Baumann, Jr.
Presidente
está(án) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Wilmington

Estado Delaware

Hoy 15 Mayo de 2003

Notario Público o Funcionario Autorizado -- Notary Public or Attesting Official

© CAVELIER ABOGADOS
WYPODZI-181 (MINUTA N° 12.1.1.26 USA)

May 15, 2003

Sara A. Wood

SARA A. WOOD

Notary Public - State of Delaware / County of New Castle
My Comm. Expires July 19, 2004 U.S.A.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this _____ day of April 2003
before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

~~SECRETARY'S~~

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 15TH day of MAY
appeared before me

JULIAN H. BAUMANN, JR.
who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named

BPSI Holdings, Inc.

I certify:

1. That I have seen the following documents:

Articles of Incorporation, Inc.
By-Laws,
Minutes of Board meetings and

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That BPSI Holdings, Inc.

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of DELAWARE

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is 1105
North Market Street, Suite 1300, Wilmington, Delaware 19899-
8985

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr. Julian H. Baumann, Jr., President

is authorized to grant the present Power of Attorney.

City WILMINGTON

State DELAWARE

This 15TH day of MAY 2003

Holly D. Paz

HOLLY D. PAZ,

SECRETARY,

BPSI HOLDINGS, INC.

4 5 1

4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05.06/03a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder por medio del cual el Señor Julian H. Baumann, Jr. como Presidente de BPSI Holdings, Inc., sociedad domiciliada en el 1105 North Market Street, Suite 1300, Wilmington, Delaware 19899-8985, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555 y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

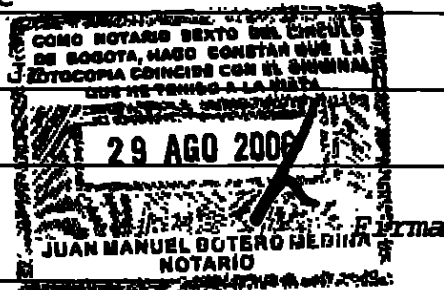
Dado y firmado hoy 15 de mayo de 2003

en Wilmington, Delaware

por Julian H. Baumann,

Firma Ilegible

Firma



(Anexo)

CERTIFICACIÓN DEL SECRETARIO (SOCIEDAD) en donde se certifica la firma anterior del Señor Julian H. Baumann, Jr. en representación de la sociedad BPSI Holdings, Inc. y adicionalmente se certifica que la anterior es una sociedad legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware y que está domiciliada en el 1105 North Market Street, Suite 1300, Wilmington, Delaware 19899-8985.

Adicionalmente se certifica que el Señor Julian H. Baumann Jr. está autorizado para otorgar el presente Poder.

9

Dado y firmado en Wilmington, Delaware el 15 de mayo de 2003.

Firma Ilegible
HOLLY D. PAZ
SECRETARIO
BPSI Holdings, Inc.

Mayo 15 de 2003

Firma Ilegible

SARA A. WOOD
NOTARIO PÚBLICO - Estado de Delaware /Condado de New Castle
Mí Comisión Vence Julio 19 de 2004 E.U.A.

Apostilla

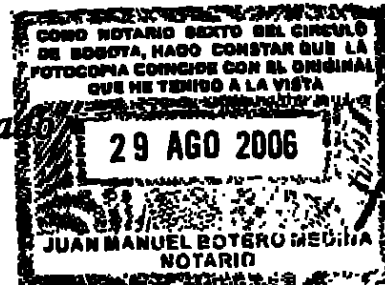
(Convention de La Haye du 5 Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público:

2. ha sido firmado por Sara A. Wood
3. actuando en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Sara A. Wood, Notario Público,
Delaware

Certificado



5. En Dover, Delaware
6. El veintisiete de mayo de 2003
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0202143
9. Sello/estampilla:

10. Firma:



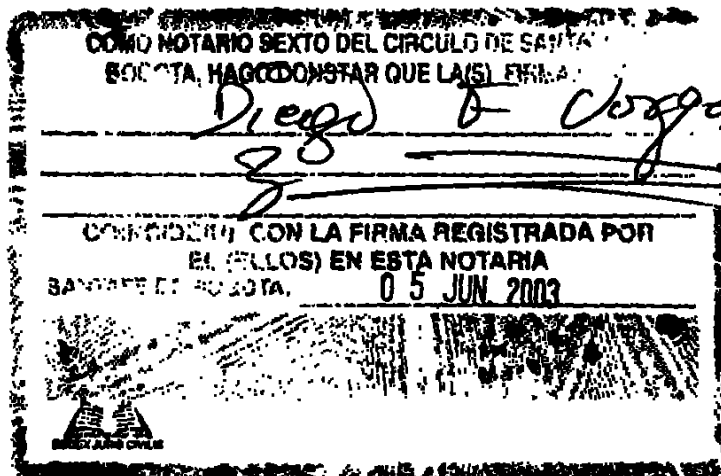
Harriet Smith Windsor
Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

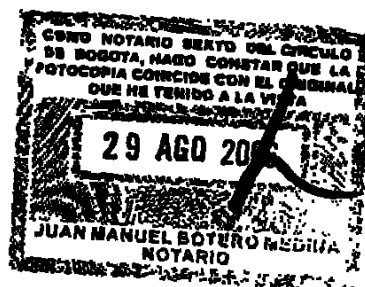
DVZ/ID-4522/WPCL002G/COLO 13741-701-001-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
29 JUN 2003 12:15
SANTO DE BOGOTA
Diego F. Vargas
L11017



2855
10

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097082 A1

- (51) International Patent Classification¹: A61K 9/36 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2005/009713
- (22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/557,934 31 March 2004 (31.03.2004) US (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): BPSI HOLDINGS, INC. (US/US); 1105 Market Street, Suite 1300, P.O. Box 8985, Wilmington, DE 19899-8985 (US).
- (72) Inventor (for all designated States except US): FEGELY, Kurt, A.; 199 Bay Berry Drive, Limerick, PA 19468 (US).
- (73) Inventors: TASKER, Simon; 25 Centre Avenue, Jeffersonville, PA 19403 (US). MARTIN, Lawrence; 541 Crescent Avenue, Glenside, PA 19038 (US).
- (74) Agents: MERCANTI, Michael, N. et al.; Muserlian, Lucas & Mercanti, LLP, 475 Park Avenue South, New York, NY 10016 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/097082 A1

(54) Title: ENTERIC COATINGS FOR ORALLY INGESTIBLE SUBSTRATES

(57) Abstract: Enteric film coating systems for orally ingestible substrates such as pharmaceutical tablets and dietary supplements are disclosed. In preferred aspects, the enteric film coatings include an ethylcellulose dispersion and a substantially gastro-insoluble pore former such as sodium alginate.

ENTERIC COATINGS FOR ORALLY INGESTIBLE SUBSTRATES**BACKGROUND OF THE INVENTION****1. Field of the Invention**

- 5 The field of this invention is enteric coatings for orally ingestible substrates such as pharmaceutical tablets and dietary supplements.

2. Description of the Prior Art

- 10 Within this field, there are already a number of enteric coating formulations that are useful, including Acryl-EZE[®] and Sureteric[®], both manufactured and sold by the Assignee of present application. However, all of the components of currently marketed enteric coating formulations are not approved for use in food, nutritional supplements and pharmaceutical applications in every target market in the world. Furthermore, there is a continuing need in
- 15 the food, nutritional supplements and pharmaceutical markets to develop novel, enteric-coated products that may allow pharmaceutical or nutritional supplements companies to positively differentiate themselves from competition.

- 20 A technical brochure entitled "Alginates for Pharmaceutical Applications" (Code: PHARM/ALG/0800), published by International Specialty Products, the disclosure of which is incorporated herein by reference, indicates that alginates such as sodium alginate have been used in some commercial tablet coating systems to achieve an enteric barrier in the stomach. It is further indicated that alginates are dissolved in water at the 5-10% level and that films with greater integrity are produced if a plasticizer, such as glycerine or propylene glycol, is
- 25 incorporated. There is no disclosure or suggestion in the brochure, however, concerning how coating at a solids level greater than 10% in water, which would result in a faster coating process and an overall more economical operation, could be carried out. Furthermore, increasing the concentration of sodium alginate in water above 10% (w/w) will result in a solution viscosity that will make pumping
- 30 and spraying the solution difficult or impossible.

US 6,365,148 describes multiple systems capable of achieving an enteric effect when coated onto lactic acid bacteria granules. It is disclosed that a sodium alginate coating alone at a low temperature or in combination with a "controlled release" topcoat, which may be comprised of sodium alginate and/or ethylcellulose, may be used to impart an enteric effect. Nowhere is it stated that the controlled release (top coat) layer alone, nor the specific combination of ethylcellulose and sodium alginate by themselves in a single coating layer, could function as an effective enteric coating. Furthermore, the '148 patent discloses the use of a limited list of plasticizers that are not necessarily the most preferred for film-forming and organoleptic properties. For example, the '148 patent is silent regarding the use of dibutyl sebacate and medium chain triglycerides (also known as fractionated coconut oil).

In spite of the improvements provided in the art, there continues to be a need for improved enteric coating systems. The present invention addresses this need.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of this invention is to produce an enteric film coating system that has broad regulatory acceptance and can be applied to orally ingestible substrates in a highly productive manner. In accordance with this and other objects, one preferred aspect of the invention includes an enteric film coating system containing an aqueous ethylcellulose dispersion and a substantially gastro-insoluble pore former (i.e. insoluble in the stomach at a pH of about 1). In a preferred aspect of the invention, the ethylcellulose portion of the film coating system is provided by including Surelease®, a product of Colorcon, West Point, PA, which is a formulated product containing an aqueous ethylcellulose dispersion and a plasticizer. A preferred substantially gastro-insoluble pore former is sodium alginate.

Additional aspects of the invention include methods of preparing the film coating systems described herein as well as orally ingestible substrates (tablets, caplets, etc.) coated with the inventive enteric coating system.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**a) Ethylcellulose Portion of Dispersion**

In accordance with a first aspect of the invention, there is provided an enteric film coating system containing an ethylcellulose dispersion and a substantially gastro-insoluble pore former. The ethylcellulose dispersion of this invention is comprised of ethylcellulose, in a sub-micron to micron particle size range, usually ranging from about 0.1 to 10 microns in size, homogeneously suspended in water with the aid of an emulsification agent such as ammonium oleate. The ethylcellulose dispersion may optionally and preferably contain a plasticizer such as dibutyl sebacate or medium chain triglycerides. Such ethylcellulose dispersions may be manufactured according to US Patent No. 4,502,888, which is incorporated herein by reference. One such ethylcellulose dispersion product made according to the process disclosed in this patent is marketed under the trademark Surelease[®], by Colorcon of West Point, PA. In accordance with this embodiment, the ethylcellulose particles are blended with oleic acid and a plasticizer, then extruded and melted. The molten plasticized ethylcellulose is then directly emulsified in ammoniated water in a high shear mixing device under pressure. Ammonium oleate is formed *in situ* to stabilize and form the dispersion of plasticized ethylcellulose particles. Additional purified water is then added to achieve the final solids content. See also U. S. Patent No. 4,123,403, which is incorporated herein by reference.

In an alternative aspect of the invention, the ethylcellulose dispersion can also be prepared by dissolving ethylcellulose in a water-immiscible organic solvent, emulsifying the organic solution in water, optionally with the aid of additives, and stripping the organic solvent from the suspension. This process is described in detail in US Patent No. 4,330,338, which is incorporated herein by reference. One such product made according to the process disclosed in this patent is Aquacoat[®] ECD and is available from FMC of Philadelphia, PA. A plasticizer is not ordinarily incorporated in the ethylcellulose dispersions during this process; however, a plasticizer may optionally and preferably be added after the production of the dispersion is complete.

A non-limiting list of suitable plasticizers useful in the film coating systems of the present invention include alkyl esters of carboxylic acids, polypropylene glycol, castor oil, fractionated coconut oil, dibutyl sebacate, polyethylene glycol, propylene glycol, glycerine, triacetin, acetyltriethyl citrate, triethyl citrate, tributylcitrate, acetyltributylcitrate or mixtures thereof. Preferably, the plasticizer is dibutyl sebacate, medium chain triglycerides such as fractionated coconut oil, or mixtures thereof. The plasticizer can be present in amounts of up to about 30% of the ethylcellulose content of the film coating system of the present invention. Preferably, the plasticizer is present in amounts of from about 10% to about 25% of the ethylcellulose content, and more preferably from about 15% to about 25% of the ethylcellulose content of the film coating system.

The amount of ethylcellulose included in the film coating systems of the present invention will depend somewhat on the type selected, but for purposes of illustration and not limitation, the ethylcellulose concentration is usually from about 5% to 30%, with amounts of about 7.5 to 20% being most preferred.

b) Gastro-Insoluble Pore Formers

The gastro-insoluble pore former included in the film coating systems of the present invention can be any art recognized pore forming chemical species that is compatible for use with ethylcellulose dispersions and is substantially insoluble at a pH below about 3, but is readily soluble at a pH of greater than about 5. Preferably, the gastro-insoluble pore former is sodium alginate. As an alternative to or in addition to sodium alginate, the film coating systems of the present invention can also include alginic acid or other alginates such as potassium alginate or other salts formed between deprotonated alginic acid and monovalent cations. Low viscosity grades of sodium alginate, especially those with solution viscosities of less than about 100 centipoise in 1% aqueous solutions, are preferred. Keltone® LVCR and Manucol® LB low viscosity sodium alginate grades, marketed by ISP, are particularly preferred.

The amount of gastro-insoluble pore former included in the film coating systems of the present invention will depend somewhat on the gastro-insoluble pore former selected, but for purposes of illustration and not limitation, the

sodium alginate concentration is usually from about 0.5 to 10%, preferably from about 1.0 to 5.0%, with amounts of about 1.5-3.5% being most preferred.

c) Ratios of Ethylcellulose: Gastro-Insoluble Pore Former

- In most aspects of the invention, the ratio of ethylcellulose to gastro-insoluble pore former in the film coating systems range from about 1:1 to about 10:1. In preferred aspects, the ratio is from about 3.5:1 to about 6:1, while in more preferred aspects, it is about 4.25:1.

As mentioned previously, the preferred gastro-insoluble pore former is sodium alginate and a preferred source of ethylcellulose dispersion is Surelease.

- An example of one inventive film coating system including these two components will actually contain a preferred ratio of the non-water components of Surelease (nominally 25% solids) to sodium alginate of 85:15 (w/w). Since the non-water ingredients of Surelease are comprised of about 75% ethylcellulose, the preferred ratio of ethylcellulose to sodium alginate is 63.75:15 or about 4.25 to 1 (w/w). For the purposes of this description, "solids" means all non-water ingredients, including potentially plasticizers, that exist in the liquid state when pure.

d) Preferred Dispersion Solids Levels

- Surelease is supplied as a 25% solids dispersion, and, in this invention, is mixed with an aqueous solution containing an appropriate amount of sodium alginate in order to provide the ratios described above. In preferred aspects of the invention, the ultimate % solids levels of the inventive dispersions are as high as possible without increasing the dispersion viscosity to a point where the dispersion becomes too difficult to process. As will be appreciated by those of ordinary skill, one begins to encounter difficulties spraying dispersions (regardless of content) when the viscosity is greater than about 2,000 centipoise (cps). Thus, the viscosity of the final film coating systems or dispersions of the present invention is less than about 2,000 cps. Preferably, dispersion viscosities are in the range of about 100 to about 1,000 cps. Viscosity exponentially increases with increasing amounts of sodium alginate in the dispersion. Therefore, it is important that the sodium alginate content and overall solids levels be carefully monitored to stay within the ranges described herein. Dispersions with viscosities lower than 100 centipoise are processible; however, these dispersions would likely

have low total solids levels, which would be disadvantageous from a coating process time standpoint. Preferably, the inventive dispersions will be applied onto tablets or tablet cores at an overall solids level of not less than 10% while maintaining the ethylcellulose to sodium alginate ratio in the preferred range of 1:1 to 10:1. Generally, film coating systems of the present invention are applied at an overall solids level of from about 10 to about 20%, with levels of about 15.0% being more preferred.

e) Auxiliary Ingredients

The enteric film coating system may contain a number of additives that are common in the film coating arts. These include surfactants, emulsifiers, detackifiers, flow aids, flavorants, colorants, etc. and mixtures thereof.

The surfactants or emulsifiers assist in producing a stable emulsion. The emulsifiers may be anionic such as sodium lauryl sulfate (USP), cationic such as the quaternary ammonium halides (such as cetyl pyridinium chloride) or non-ionic, such as linear fatty alcohol ethoxylates or the polyoxyethylene condensation products (exemplified by Spans and Tweens or polyoxyethylenepolypropylene glycol as Pluronic F68, available from BASF Corp., Mt. Olive, NJ). Other agents including materials such as polyglycerol esters of fatty acids, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, propylene glycol mono and diesters of fats and fatty acids, sodium lauryl sulfate and sorbitan monostearate are useful to serve such functions. Generally, the emulsions and latices of the instant invention can be formed without surfactants or emulsifiers, but in many instances, finer particle size and greater stability are attained with such additives. The particular above-listed bio-degradable polymers form emulsions and resulting latices without benefit of additives.

Various other additives, such as cetyl alcohol, beeswax, (yellow, bleached or white and white natural), candelilla wax, carnauba wax, cocoa butter, fatty acids such as stearic acid, mono, di and tri glycerides (including glyceryl monostearate, monooleate, etc. and self-emulsifying glyceryl monostearate), glycerol-lacto stearate, oleate or palmitate (other self emulsifying waxes), glyceryl-lacto esters of fatty acids (also self emulsifying) lauric acid, lauryl alcohol,

linoleic acid, octyl alcohol and acetate, and paraffin may be advantageously included to enhance the properties of the dispersion. A number of additives such as carnauba wax and chlorowax improve the appearance of the tablet coating. These, of course, can be added to the system as polishing agents

5 The emulsifier or surfactant makes up from about 0.1% to 10% by weight of the film coating system. More preferably, the emulsifier is from about 0.3% to 6% by weight of the system, while most preferably, it is from 0.5% to about 3.5% by weight.

10 The flavorant(s), which is used primarily for taste- and/or odor-masking, may be vanillin, sodium citrate, citric acid, mint, orange, lemon oil, or any other pharmaceutically approved flavorant or taste-masking agent, and combinations thereof.

The colorants may be FD&C and D&C lakes, titanium dioxide, iron oxides, natural pigments, pearlescent pigments or dyes approved for ingestion by the
15 U.S. Federal Drug Administration, or combinations thereof. Preferably, the colorant comprises from about 0.01% to about 30% by weight of the system. For Surelease containing systems, the colorant should be any colorant described above which is stable at the pH of the dispersion (about 10).

g) Methods of Making Film Coating Systems - Dispersions

20 In accordance with another aspect of the invention, there is provided a method of preparing the inventive film coating systems. The methods include providing or preparing an aqueous dispersion of ethylcellulose particles having the size distribution mentioned above and combining this dispersion with a solution containing the gastro-insoluble pore former. The mixture is combined with a
25 suitable mixer such as a propeller mixer until a substantially homogeneous dispersion is obtained. In a preferred aspect of the invention, the inventive enteric dispersion is prepared in the following manner: a solution containing the gastro-insoluble pore former, sodium alginate, is prepared by adding a suitable sodium alginate such as Manucol LB into a suitable quantity of distilled water to
30 form about a 5% solution and stirring this combination with a propeller mixer for a sufficient time until the sodium alginate is completely dissolved and uniformly dispersed in the water. To this solution, Surelease brand fully formulated

78

ethylcellulose dispersion containing a plasticizer is added. The resulting dispersion is mixed gently for a sufficient time until a uniform coating dispersion is obtained, preferably having about a 10-20% solids content and a viscosity of between 100-2,000 centipoise (Brookfield viscometer, spindle 2, 20 r.p.m.) at room

5 temperature.

Auxiliary ingredients may be added in a number of ways. First, the auxiliary ingredients may be added to the gastro-insoluble pore former before dispersion in water. In this case, the auxiliary ingredients are preferably preblended with the gastro-insoluble pore former to obtain a homogeneous
10 mixture before addition to water. Second, the auxiliary ingredients may be added sequentially to a stirred dispersion of the gastro-insoluble pore former in water, insuring that the auxiliary ingredients are homogeneously dispersed before the ethyl cellulose dispersion is added. Third, the auxiliary ingredients may be added to the ethyl cellulose dispersion taking care that the auxiliary ingredients are
15 homogeneously dispersed prior to the addition to the dispersion of the gastro-insoluble pore former in water. Fourth and finally, the auxiliary ingredients may be added to a mixture of the gastro-insoluble pore former and ethylcellulose dispersions after these two dispersions are mixed. Again, care must be exercised to insure all components are homogeneously mixed.

20 h) Method of Application to Tablet Cores

In accordance with another aspect of the invention, there is provided a method of coating orally-ingestible substrates with the enteric film coating systems described herein. The methods include applying the enteric film coating systems described herein to a substrate such as an orally-ingestible substrate. A
25 non-limiting list of suitable substrates which can be coated with the inventive coating system include compressed tablets, caplets, cores including pharmaceuticals, nutraceuticals and dietary supplements as well as any other art-recognized orally ingestible core. Garlic tablets and soft gelatin capsules containing fish oil are examples of suitable orally ingestible substrates.
30 Preferably, the enteric film coating system is applied to the tablet or other core until a weight gain of from about 0.5% to about 20% is achieved. More preferably, the weight gain is from about 2% to about 10% while most

preferably, the weight gain is from about 4% to about 8%. The coating is preferably applied using any art recognized method of coating pharmaceutical tablets or multiparticulates.

- In other aspects of the invention, the tablet cores are coated with a sealing coat to a weight gain of up to about 3% by weight before the inventive enteric coatings are applied. The purpose of the sealing coat is to improve the mechanical strength of the tablet core and serve as a barrier layer between the substrate and topcoat to prevent potential interactions between the substrate and enteric topcoat. Suitable sealing coatings include those that do not substantially delay the release of the active ingredient formulated in the core. A non-limiting list of such immediate release film coating systems are Opadry®, Opadry II, Opadry NS and Opaglos® 2, which are available from Colorcon.

EXAMPLES

- The following examples serve to provide further appreciation of the invention but are not meant in any way to restrict the effective scope of the invention.

The following materials were used in the examples of this invention:

Material	Function	Supplier
Surelease® (ethylcellulose content: 18.8%) (medium chain triglycerides content: 4%, 21.3% wrt ethylcellulose) (25% solids w/w)	Film former	Colorcon
Sodium Alginate a) Manucol LB b) Keltone LVCR	Film/pore former 1% solution = 4 cP 1% solution = 50 cP	ISP Alginates
Opadry® NS Clear	Film former/seal layer	Colorcon
Opadry® Clear	Film/pore former	Colorcon

20 Tablet Cores

Garlic Core A – 11.2 millimeter standard concave round (545 milligram total weight)

Garlic Core B – 19.2-millimeter caplet (875 milligram total weight)

20

Example 1**a) Composition of Matter**

Garlic cores (1.0 Kg total charge Core A) were coated sequentially with a seal-coating dispersion made from a Opadry® NS Clear coating composition, and an enteric coating dispersion comprised of the inventive composition.

First, the Opadry NS seal-coating dispersion was prepared by adding the Opadry NS formula (30 grams) to distilled water (345 grams) and stirring this combination for 45 minutes with a propeller mixer. The resultant dispersion was homogenous with a yellowish-brown hue. Coating of this dispersion onto the tablets resulted in a theoretical weight gain of 30 grams/1,000 grams or 3%.

The inventive enteric dispersion was prepared in the following manner. The sodium alginate solution was prepared by adding Manucol LB (12 grams) to distilled water (249.33 grams) and stirring this combination with a propeller mixer for 45 minutes. The resultant solution was opaque with a yellowish-brown hue. To this solution was added Surelease (272 grams), and the resulting dispersion was mixed gently for 30 minutes with a propeller mixer. Since Surelease contains 25% (w/w) non-water or "dry" ingredients, the amount of non-water ingredients contributed by the Surelease dispersion to the resultant mixture was 68 grams. Therefore, the relative ratio of non-water Surelease components to sodium alginate was 68:12 grams or 85% to 15% (w/w). The final coating dispersion had a dispersion solids content of 80 grams of non-water ingredients in 533.33 grams of total coating dispersion or, about 15% solids. The final coating dispersion was opaque and off-white in color and maintained a viscosity of 378 centipoise (Brookfield viscometer, spindle 2, 20 r.p.m.) at room temperature.

b) Method Of Application

To a fully-perforated, side vented coating pan (1 kilogram capacity) equipped with a Cole-Parmer Masterflex pump with one pump head, silicone tubing, and one air assisted spraying nozzle, were added garlic cores (Garlic Core A, 1.0 kg charge). The cores were sequentially coated with the Opadry NS seal layer (3% theoretical weight gain, 8% solids) and the inventive coating dispersion under the following process conditions:

c) **Coating Parameters – Seal and Enteric Layer**

Parameter	Seal-Layer	Enteric Layer
Inlet Temperature (°C)	57	57
Exhaust Temperature (°C)	44	44
Product Temperature (°C)	43	41
Fluid Delivery Rate (g/min.)	12	12
Atomization pressure (psi)	25	30
Pattern Air Pressure (psi)	25	30
Drying Air Volume (cfm)	120	120
Pan rotational speed (rpm)	15	16
Process Time (minutes)	28	37

Samples were removed from the coating pan at 4, 6, and 8 percent weight gains of the enteric layer for analysis.

5

d) **Method of Analysis**

Six tablets were subjected to disintegration analysis in hydrochloric acid (0.1 N) for one hour. After this interval, the tablets were removed from the disintegration tank and examined for evidence of cracking, peeling, bloating, or film rupture. Results identified as "PASS" represent that the six tablets did not

10

Following testing in 0.1N HCl, the tablets were placed directly into pH 6.8 phosphate buffer and measured for disintegration time. The results listed are the average times required for complete disintegration of the garlic core.

15

Disintegration Results – Example 1

Theoretical Weight Gain	Enteric Disintegration	pH 6.8 Buffer Disintegration Time (min:sec)
Garlic Core A	Not applicable	40:42 +/-5:14
4%	PASS	71:54+/-13:48
6%	PASS	87:30+/-8:30
8%	PASS	95:30+/-4:52

Examples 2-4

Examples 2-4 are inventive compositions prepared in a manner analogous to the method described in Example 1 with slight adjustments to the composition or method of application, as outlined in the following table.

- 5 In Examples 2-4, the appearance and texture of the finished dosage form were similar in nature to that of Example 1. Differences were noted in Example 2, wherein, at a ratio of 75/25 Surelease solids to sodium alginate, a higher weight gain of the enteric layer was required to achieve enteric protection. In addition, the higher sodium alginate content provided faster disintegration times in pH 6.8
- 10 buffer at an equivalent weight gain compared to Example 1.

- Examples 3-4 indicate that higher viscosity and, therefore, higher molecular weight grades of sodium alginate may be used successfully in the inventive compositions; however, the use of the higher viscosity grades requires that the dispersions be prepared at lower solids content to insure that they may
- 15 be of sufficiently low viscosity to be readily sprayed onto tablets.

Comparative Data Table – Examples 2-4

Weight in Grams in Dispersion			
Components	Example 2	Example 3	Example 4
Surelease (same as Example 1)	240	272	272
Keltone LVCR		12	12
Sodium Alginate 50cP			
Manucol LB	20		
Sodium Alginate 4cP			
Additional Water	273.3	356.0	356.0
Dispersion Total (grams)	533.3	640	640
Core Type			
Garlic Core A	X		
Garlic Core B		X	X
Seal Coat (If applicable)			
Opadry NS Clear	X	X	
Dry Solids Content (%)	15%	12.5%	12.5%
Dispersion Viscosity (cP)	690	1550	1550

23

Disintegration Results – Examples 2 - 4

Theoretical Weight Gain	Enteric Disintegration	pH 6.8 Buffer Disintegration Time (min:sec)
Garlic Core B	Not applicable	55:12
Example 2 - 8%	PASS	62:00+/-4:34
Example 3 - 4%	PASS	98:12+/-5:57
Example 4 - 4%	PASS	97:24+/-8:17

Example 5-6

5 Examples 5-6 are comparative compositions and dispersions prepared in a manner analogous to the method described in Example 1 with slight adjustments to the composition or method of application, as outlined in the following table.

10 In Examples 5-6, differences were noted in the disintegration times in pH 6.8 buffers. Inclusion of Opadry Clear into the enteric film coating system significantly increased the disintegration times to the point where these coated dosage forms would not be considered suitable for human consumption. This indicates that sodium alginate creates pores through which the surrounding medium or an active ingredient may migrate much
15 more effectively than a film coating system based on hypromellose does.

Comparative Data Table – Examples 5-6

<u>Weight In Grams In Dispersion</u>		
<u>Components</u>	<u>Example 5</u>	<u>Example 6</u>
Surelease E-7-19010 (same as Example 1)	272	272
Opadry Clear	12	12
Additional Water	516	516
Dispersion Total (grams)	800	800

24

Core Type		
Garlic Core B	X	X
Seal Coat (If applicable)		
Opadry NS Clear		X
Dry Solids Content (%)	10%	10%
Dispersion Viscosity (cP)	44	44

Disintegration Results -- Examples 5 - 6

Theoretical Weight Gain	Enteric Disintegration	pH 6.8 Buffer Disintegration Time (min:sec)
Example 5 - 4%	PASS	>300 minutes
Example 6 - 4%	PASS	>300 minutes

WE CLAIM:

1. An enteric film coating system comprising an ethylcellulose dispersion and a substantially gastro-insoluble pore former.
- 5 2. The enteric film coating system of claim 1, wherein said substantially gastro-insoluble pore former is sodium alginate.
3. The enteric film coating system of claim 1, wherein the ratio of ethylcellulose in said ethylcellulose dispersion to gastro-insoluble pore former is
10 from about 1:1 to about 10:1.
4. The enteric film coating system of claim 3, wherein the ratio of ethylcellulose in said ethylcellulose dispersion to gastro-insoluble pore former is from about 3.5:1 to about 6:1.
15
5. The enteric film coating system of claim 4, wherein said ratio of ethylcellulose in said ethylcellulose dispersion to gastro-insoluble pore former is about 4.25:1.
- 20 6. The enteric film coating system of claim 1, wherein the ethylcellulose dispersion comprises plasticized ethylcellulose particles.
7. The enteric film coating system of claim 1, wherein the ethylcellulose particles in said ethylcellulose dispersion have an average particle size of from
25 about 0.1 to about 10 microns.
8. The enteric film coating system of claim 1, further comprising a plasticizer.
9. The enteric film coating system of claim 8, wherein the plasticizer is
30 selected from the group consisting of dibutyl sebacate, medium chain triglycerides, and mixtures thereof.

10. The enteric film coating system of claim 8, wherein the plasticizer is present in an amount up to about 30% of the amount of ethylcellulose.
11. The enteric film coating system of claim 10, wherein the plasticizer is present in an amount of from about 15 to about 25% of the amount of ethylcellulose.
12. The enteric film coating system of claim 1, wherein the viscosity is less than about 2,000 centipoise.
13. The enteric film coating system of claim 12, wherein the viscosity is from about 100 to about 1,000 centipoise.
14. The enteric film coating system of claim 2, wherein the sodium alginate concentration is from about 0.5 to about 10%.
15. The enteric film coating system of claim 14, wherein the sodium alginate concentration is from about 1.0 to about 5.0%.
16. The enteric film coating system of claim 15, wherein said sodium alginate concentration is about 1.5 to about 3.5%.
17. The enteric film coating system of claim 1, wherein the overall solids level is at least about 10%.
18. The enteric film coating system of claim 17, wherein the overall solids level is from about 10 to about 20%.
19. The enteric film coating system of claim 1, further comprising a member of the group consisting of emulsifiers, detackifiers, surfactants, flow aids, flavorants, colorants and mixtures thereof.

27

20. An orally-ingestible substrate coated with the enteric film coating system of claim 1.
21. The orally-ingestible substrate of claim 20 further comprising a sealing
5 coating.
22. The orally-ingestible substrate of claim 20, wherein said enteric film coating system is applied in an amount from about 0.5 to about 20% weight gain.
- 10 23. The orally-ingestible substrate of claim 22, wherein said enteric film coating system is applied in an amount from about 4 to about 8% weight gain.
24. A method of coating orally-ingestible substrates with an enteric film coating, comprising applying the enteric film coating system of claim 1 to an
15 orally-ingestible substrate.
25. The method of claim 24, further comprising the step of applying a sealing coating prior to applying the enteric film coating system.

20

RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS PARA LOS SUSTRATOS ORALMENTE
INGERIBLES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

El campo de esta invención son recubrimientos entéricos para sustratos oralmente ingeribles tales como tabletas farmacéuticas y suplementos de dieta.

2. Descripción de la Técnica Anterior

Dentro de este campo, ya existe un número de formulaciones con recubrimiento entérico que son útiles, incluyendo Acryl-EZE® Y Sureteric®, ambos elaborados y vendidos por el Sesionario de la presente solicitud. Sin embargo, todos los componentes de las formulaciones de recubrimiento entérico habitualmente comercializadas no son aprobados para alimentos, suplementos nutricionales y aplicaciones farmacéuticas en cada mercado objetivo en el mundo. Adicionalmente, existe una necesidad continua en el mercado de los alimentos, suplementos nutricionales y farmacéuticos de desarrollar productos entéricos recubiertos novedosos que le permitan a las compañías de farmacéuticos y de suplementos nutricionales diferenciar de manera positiva los propios de ellos de los de la competencia.

Un plegable técnico titulado "Alginates for Pharmaceutical Applications" (Código: PHARM/ALG/0800), Publicado por International Specialty Products, cuya descripción se incorpora aquí como referencia, indica que los alginatos tales como

el alginato de sodio se han utilizado en algunos sistemas de recubrimiento de tabletas comerciales para lograr una barrera entérica en el estómago. Se indica además que los alginatos se disuelven en agua a un nivel de 5-10% y que las películas con integridad mayor son producidas si un plastificador, tal como glicerina o propilenglicol, se incorpora. No existe descripción sugerencia en el brochure, sin embargo, con relación a como llevar a cabo recubrimientos a un nivel de sólidos mayor del 10% en agua, lo cual daría como resultado un proceso de recubrimiento más rápido y una operación en total más económica. Adicionalmente, incrementando la concentración de alginato de sodio en agua por encima del 10% (p/p) dará como resultado una viscosidad de solución que hará el bombeo y la pulverización de resolución difícil o imposible.

La US 6,365,148 describe sistemas múltiples capaces de lograr un efecto entérico cuando se recubren sobre gránulos de bacterias del ácido láctico. Se describe que un recubrimiento de alginato de sodio solo a una baja temperatura o en combinación con un recubrimiento superior de "liberación controlada", que puede estar comprendido de alginato de sodio y/o etilcelulosa, se puede utilizar para impartir un efecto entérico. En ninguna parte se establece que la capa sola de liberación controlada (recubrimiento superior), ni la combinación específica de etilcelulosa y alginato de sodio por ellas mismas en una capa de recubrimiento simple, podría funcionar como un recubrimiento entérico efectivo. Además, la patente 148 describe el uso de una lista limitada de clasificadores que no es necesariamente la más preferida para formación de película y propiedades organolépticas. Por ejemplo, la patente 148 no dice nada con relación al uso del dibutil sebacato y los triglicéridos de cadena media (también conocidos como aceite de coco fraccionado).

A pesar de las mejoras suministradas en la técnica, subsiste la necesidad de sistemas de recubrimiento entéricos mejorados. La presente invención está dirigida a esta necesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de esta invención producir un sistema de recubrimiento de película entérica que tenga una amplia aceptación regulatoria y se pueda aplicar a sustratos oralmente ingeribles de una manera altamente productiva. De acuerdo con esto y otros objetos, un aspecto preferido de la invención incluye un sistema de recubrimiento de película entérica que contiene una dispersión acuosa de etilcelulosa y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble, es decir insoluble en el estómago a un pH de aproximadamente 1). En un aspecto preferido de la invención, la porción de la etilcelulosa de el sistema de recubrimiento de película se suministra al incluir Surelease®, un producto de Colorcon, West Point, PA. Pero que es un producto formulado que contiene una dispersión de etilcelulosa acuoso y un clasificador. Un formador de poro preferido sustancialmente gastroinsoluble es el alginato de sodio.

Los aspectos adicionales de esta invención incluyen métodos para preparar los sistemas de recubrimiento de película descritos aquí así como también los sustratos oralmente ingeribles (tabletas, capletas, etc.), recubiertas con el sistema de recubrimiento entérico de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- a) Porción de dispersión de etilcelulosa.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se suministra un sistema de recubrimiento de película entérico que contiene una dispersión de etilcelulosa y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble. La dispersión de etilcelulosa de esta invención está comprendida de etilcelulosa, en un rango de tamaño de partícula de submicra a micra, usualmente variando desde aproximadamente 0.1 a 10 micras en tamaño, homogéneamente suspendida en agua con la ayuda de un agente de emulsión tal como oleato de amonio. La dispersión de etilcelulosa puede contener opcional y preferiblemente un plastificador tal como dibutil sebacato o triglicéridos de cadena media. Tales dispersiones de etilcelulosa se pueden elaborar de acuerdo con la patente US No. 4,502,888, que se incorporan aquí como referencia. Uno de tales productos de dispersión de etilcelulosa hecho de acuerdo con el proceso descrito en esta patente es el comercializado bajo la marca Surelease® de Colorcon de West Point, PA. De acuerdo con esta modalidad, las partículas de etilcelulosa se combinan con ácido oleico y un plastificador, luego se extruyen y se funden. La etilcelulosa plastificada fundida es luego emulsificada directamente en agua amoniaca en un dispositivo de mezcla de alto corte bajo presión. Se forma oleato de amonio *in situ* para estabilizar y formar la dispersión de partículas de etilcelulosa plastificada. Se agrega luego agua purificada adicional para lograr el contenido final de sólidos. Ver también patente U.S. No. 4,123,403, que se incorpora aquí como referencia.

En un aspecto alternativo de la invención, la dispersión de etilcelulosa también se puede preparar al disolver etilcelulosa en un solvente orgánico miscible en agua, emulsificando la solución orgánica en agua, opcionalmente con la ayuda de aditivos, y despojando el solvente orgánico de la suspensión. Este proceso se describe en detalle en la patente U.S. No. 4,330,338, que se incorpora aquí como

referencia. Uno de tales productos hecho de acuerdo con el proceso descrito en esta patente es el Aquacoat® ECD y está disponible de FMC de Filadelfia PA. Un plastificador no se incorpora ordinariamente en la dispersión de etilcelulosa durante este proceso; sin embargo, un plastificador se puede agregar opcional y preferiblemente después de que la producción de la dispersión se completa.

Una lista no limitante de plastificadores adecuados útiles en sistema de recubrimiento de película de la presente invención incluye alquil ésteres de ácidos carboxílicos, propilen glicol, aceite de castor, aceite de coco fraccionado, dibutil sebacato, propilen glicol, glicerina, triacetina, acetiltriethyl citrato, triethyl citrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato, o mezclas de éstos. Preferiblemente, el plastificador es dibutil sebacato, triglicéridos de cadena media tal como aceite de coco fraccionado, o mezclas de éstos. El plastificador puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente 30% de contenido de etilcelulosa del sistema de recubrimiento de película de la presente invención. Preferiblemente, el plastificador está presente en cantidades desde aproximadamente 10% a aproximadamente 25% del contenido de etilcelulosa, y más preferiblemente desde aproximadamente 15% a aproximadamente 25% del contenido de etilcelulosa del sistema de recubrimiento de película.

La cantidad de etilcelulosa incluida en el sistema de recubrimiento de película de la presente invención dependerá un poco del tipo seleccionado, pero para propósitos de ilustración y no de limitación, la concentración de etilcelulosa es usualmente de desde aproximadamente 5% a 30%, con cantidades de aproximadamente 7.5 a 20% siendo las más preferidas.

b) formadores de Poro Gastroinsolubles

El formador de poro gastroinsoluble incluido en los sistemas de recubrimiento de película de la presente invención puede ser cualquiera de las especies químicas formadoras de poro reconocidas en la técnica que sea compatible para uso con dispersiones de etilcelulosa y sea sustancialmente insoluble a un pH inferior a 3, pero sea fácilmente soluble a un pH mayor de aproximadamente 5. Preferiblemente, el formador de poro gastroinsoluble es alginato de sodio. Una alternativa a, o en adición al alginato de sodio, los sistemas de recubrimiento de película de la presente invención también pueden incluir ácido algínico u otros alginatos tal como alginato de potasio u otras sales formadas entre ácido algínico desprotonado y cationes monovalentes. Los grados de viscosidad bajo del alginato de sodio, especialmente aquellas con viscosidades de solución de menos de aproximadamente 100 centipoises en 1% de solución acuosa son las preferidas. El Keltone® LVCR y el Manucol® LB con grados de alginato de sodio de baja viscosidad, comercializados por ISP, son particularmente preferidos.

La cantidad del formador de poro gastroinsoluble incluido en los sistemas de recubrimiento de película de la presente invención dependerá un poco del formador de poro gastroinsoluble seleccionado, pero para propósitos de ilustración y no de limitación, la concentración de alginato de sodio es usualmente de aproximadamente 0.5 a 10%., preferiblemente desde aproximadamente 1.0 a 5.0%, con cantidades de aproximadamente 1.5-3.5% siendo las más preferidas.

c) Proporciones de Etilcelulosa: formador de poro gastroinsoluble

En la mayoría de los aspectos de la invención, la proporción de etilcelulosa a formador de poro gastroinsoluble en el sistema de recubrimiento de película varía desde aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 10: 1. En aspectos preferidos, la proporción va desde aproximadamente 3.5: 1 a aproximadamente 6: 1, aunque en aspectos más preferidos, esta es aproximadamente 4.25: 1.

Como se mencionó previamente, el formador de poro gastroinsoluble preferido es alginato de sodio y una fuente preferida de dispersión de etilcelulosa es Surelease. Un ejemplo de un sistema de recubrimiento de película de la invención que incluye estos dos componentes contendrá de hecho una proporción preferida de los componentes no acuosos de Surelease (nominalmente 25% de sólido) a alginato de sodio de 85: 15 (p/p). En razón a que los ingredientes no acuosos de Surelease están comprendidos de aproximadamente 75% de etilcelulosa, la proporción preferida de etilcelulosa a alginato de sodio es 63.75: 15 o aproximadamente 4.25 a 1 (p/p). Para los propósitos de esta descripción, "sólidos" significan todos los ingredientes no acuosos, que incluyen potencialmente plastificadores, que existen en el estado líquido cuando están puros.

d) Niveles de Sólidos de Dispersión Preferidos.

El Surelease se suministra a una dispersión de sólidos del 25%, y, en esta invención, se mezcla con un recubrimiento de solución acuosa una cantidad apropiada de alginato de sodio con el fin de suministrar las proporciones descritas anteriormente. En los aspectos preferidos de la invención, los últimos niveles de sodio % de las dispersiones de la invención son tan altos como sea posible sin incrementar la viscosidad de la dispersión a un punto donde la dispersión se

vuelva difícil de procesar. Como se apreciará por aquellos expertos, uno comienza a encontrar dificultades rociando las dispersiones (sin importar el contenido) donde la viscosidad es mayor de aproximadamente 2,000 centipoise (cps). Así, la viscosidad de los sistemas de recubriendo de película final o las dispersiones de la presente invención son menores de aproximadamente 2,000 cps. Preferiblemente, las viscosidades de dispersión están en el rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 1,000 cps. La viscosidad se incrementa exponencialmente con cantidades crecientes de alginato de sodio en la dispersión. Por lo tanto, es importante que el contenido de alginato de sodio y los niveles de sólidos totales puedan ser cuidadosamente monitoreados para estar dentro de los rasgos descritos aquí. Las dispersiones con viscosidades inferiores a 100 centipoise son procesables; sin embargo, estas dispersiones tendrían probablemente niveles de sólidos totales bajos, lo cual sería desventajoso desde el punto de vista de tiempo de proceso del recubrimiento. Preferiblemente, las dispersiones de la invención se aplicarán sobre tabletas o núcleos de tableta a un nivel de sólidos total de no menos del 10% aunque manteniendo la proporción de etilcelulosa a alginato de sodio en el rango preferido de 1: 1 a 10: 1. Generalmente, los sistemas de recubrimiento de película de la presente invención se aplican a un nivel de sólidos total desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20%, con niveles de aproximadamente 15.0% siendo los más preferidos.

e) Ingredientes auxiliares

El sistema de recubrimiento de película entérico puede contener un número de aditivos que son comunes en las técnicas de recubrimiento con película. Estos tensoactivos incluyen, emulsificadores, despegantes, ayudas de flujo, saborizantes, colorantes, etc. y mezclas de éstos.

Los tensoactivos o emulsificadores ayudan a producir una emulsión estable. Los emulsificadores pueden ser aniónicos tal como lauril sulfato de sodio (USP), catiónicos tal como alurios de amonio cuaternario (tal como cloruro de cetil piridinio) o no iónicos, tal como alcohol graso lineal etoxilatesor los productos de condensación de polioxietileno (ejemplificados por Spans and Tweens o polioxietilenopolipropileno glicol como Pluronic F68 disponible de BASF Corp., Mt. Olive, NJ). Otros agentes que incluyen materiales tal como poliglicerol ésteres o ácidos grasos, polioxietileno sorbitán monolaurato, polioxiteleno sorbitán tristearato, polioxiteleno sorbitán monoestearato, polioxiteleno sorbitán monooleato, propilen glicol mono y diesteres de grasa y ácidos grasos, lauril sulfato de sodio y monoestearato de sorbitán son útiles para servir tales funciones. En general, las emulsiones y redes cristalinas de la presente invención se pueden formar sin tensoactivos o emulsificadores, pero en muchos casos, se logran tamaños de partícula más finos y una estabilidad mayor con tales aditivos. Los polímeros particulares biodegradables listados anteriormente forman emulsiones y redes cristalinas resultantes sin el beneficio de aditivos.

Varios otros aditivos, tales como cetil alcohol, cera de abejas, (amarilla, blanqueada o blanca y blanca natural), cera candelilla, cera carnauba, manteca de cacao. Ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono, di triglicéridos incluyendo gliceril monoestearato, monooleato, etc., y gliceril monoestearato al autoemulsificante), glicerol lacto estearato, oleato o palmitato (otras ceras autoemulsificantes, gliceril lacto ésteres de ácidos grasos (también autoemulsificantes, ácido laurico, lauril alcohol, ácido linoleico, octal alcohol y acetato, y parafina se pueden incluir ventajosamente para mejorar las propiedades de la dispersión). Un número de aditivos tal como cera de carnauba y "clorowax"

mejoran la apariencia del recubrimiento de la tableta. Estos, por supuesto, se pueden agregar al sistema de agentes de pulido.

El emulsificante o tensoactivo hace desde aproximadamente 0,1% a 10% en peso del sistema de recubrimiento de película. Más preferiblemente, el emulsificador va desde aproximadamente 0.3% a 6% en peso del sistema, aunque más preferiblemente este va de 0.5% a aproximadamente 3.5% en peso.

Los saborizantes que son utilizados primariamente para enmascarar sabor y/o olor, puede ser vanilina, citrato de sodio, ácido cítrico, menta, naranja, aceite de limón, y otros saborizantes farmacéuticamente aprobados o agentes enmascarantes de sabor, y combinaciones de éstos.

Los colorantes pueden ser lacas FD&C y D&C, dióxido de titanio, óxidos de hierro, pigmentos naturales, pigmentos perlescentes o tintes aprobados para ingestión por la administración federal de droga de los Estados Unidos, o combinaciones de éstos. Preferiblemente, los colorantes comprenden desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 30% en peso del sistema. Por sistemas que contienen Surelease, el colorante debe ser cualquier colorante descrito anteriormente que sea estable al pH de la dispersión (aproximadamente 10).

g) los métodos para Elaborar Sistemas de Recubrimiento de Película-Dispersiones

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra un método para preparar los sistemas de recubrimiento de película de la invención. Los métodos

incluyen suministrar o preparar una dispersión acuosa con partículas de etilcelulosa que tengan la distribución de tamaño mencionada anteriormente y combinar esta dispersión con una solución que contiene el formador de poro gastroinsoluble. La mezcla se combina con un mezclador adecuado tal como un mezclador propulsor hasta que se obtenga una dispersión sustancialmente homogénea. En un aspecto preferido de la invención la dispersión entérica de la invención se prepara de la siguiente manera: Una solución que contiene el formador de poro gastroinsoluble, alginato de sodio, se prepara para agregar un alginato de sodio adecuado tal como manucol LB en una cantidad adecuada de agua destilada para formar aproximadamente 5% de solución y agitar esta combinación con el mezclador propulsor durante un tiempo suficiente hasta que se disuelva completamente el alginato de sodio y se disperse uniformemente en el agua. A esta solución, se agrega, una dispersión de etilcelulosa completamente formulada de marca Surelease que contiene un plastificador. La dispersión resultante que mezcla suavemente durante un tiempo suficiente hasta que se obtenga una dispersión de recubrimiento uniforme, preferible que tenga aproximadamente 10-20% de contenido de sólido y una viscosidad de entre 100-2,000 centipoise (Viscómetro Brookfield, vástago 2, 20 r.p.m.) a temperatura ambiente.

Los ingredientes auxiliares se pueden agregar de numerosas maneras. Primero, los ingredientes auxiliares se pueden agregar al formador de poro gastroinsoluble antes de la dispersión en agua. En este caso, los ingredientes auxiliares son preferiblemente pre combinados con el formador de poro gastroinsoluble para obtener una mezcla homogénea antes de la adición al agua. Segundo, los ingredientes auxiliares pueden agregar secuencialmente a una dispersión agitada del formador de poro gastroinsoluble en agua, asegurando que

los ingredientes auxiliares sean homogéneamente dispersados antes de que se agregue la dispersión de etilcelulosa. Tercero, los ingredientes auxiliares se pueden agregar a la dispersión de etilcelulosa teniendo cuidado de que los ingredientes auxiliares sean homogéneamente dispersados antes de la adición de la dispersión del formador de poro gastroinsoluble en el agua. Cuarto y finalmente, los ingredientes auxiliares se pueden agregar a una mezcla del formador de poro gastroinsoluble y dispersiones de etilcelulosa después de que estas dos dispersiones se mezclan. De nuevo, se debe tener cuidado de asegurar que todos los componentes sean homogéneamente mezclados.

h) Método de Aplicación a los Núcleos de Tableta.

De acuerdo con un aspecto de la invención se suministra un método para recubrir sustratos oralmente ingeribles con los sistemas de recubrimiento de película entérica descritos aquí. Los métodos incluyen aplicar los sistemas de recubrimiento de película entérica descritos aquí a un sustrato tal como un sustrato oralmente ingerible. Una lista no limitante de sustratos adecuados que pueden ser recubiertos por el sistema de recubrimiento de la invención incluyen tabletas comprimidas, capletas, núcleos que incluyen farmacéuticos, nutracéuticos y suplementos de dieta así como también otros núcleos oralmente ingeribles reconocidos en la técnica. Las tabletas de ajo y las cápsulas de gelatina suave que contienen aceite de pescado son ejemplos de sustratos oralmente ingeribles adecuados. Preferiblemente, el sistema de recubrimiento de película entérica se aplica a la tableta o a otro núcleo hasta que se logra una ganancia de desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 20%. Más preferiblemente, la ganancia de peso es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% aunque más preferiblemente, la ganancia de peso es de aproximadamente 4% a

40

aproximadamente 8%. El recubrimiento se aplica preferiblemente utilizando un método reconocido en la técnica de tabletas o multipartículas farmacéuticas de recubrimiento.

En otros aspectos de la invención, los núcleos de tableta son recubiertos con un recubrimiento sellante hasta una ganancia de peso de hasta aproximadamente 3% en peso antes de que se aplique los recubrimientos entéricos de la invención. El propósito del recubrimiento sellante es mejorar la resistencia mecánica del núcleo de la tableta y sirve como capa de barrera entre el sustrato y el recubrimiento superior para evitar las interacciones potenciales entre el sustrato y el requerimiento superior entérico. Los recubrimientos siguientes adecuados incluyen aquellos que no retrasan sustancialmente la liberación del ingrediente activo formulado en el núcleo. Una lista no limitante de tales sistemas de recubrimiento de película de liberación inmediata son Opadry, Opadry II, Opadry NS y Oplagos® 2, que son disponibles de Colorcon,

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para suministrar la apreciación adicional de la invención pero no pretende de ninguna manera restringir el alcance efectivo de la invención.

Los siguientes materiales fueron utilizados en los ejemplos de esta invención.

Material	Función	Abastecedor
Surelease® (Contenido de etilcelulosa:18.8%) (contenido de triglicéridos de cadena media: 4%, 21.3% wrt etilcelulosa) (25% de sólido p/p)	Formador de película	Colorcon
Alginato de sodio a) Manucol LB b) Keltone LVCR	Película/formador de poro 1% de solución = 4 cP 1% de solución = 50 cP	Alginatos ISP
Opadry® NS Clear	Formador de película/etapa de sello	Colorcon
Opadry® Clear	Película/formador de poro	Colorcon

Núcleos de Tableta

Núcleo de Ajo A – redondo cóncavo estándar de 11.2 milímetros (545 miligramos de peso total)

Núcleo de Ajo B – caplete de 19.2 milímetros (875 miligramos de peso total).

Ejemplo 1

a) composición de Materia

Los núcleos de ajo (1.0 kg de núcleo de carga total de ajo A) Se recubrieron secuencialmente con una dispersión de recubrimiento de sello hecho de una composición de recubrimiento Opadry® NS Clear, y una dispersión de recubrimiento entérica comprendida de la composición de la invención.

Primero, la dispersión de recubrimiento de sello Opadry® NS se preparó al agregar la formula Opadry® NS (30 gramos) al agua destilada (345 gramos) y

agitar esta combinación durante 45 minutos con un mezclador propulsor, La dispersión resultante fue homogénea con un tono café amarilloso. El recubrimiento de esta dispersión sobre las tabletas dio como resultado una ganancia de peso teórica de 30 gramos/1000 gramos o 3%.

La dispersión entérica de la invención se preparó de la siguiente manera. Se preparó la solución de alginato de sodio al agregar Manucoil LB (12 gramos) a agua destilada (249.33 gramos) y agitar esta combinación con un mezclador propulsor durante 45 minutos. La solución resultante fue opaca con un tono café amarilloso. A esta solución se agregó Surelease (272 gramos), y la dispersión resultante se mezcló suavemente durante 30 minutos con un mezclador propulsor. En razón a que el Surelease contiene 25% (p/p) de ingredientes sin agua o "seco", la cantidad de ingredientes sin agua a la que contribuyó la dispersión de Surelease a la mezcla resultante fue de 68 gramos. Por lo tanto, la proporción relativa de los componentes de Surelease sin agua al alginato de sodio fue de 68.12 gramos u 85% a 15% (p/p). La dispersión de recubrimiento final tuvo un contenido de sólidos en la dispersión de 80 gramos de ingredientes sin agua en 533.33 gramos de la dispersión del cubrimiento total o, aproximadamente 15% de sólidos. La dispersión de recubrimiento final fue opaca y de color blanco apagado y mantuvo una viscosidad de 378 centipoise (viscómetro Brookfield, vástago 2, 20 r.p.m.) a temperatura ambiente.

b) Método de Aplicación

A un recipiente de recubrimiento ventilado lateral completamente perforado (un kilogramo de capacidad) equipado con una bomba Cole -Parmer Masterflex con una cabeza de bomba, tubería de silicona, y una boquilla de rociado ayudada

por aire, se agregaron núcleos de ajo (Núcleo de Ajo A, 1.0 kg de carga). Los núcleos fueron secuencialmente recubiertos con la tapa de sello de Opadry® NS (3% de ganancia de peso teórico, 8% de sólidos) y la dispersión de recubrimiento de la invención bajo las siguientes condiciones de proceso:

c) Parámetros de Recubrimientos – Capa de sello y Entérica

Parámetro	Sello -Capa	Capa Entérica
Temperatura de Entrada (°C)	57	57
Temperatura de Escape (°C)	44	44
Temperatura del Producto (°C)	43	41
Proporción de Suministro de Fluido (g/min)	12	12
Presión de Atomización (psi)	25	30
Presión de Aire Patrón (psi)	25	30
Volumen de Aire de Secado (cfm)	120	120
Velocidad Rotacional del Recipiente (rpm)	15	16
Tiempo del Proceso (minutos)	28	37

Las muestras se removieron del recipiente de recubrimiento con una ganancia de 4, 6 y 8% en peso de la capa entérica para análisis.

d) Método de Análisis

Se sometieron seis tabletas a análisis de desintegración en ácido clorhídrico (0.1 N) durante una hora. Después de éste intervalo, se removieron las tabletas del tanque de desintegración y se examinaron para evidencia de cuarteadoras, de lado, inchamiento, o ruptura de la película. Los resultados identificados como

"PASS" representan que las seis tabletas no exhibían cuarteaduras, pelado, inchamiento, o ruptura de película.

Luego del ensayo de 0.1 N de HCl, las tabletas fueron ubicadas directamente en un amortiguador de fosfato pH 6.8 y medido su tiempo de desintegración. Los resultados listados son tiempos promedios requeridos para contemplar la desintegración del núcleo de ajo.

Resultados de Desintegración – Ejemplo 1

Ganancia De Peso Teórica	Desintegración Entérica	Tiempo de Desintegración del Amortiguador pH 6.8 (min:seg)
Núcleo de Ajo A	No aplica	40:42+/-5:14
4%	PASS	71:54+/-13:48
6%	PASS	87:30+/-8:30
8%	PASS	95:30+/-4:52

Ejemplo 2-4

Los ejemplos 2-4 son composiciones de la invención preparadas de manera análoga al método descrito en el ejemplo 1 con ligeros ajustes a la composición o al método de aplicación, como se subraya en la siguiente tabla.

En los ejemplos 2-4, la apariencia y textura de la forma de dosis terminada fue muy similar a la natural de aquella del ejemplo 1. Las diferentes se notaron en el ejemplo 2, en donde, a una proporción de 75/25 sólidos de Surelease a alginato

de sodio, la mayor ganancia de peso de la capa entérica se requirió para lograr la protección entérica. Además, un mayor contenido de alginato de sodio proporciona tiempos de desintegración más rápidos en un amortiguador a pH 6.8 a una ganancia de peso equivalente comparada con la del Ejemplo 1.

Los Ejemplos 3-4 indican que mayor viscosidad, y por lo tanto, mayores grados de peso molecular de alginato de sodio se pueden utilizar exitosamente en las composiciones de la invención; sin embargo, el uso de grados de viscosidad mayores requieren que las dispersiones se preparen a contenidos de sólidos inferiores para asegurar que ellos puedan ser de viscosidad suficientemente baja para ser rociados rápidamente sobre las tabletas.

Tabla de Datos Comparativa – Ejemplos 2-4

Peso en Gramos en Dispersión

Componentes	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Surelease (igual que en el Ejemplo 1)	240	272	272
Keltone LVCR		12	12
Alginato de Sodio 50 cP			
Manucol LB	20		
Alginato de Sodio 4cP			
Agua Adicional	273.3	356.0	356.0
Total de Dispersión (gramos)	533.3	640	640

Tipo de Núcleo			
Núcleo de Ajo A	X		
Núcleo de Ajo B		X	X
Recubrimiento de Sello (Si aplica)			
Opadry NS Clear	X	X	
Contenido de sólidos secos (%)	15%	12.5%	12.5%
Viscosidad de la Dispersión (Cp)	690	1550	1550

Resultados de la Desintegración-Ejemplos 2-4.

Ganancia de Peso Teórica	Desintegración Entérica	Tiempo Desintegración de Amortiguador pH 6.8
Núcleo de ajo B	No aplica	55:12
Ejemplo 2-8%	PASS	62.0+/-4:34
Ejemplo 3-4%	PASS	98:12+/-5:57
Ejemplo 4-4%	PASS	97:24+/-8:17

Ejemplo 5-6

Los Ejemplos 5-6 son composiciones y dispersiones comparativas preparadas de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con ligeros ajustes a la composición o método de aplicación como se subrayó en la siguiente tabla.

En los Ejemplos 5-6, se notaron las diferencias en los tiempos de desintegración en los amortiguadores de pH 6.8. La inclusión de Opadry Clear en el sistema de recubrimiento de película entérico incrementó significativamente los

tiempos de desintegración al punto donde estas formas de dosis recubiertas no se considerarían adecuadas para el consumo humano. Esto indica que el alginato de sodio crea poros a través de los cuales el medio circundante o un ingrediente activo puede migrar mucho más efectivamente que lo que hace un sistema de recubrimiento de película basado en hipromelosa.

Tabla De Datos Comparativos – Ejemplo 5-6

Peso en Gramos en Dispersión

Componentes	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Surelease E-7-19010 (igual que en el Ejemplo 1)	272	272
Opadry Clear	12	12
Agua Adicional	516	516
Dispersión Total (gramos)	800	800
<u>Tipo de Núcleo</u>		
Núcleo Ajo B	X	x
<u>Recubrimiento de Sello (se aplica)</u>		
Opadry NS Clear		X
Contenido de Sólido Seco (%)	10%	10%
Viscosidad de la Dispersión (CP)	44	44

Resultados de la desintegración - Ejemplos 5-6

Ganancia de Peso Teórica	Desintegración Entérica	Tiempo de Desintegración de Amortiguador pH 6.8
Ejemplo 5- 4%	PASS	> 300 minutos
Ejemplo 6-4%	PASS	> 300 minutos

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de recubrimiento de película entérico que comprende una dispersión de etilcelulosa y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble
2. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde dicho formador de poro sustancialmente gastroinsoluble es alginato de sodio.
3. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde la proporción de etilcelulosa a dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.
4. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 3, en donde la proporción de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 3.5: 1 a aproximadamente 6: 1.
5. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 4, en donde la dicha proporción de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 4.25: 1.

6. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde la dispersión de etilcelulosa comprende partículas de etilcelulosa plastificadas.
7. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde las películas de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa tienen un tamaño de partícula medio de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 micras.
8. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, que comprende además un plastificador.
9. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 8, en donde el plastificador se selecciona del grupo que consiste de dibutil sebacato, triglicéridos de cadena medio, y mezclas de éstos.
10. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 8, en donde el plastificador está presente en una cantidad hasta de aproximadamente 30% de la cantidad de etilcelulosa.
11. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 10, en donde el plastificador está presente en una cantidad desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 25% de la cantidad de etilcelulosa.
12. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde la viscosidad es de menos de aproximadamente 2,000 centipoise.

13. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 12, en donde la viscosidad va desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1,000 centipoise.
14. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 2, en donde la concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%.
15. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 14, en donde la concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 5.0%.
16. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 15, en donde dicha concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5%.
17. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde el nivel de sólidos total es de al menos aproximadamente 10%.
18. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 17, en donde el nivel de sólido total es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20%.
19. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, que comprende además un miembro del grupo que consiste de emulsificadores, despegadores, tensoactivos, ayudas de flujo, saborizantes, colorantes y mezclas de éstos.

20. Un sustrato oralmente ingerible a recubierto con el sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1.
21. El sustrato oralmente ingerible de la reivindicación 20, comprende además un recubrimiento sellante.
22. El sustrato oralmente ingerible de la reivindicación 20, en donde dicho sistema de recubrimiento de película entérica se aplica en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20% de ganancia de peso.
23. El sustrato oralmente ingerible de la reivindicación 22, en donde dicho sistema de recubrimiento de película entérico se aplica en una cantidad desde aproximadamente 4 a aproximadamente 8% de ganancia de peso.
24. Un método de recubrimiento de sustratos oralmente ingeribles con un recubrimiento de película entérico, que comprende aplicar el sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1 a un sustrato oralmente ingerible.
25. El método de la reivindicación 24, que comprende además la etapa de aplicar un recubrimiento sellante antes de aplicar el sistema de recubrimiento de película entérico.

RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS PARA SUSTRATOS ORALMENTE
INGERIBLES

RESUMEN

Se describen sistemas de recubrimiento de película entérica para sustratos oralmente ingeribles tales como tabletas farmacéuticas y suplementos para dieta. En aspectos preferidos, los recubrimientos de película entérica incluyen una dispersión etilcelulosa y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble tal como alginato de sodio.

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/09713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 9/36

US CL : 422/480

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 422/480

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,868,517 (WEBER et al) 26 May 1987 (26.05.1987), abstract; column 4, lines 16-23; column 5, line 55; column 6, lines 19-34.	1-25
Y	US 4,753,801 (OREN et al) 28 June 1988 (28.06.1988), abstract; column 1, lines 20-30; column 2, lines 30-65; column 3, lines 1-9 and 44; column 4, line 1.	1-25
Y	US 4,325,343 (DUNN et al) 25 June 1985 (25.06.1985), abstract; column 2, lines 33 and 66.	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2005 (22.06.2005)

Date of mailing of the international search report

29 JUL 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mell Stop PCT, ASAC ISA/US
Comptroller for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22315-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Cassy Hagopian

Telephone No. (571) 272-1600

J. Roberts for

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. .
PCT/US05/09713

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

East - keywords = enteric, ethylcellulose, ethyl cellulose, dispersion, per-e, sodium alginate, plasticizer, micron, surfactant, surface active agent, dibutyl sebacate, triglyceride
Inventor search.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 06 - 98058 (22) Fecha de solicitud: 28/09/06 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/557,934 31/03/04 US		(51) Int Cl: A61K 009/036 (71) Solicitante(s) BPSI HOLDINGS, INC. (72) Inventor(es) SIMON TASKER LAWRENCE MARTIN (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 31/10/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/2005 No. de solicitud PCT/US2005/009713		(87) Publicación Internacional Fecha: 20/10/2005 N° publicación: WO 2005/097082 A1	
(54) Título: DESCUBRIMIENTOS ENTERICOS PARA LOS SUSTRATOS ORALMENTE INGERIBLES			

REVINDICACIONES

1. Un sistema de recubrimiento de película entérico que comprende una dispersión de etilcelulosa y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble
2. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde dicho formador de poro sustancialmente gastroinsoluble es alginato de sodio.
3. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde la proporción de etilcelulosa a dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.
4. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 3, en donde la proporción de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble

es de aproximadamente 3.5: 1 a aproximadamente 6: 1.

5. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 4, en donde la dicha proporción de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 4.25: 1.
6. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde la dispersión de etilcelulosa comprende partículas de etilcelulosa plastificadas.
7. El sistema de recubrimiento de película entérico de la reivindicación 1, en donde las películas de etilcelulosa en dicha dispersión de etilcelulosa tienen un tamaño de partícula medio de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 micras.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088058- -00000-0000
Fac: 2005-09-26 17:33:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
TrL 11 PATENTE/VI
EVE 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 55

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 67,627
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872307	04/09/2006	44,412,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 13741-841-001-5

57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098058 - 00000-0000
Fee: 2006-09-28 17:33:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIT. 11 PATENTE Y
C/E: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folio: 55



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(☒)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(☒)
-Descripción de la Invención.	()	()	(☒)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(☒)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Edson Vicoor

Fecha:

Sept. 28/06

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BPSI HOLDINGS, INC.

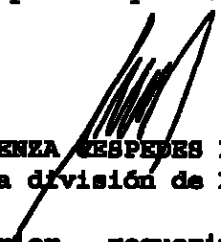
REFERENCIA	Radicación No.	06 98058
	Solicitud internacional	PCT/US2005/009713
	Fecha inicio fase nacional	31/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13581

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA ESPEDRES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 NOV. 2006
asalvarado