

FM.
09-07-12

28

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-098058-00005-0000

Fecha: 2010-06-17 17:51:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 / PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Referencia : Expediente No. 06098058
Asunto : Solicitud de patente para
RECUBRIMIENTOS ENTERICOS PARA LOS
SUSTRATOS ORALMENTE INGERIBLES
Solicitante : **BPSI HOLDINGS, INC.**
Clase : A61K 009/036
Fecha de Solicitud : 28 de septiembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución de poder a mi otorgada, me refiero al Oficio No. 3995 notificado por fijación en lista del 19 de marzo de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 3995 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

CAVELIER

ABOGADOS

2.1 Reivindicaciones

El Examinador señala que las unidades de la reivindicación 12 deben ser expresadas de acuerdo con el sistema internacional de unidades.

2.2 Nivel Inventivo

El Examinador afirma que "la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el experto medio en la materia enfrentado al problema de cómo lograr una migración mas efectiva del ingrediente activo mediante el cambio del patrón de desintegración y un sistema de recubrimiento con mayor viscosidad y conociendo el estado de la técnica haría lo que dice en D1 pero utilizando específicamente etilcelulosa tal como lo enseña D2 logrando así, por medio de prácticas rutinarias de laboratorio optimizar la formulación para lograr el sistema de recubrimiento tal como está reivindicado".

3. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones y divisiones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 28 reivindicaciones.

En relación con las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud queden superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente, con el fin de definir claramente que el sistema de recubrimiento entérico es en efecto una dispersión.
- De la misma manera, la reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente, con el fin de especificar que dicha dispersión de recubrimiento de película entérica contiene partículas de etilcelulosa, agua y opcionalmente un solvente orgánico inmiscible en agua para dispersar la etilcelulosa.
- Las reivindicaciones 2 a 21 han sido modificadas de acuerdo con lo anterior.
- Adicionalmente, la reivindicación 20 ha sido redactada nuevamente, con el fin de especificar claramente las características del sustrato oralmente ingerible.
- Las reivindicaciones 22 a 25 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio sin que ello implique un desistimiento de la materia allí revelada.
- Finalmente, las reivindicaciones 22 a 28 han sido adicionadas al nuevo pliego reivindicatorio.

De esta manera, no se ha adicionado materia nueva y la materia revelada en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra debidamente soportada en la presente solicitud.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

4. Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto al análisis efectuado por su Despacho, mi representada respetuosamente expresa su total desacuerdo con respecto a que la presente solicitud carece de nivel inventivo. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la materia divulgada en la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

En primer lugar, deseamos poner de presente que el documento D1 revela una unidad de liberación sostenida de furazolidone con cubierta entérica. De esta manera, en el documento D1 se revela un recubrimiento entérico, el cual comprende el uso de ftalato-polivinilacetato, shellac, ftalato acetato de celulosa y polimecrlato, en dicho recubrimiento entérico. Por consiguiente, tal como afirma el Señor Examinador, dicho documento D1 no revela la presencia de partículas de etilcelulosa en la dispersión de recubrimiento entérica.

De otro lado, el documento D2 revela tabletas de liberación sostenida en forma de unidad de dosificación. Dicho documento revela una formulación de liberación sostenida en forma de dosificación de tabletas, la cual provee niveles de plasma prolongados de un principio activo. La formulación de liberación sostenida del documento D2 contiene 60 a 80% en peso de un ingrediente activo, 1 a 15% en peso de un excipiente, 3 a 15% en peso de un desintegrante, 2 a 10% en peso de un ligante, y 0.5 a 3% en peso de un lubricante de tableta. D2 revela el uso de etilcelulosa como un ligante alternativo, así como también revela el uso de etilcelulosa como un agente hidrofóbico retardante (Véase Columna 2, líneas 56-65 y Columna 3, líneas 29 a 46). Adicionalmente, D2 revela en la columna 2 que el polvo de almidón

CAVELIER

ABOGADOS

es un desintegrante preferente. Igualmente, dicho documento revela el uso de alginato de sodio como un desintegrante alternativo (Véase: Columna 2, líneas 33 a 47).

Adicionalmente, deseamos poner de presente que la invención esta dirigida a dispersiones de recubrimiento de película entéricas, lo que no es lo mismo que recubrimientos de liberación sostenida. El perfil de liberación obtenido por medio de los recubrimientos de la presente invención permite que el sustrato oralmente ingerible (es decir la tableta) pase a través del estomago y después libere el principio activo; de esta manera, los recubrimientos entéricos de la presente invención retrasan la liberación del componente activo hasta que se encuentren presentes en la región mas distal del tracto gastrointestinal. Así, una vez el pH del tracto gastrointestinal se ha incrementado en los intestinos, la droga es rápidamente liberada. Por consiguiente, la presente invención no provee liberación sustancial de un componente activo después de una hora cuando las tabletas se someten a pH gástrico simulado por 0.1 N HCl (pH 1.2). En el Ejemplo 1 de la presente solicitud se revela cómo los recubrimientos son entéricos y usados en situaciones donde la liberación de la droga cubierta con los mismos se retrasa hasta que lleguen al tranco gastrointestinal o hasta que el pH sea sustancialmente alto.

En consecuencia de lo anterior, es evidente que el documento D2 no revela la preparación de recubrimientos para formas de dosificación que sean insolubles in la fase gástrica a niveles de pH bajos y luego se desintegren por completo dentro de 2 horas a pH intestinal. Por consiguiente, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no instruye a una persona versada en la materia a obtener dicho objetivo.

CAVELIER

ABOGADOS

Así las cosas, deseamos poner de presente que aunque las enseñanzas de D1 se combinaran con las de D2, dicha combinación no hace que la materia revelada en la presente invención sea obvia. En efecto, contrario a lo afirmado por el Examinador, deseamos poner de presente que tomar elementos de D2 para buscar superar las deficiencias presentadas en D1 constituye una análisis ex post facto de la invención, el cual no es aceptable teniendo en cuenta que el estudio de nivel inventivo se debe hacer a partir de la información que se disponía a la fecha relevante, sin tener en cuenta la solución aportada y sobre todo, sin que el Examinador adopte la posición de inventor. De lo contrario, es decir, si no se siguen estos principios, ninguna solución a un problema técnico sería susceptible de patente por resultar obvia para el examinador que, adoptando el papel de un inventor, conoce no solamente el estado del arte sino la solución propuesta.

Lo anterior, debido a que D2 no menciona un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble, ni el uso de etilcelulosa en recubrimientos entéricos. En consecuencia, es importante recalcar que D1 y D2 tenidos en cuenta solos o en combinación, no proveen o guían a una persona versada en la materia a obtener una preparación de un recubrimiento entérico, como el revelado en la presente invención (que comprende tanto etilcelulosa como un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble como el alginato de sodio), y que permite que el principio activo recubierto sea resistente a la disolución a un pH gastrico por al menos una hora.

Igualmente, deseamos poner de presente que el hecho de mencionar la presencia de etilcelulosa o alginato de sodio en la tableta, mas no en el recubrimiento entérico, es muestra clara de que dichos documentos no anticipan la materia revelada en la presente

CAVELIER

ABOGADOS

invención; así como tampoco pueden considerarse como que guían a una persona versada en la materia a obtener la presente invención, debido a que las enseñanzas allí reveladas no llevan a obtener las propiedades de un recubrimiento entérico como si lo hace la presente invención. En gran medida, se muestra que no hay garantía alguna con respecto a que dichos recubrimientos obtenidos al combinar D1 y D2, tengan las características necesarias para cumplir con lo revelado en las reivindicaciones de la presente invención, debido a que ninguno de los dos documentos enseña acerca de un recubrimiento de película, el cual sea resistente por una hora a niveles de pH gástrico.

Así las cosas, una persona técnica versada en la materia no habría podido preparar dispersiones de recubrimiento de película entéricas de acuerdo con la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1, aún en combinación con las enseñanzas de D2. Por lo anterior, resulta evidente que los compuestos reivindicados en la presente solicitud **NO pueden ser derivados de forma obvia a partir de las anterioridades citadas.**

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

CAVELIER

ABOGADOS

5. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Sustitución de poder a mí otorgada por el Doctor Emilio Ferrero.
- Comprobante de pago por \$468.000.00 correspondiente a las 18 reivindicaciones adicionales a la décima.

Señora Directora,

Luiz Clemencia Sobrera
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

CC. 35.456.344 de Usaquén

COLO-13741-841-001-5
DVF\DVF\ID-172865\WPC13741
No. M-2010-172865\DVF

2



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material	☒ Modificación a una solicitud
2	SOLICITANTE	
	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, Estados Unidos de América Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	
	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.098.058</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 28 reivindicaciones con el fin de superar las</u> <u>objecciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que</u> <u>el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>10-44,046</u> Fecha: <u>31 de mayo de 2010</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$468.000.oo. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia auténtica de la sustitución de poder otorgada por el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: *Luz Clemencia De Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **BPSI HOLDINGS, INC.**

Poder conferido el : 15/05/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

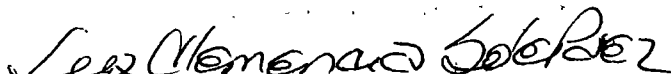


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

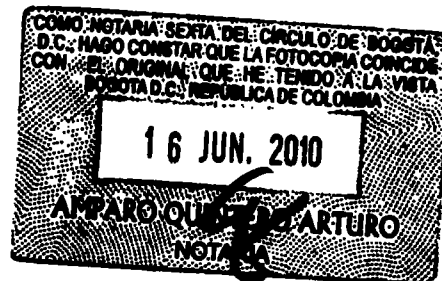
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Una dispersión de recubrimiento de película entérica que comprende una cantidad de recubrimiento de película de partículas de etilcelulosa; agua y opcionalmente un solvente orgánico inmiscible en agua para dispersar la etilcelulosa; y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble.
2. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde dicho formador de poro sustancialmente gastroinsoluble es alginato de sodio.
3. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde la proporción de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.
4. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 3, en donde la proporción de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 6:1.
5. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 4, en donde la dicha proporción de etilcelulosa al formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 4.25: 1.

6. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde la dispersión comprende partículas de etilcelulosa plastificadas.
7. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde las partículas de etilcelulosa tienen un tamaño de partícula medio de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 micras.
8. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, que comprende además un plastificador.
9. La dispersión de recubrimiento de película entérica 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. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 8, en donde el plastificador está presente en una cantidad hasta de aproximadamente 30% de la cantidad de etilcelulosa.
11. La dispersión de recubrimiento de película entérica 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. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde la viscosidad es de menos de aproximadamente 2 Pa·s.

13. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 12, en donde la viscosidad va desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 Pa·s.

14. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 2, en donde la concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%.

15. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 14, en donde la concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 5.0%.

16. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 15, en donde dicha concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5%.

17. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde el nivel de sólidos total es de al menos aproximadamente 10%.

- 101
18. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 17, en donde el nivel de sólido total es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20%.
19. La dispersión de recubrimiento de película entérica 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 recubierto con una dispersión de recubrimiento de película entérica, en donde la dispersión de recubrimiento de película entérica comprende
una cantidad de recubrimiento de película de
partículas de etilcelulosa;
agua y opcionalmente un solvente orgánico inmiscible en agua para dispersar la etilcelulosa;
un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble que comprende una sal formada entre ácido algínico deprotonado y cationes monovalentes, en donde la proporción de dispersión de etilcelulosa a formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 3.5:1 a
aproximadamente 6:1; y
un plastificador

21. El sustrato oralmente ingerible de la reivindicación 20, comprende además un recubrimiento sellante.
22. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 1, en donde dicho formador de poro sustancialmente gastroinsoluble comprende una sal formada entre ácido algínico deprotonado y cationes monovalentes.
23. Una dispersión de recubrimiento de película entérica que comprende
una cantidad de recubrimiento de película de partículas de etilcelulosa;
agua y opcionalmente un solvente orgánico inmiscible en agua para dispersar la etilcelulosa;
un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble que comprende una sal formada entre ácido algínico deprotonado y cationes monovalentes, en donde la proporción de dispersión de etilcelulosa a formador de poro gastroinsoluble es de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 6:1;
un plastificador;
un miembro del grupo que consiste de emulsificadores, despegadores, tensoactivos, ayudas de flujo, saborizantes, colorantes y mezclas de éstos.
24. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 23, en donde el plastificador se

selecciona del grupo que consiste de dibutil sebacato, triglicéridos de cadena medio, y mezclas de éstos.

25. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 23, en donde el plastificador está presente en una cantidad desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 25% de la cantidad de etilcelulosa.
26. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 23, en donde la viscosidad va desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 Pa.s.
27. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 23, en donde dicha concentración de alginato de sodio va de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5%.
28. La dispersión de recubrimiento de película entérica de la reivindicación 23, en donde el nivel de sólido total es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20%.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44,046
FECHA : MAYO 31 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-098058 - 00005-0000

Fecha: 2010-06-17 17:51:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664685	31/05/2010	29,477,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 13741-841-001-5



US006455052B1

(12) **United States Patent**
Marcussen et al.(10) **Patent No.: US 6,455,052 B1**
(45) **Date of Patent: *Sep. 24, 2002**(54) **ENTERIC COATING, COMPRISING
ALGINIC ACID, FOR AN ORAL
PREPARATION**(75) **Inventors: Jørn Marcussen, Frederiksværk; Erik
Brandsborg, Frederiksberg, both of
(DK)**(73) **Assignee: Bifodan A/S, Hundested (DK)**(*) **Notice:** This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).

Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.: 09/194,922**(22) **PCT Filed: Jun. 6, 1997**(86) **PCT No.: PCT/DK97/00252**§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date: May 4, 1999**(87) **PCT Pub. No.: WO97/46224****PCT Pub. Date: Dec. 11, 1997**(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 6, 1996 (DK) 0636/96

(51) **Int. Cl.** A61K 39/02; A61K 51/00;
A61K 9/00; C12N 9/92; C12N 1/00(52) **U.S. Cl.** 424/234.1; 424/1.11; 424/1.13;
424/1.25; 424/1.29; 424/1.61; 424/400;
424/401; 424/439; 424/451; 424/464; 435/235.1;
435/243(58) **Field of Search** 424/1.11, 1.13,
424/1.25, 1.29, 1.61, 400, 401, 439, 451,
464, 234.1; 435/235.1, 243(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**3,734,987 A * 5/1973 Hamrin
4,661,162 A 4/1987 Kurihara et al.
5,674,495 A * 10/1997 Bowersock et al.**OTHER PUBLICATIONS**

Albetshauser et al. J Control. Rel. 27:149-156, 1993.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Rodney P Schwartz(74) **Attorney, Agent, or Firm—Dykema Gossett PLLC**(57) **ABSTRACT**

A composition for forming an enteric coating on a tablet, capsule or pellet for oral ingestion includes a liquid mixture of alginic acid particles dispersed in an aqueous solution of a binding agent of locust bean, gum, gelatine, vegetable hydrocolloids and/or animal protein.

14 Claims, No Drawings

US 6,455,052 B1

1

ENTERIC COATING, COMPRISING ALGINIC ACID, FOR AN ORAL PREPARATION

This application is a U.S. national phase filing of PCT/DK97/00252, filed Jun. 6, 1997, which claimed priority of Danish Application 0636/96, filed Jun. 6, 1996.

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The present invention relates to a composition for forming an enteric coating on an oral preparation, such as a preparation in the form of tablets, capsules, or pellets.

2. The Prior Art

Enteric coatings are taken to mean coatings which, among other things, serve to prevent an undesired influence upon the active substance contained in the oral preparation in the stomach.

Enteric coatings are for example used for

- (1) preventing the gastric juice from reacting with or destroying the active substance,
- (2) preventing dilution of the active substance before it reaches the intestine,
- (3) ensuring that the active substance is not released until after the preparation has passed the stomach, and
- (4) preventing live bacteria contained in the preparation from being killed because of the low pH-value in the stomach.

Enteric coatings can also be used for avoiding irritation of or damage to the mucous membrane of the stomach caused by substances contained in the oral preparation, and for counteracting or preventing formation or release of substances having an unpleasant odor or taste in the stomach. Finally, such coatings can be used for preventing nausea or vomiting on intake of oral preparations.

It is known to prepare enteric coatings from one or more layers of fatty acids, such as stearic acid and palmitic acid, wax, shellac and/or cellulose acetate phthalate.

It is an essential disadvantage of the known enteric coating compositions that use of organic solvents in the form of acetone or chlorine containing compounds is required for their formation.

As regards cellulose acetate phthalates, it further applies that they must not be used for coating foodstuffs and food supplements, as they are not approved for use in foodstuffs in the EU, cf. "Fortegnelse over tilsætningsstoffer til levnedsmidler", Positivliste, Levnedemiddelstyrelsen, December 1995, Publ. No. 231, ISSN 0903-9733, ISSN 0108-1667.

Another known enteric coating composition is acrylic resin which is available in commerce under the trade mark Eudragit®, but this coating composition also is not generally approved for formation of coatings on foodstuffs or food supplements.

JP patent publication No. 05-32543 discloses enteric coated capsules each consisting of a body and a cap containing a drug, said body and cap comprising a particulate matter such as alginic acid dispersed in an agar containing base material. The body and cap are prepared by heating an aqueous mixture of particulate material and agar containing material to about 100° C., cooling said mixture and converting the mixture into capsules by moulding.

U.S. Pat. No. 4,661,162 discloses an enteric soluble composition comprising an enteric-soluble polymer, such as carboxymethylcellulose, in admixture with a polyan-

2

ionic polymer, such as algaric acid, which is soluble in or permeable to liquids having a pH value less than or equal to 2.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now surprisingly been found that a known substance, alginic acid, which has been approved for use as additive for foodstuffs, is useful for forming effective enteric coatings on oral preparations when it is combined with a binding agent.

The coating composition of the invention is characterized in that it comprises a liquid mixture of a major amount of alginic acid particles dispersed in an aqueous solution of a minor amount of a water soluble binding agent which is approved for use for coating foodstuffs and/or food supplements.

Thus, it has turned out that by forming a layer of a liquid mixture of alginic acid particles and the above-mentioned binding agent on a preparation of the form of tablets, capsules, pellets and the like, a coating is obtained which is resistant to influence of gastric juice, and which dissolves under neutral or basic conditions. This is due to the fact that alginic acid is insoluble in acids and soluble in basic or neutral media and hereby in a manner known per se forms alginate.

The best protective effect is obtained when the alginic acid particles in the mixture of alginic acid and binding agent have an average particle size of maximally 2 µm, but depending on the kind of the preparation to be provided with an enteric coating, larger and smaller particles can be used.

A particularly good protective effect is obtained by using a mixture of alginic acid particles with varying particles sizes.

As binding agent for the alginic acid particles, a wide variety of therapeutic and/or nutritionally acceptable binding agents can be employed. Preferred binding agents useful in connection with drugs as well as foodstuffs and food supplements, include locust bean gum, gelatine, vegetable hydrocolloids and animal proteins.

The liquid mixture of alginic acid particles and binding agent is aqueous, and the water preferably makes up more than 95% of the weight of the mixture. The ratio of alginic acid to binding agent may vary within wide limits depending on the binding agent, the particles size of the alginic acid, and the field of application of the coating composition.

Typically, alginic acid and binding agent are used in a weight ratio of up to 4:1.

When using an aqueous mixture of alginic acid and binding agent, such as locust bean gum, the latter is preferably dissolved in a portion of the water, and the alginic acid is slurried in the remaining portion of the water, whereafter the slurry is optionally subjected to a treatment, e.g. in a homogenizer, in order to obtain the desired particle size. Finally, the two fractions are mixed, and optionally a further homogenization is performed in order to distribute the alginic acid in the firstmentioned fraction.

The liquid mixture of alginic acid and binding agent may also contain various additives. For example, softening agent in the form of an oil, such as olive oil, and detackifiers, such as magnesium stearate, and fats may be used.

The formation of an enteric coating on an oral preparation using the coating composition according to the invention can take place in a manner known per se, e.g., by direct spraying of the liquid mixture of alginic acid and binding agent on the preparation in a fluid bed or a coating pan.

US 6,455,052 B1

3

The invention also concerns a preparation provided with an enteric coating prepared by using the coating composition according to the invention.

Oral preparations which are coated with enteric coating according to the present invention are particularly suitable for containing live organisms, such as freeze-dried bacteria.

Further, the invention relates to a process for the preparation of an enteric coating on an oral preparation containing live organisms, which process does not employ toxic organic solvents, and in which the temperature does not exceed about 30° C.

When coating an oral preparation containing live organisms, e.g. freeze-dried bacteria, it is important that the bacteria are not exposed to extraneous influences which may entail that the bacteria are damaged or at worst die.

Use of toxic organic solvents and high temperatures in the preparation of enteric coatings on the oral preparation should consequently be avoided. In the present invention for the preparation of enteric coatings on the oral preparation, the temperature preferably does not exceed about 30° C. Further, no toxic organic solvents are used.

In a further embodiment of the process according to the present invention, the oral preparation which is coated with the enteric coating is constituted by capsules, preferably gelatine capsules. If a preparation in the form of capsules is used, also a gentle preparation of the active substance is obtained prior to it being coated with the enteric coating, as the physical conditions during the preparation of the capsules do not influence the active substance. The active substance, e.g. in the form of freeze-dried bacteria, is filled into empty capsules, as opposed to tablets and pellets where the active substance participates in the preparation of the tablet or pellet.

The enteric coating has turned out to be particularly effective for capsules of gelatine.

Depending on the kind of the preparation, it may be desirable to build the enteric coating from several layers, one of which is constituted by fine grained alginic acid particles bonded by a binding agent.

For example, it may be desirable to prepare a coating consisting of four layers, where one of the centre layers is prepared from the coating composition according to the invention.

It may also be desirable to provide an inner layer consisting of several sub-layers. Similarly, the outer layer may be built from several layers.

In the following the invention is described in more detail, reference being made to the following example.

4

EXAMPLE

For use in the preparation of an enteric coating on gelatine capsules containing freeze-dried lactic acid bacteria, the following three coating compositions are employed:

Coating composition 1

Zein F-4000	10%
Ethyl alcohol 96%	79%
Purified water	9%
Magnesium stearate	2%

Coating composition 1 was prepared by slurring Zein F-4000 in ethyl alcohol, whereafter the magnesium stearate was admixed. Finally, the water was admixed with stirring.

Coating composition 2

Sodium alginate	2.7%
Purified water	97%
Olive oil	0.15%
Magnesium stearate	0.15%

Coating composition 2 was prepared by dissolving sodium alginate in the water, whereafter the olive oil and the magnesium stearate were added and homogenized by means of a homogenizer.

Coating composition 3

Alginic acid	1.5%
Locust bean gum	0.8%
Olive oil	0.8%
Purified water	96.9%

Coating composition 3 was prepared by dissolving 0.8 parts of locust bean gum in 38.4 parts of water, whereafter 0.8 parts of olive oil were added, and the mixture was emulsified with a homogenizer. 1.5 parts of alginic acid were slurried in 58 parts of water and homogenized with a homogenizer, whereafter the above olive oil emulsion was added, and the mixture was homogenized with a homogenizer.

The coating compositions used were applied onto the gelatine capsules in the order and under the conditions stated in Table 1 below.

TABLE 1

Process	Coating composition	Amount of liquid, g	Nozzle diameter	Nozzle pressure	Spray speed	Starting temperature	Post-drying min.	Post-drying min.	Water activity in capsule
Preheating	0	0				30° C. for 15 min.			0.198 before process
Pretreatment	Ethanol 96%	1500 g	0.8 mm	0.8 bar	60 g/min.	30° C.	30° C.	0	0.162 after process
1st Layer	1	5000	0.8 mm	0.8 bar	60 g/min.	30° C.	30° C.	15 min.	0.218 after process
2nd Layer	2	5000	1.2 mm	0.8	60 g/min.	30° C.	30° C.	10 min.	0.218 after process
3rd Layer	1	1000	0.8 mm	0.8 bar	60 g/min.	30° C.	30° C.	0	
4th Layer	2	1000	1.2 mm		60 g/min.	30° C.	30° C.	15 min.	
Cooling	0	700	0.8 mm	0.8 bar	60 g/min.	up to 22° C.	- heat	up to 22° C.	0.209 after process

US 6,455,052 B1

5

As appears from the table above, the water activity in the capsules (measured by means of a "Novasina"-moisture meter) does not increase significantly in spite of aqueous coating compositions having been used. This is very important for the stability of many substances and for the survival of freeze-dried bacteria.

The finished capsules were tested in accordance with European Pharmacopoeia: 6 capsules are exposed to the influence of 0.1N hydrochloric acid at 37° C. for 2 hours in European Pharmacopoeia's decay apparatus and must show no signs of dissolution or disruption which allows the content to escape. Thereafter, the acid is replaced by a phosphate buffer solution with pH 6.8. After 60 min, the capsules must have dissolved.

The film coated capsules stood up to this test and had all dissolved after 18 min in the phosphate buffer.

For the purpose of clarifying the stability of lactic acid bacteria containing preparations provided with an enteric coating according to the invention, decay experiments were performed in which the number of micro-organisms contained in enterically coated capsules were counted, before and after treatment with 0.1N HCl for 2 hours, and at 36–38° C. in accordance with Ph. Eur. 2nd Ed., 478, 1990.

The results of these decay experiments appear from Tables 2–5.

TABLE 2

Sample No.	Number of live lactobacillus pr. gram of MRS agar 37° C.-3 days, CO ₂ -atmosphere
1 a	7.0 × 10 ⁷
1 b	5.8 × 10 ⁷
	Mean value: 6.8 × 10 ⁷
2 a	7.3 × 10 ⁷
2 b	6.9 × 10 ⁷

TABLE 3

Sample No.	Number of live bifidobacteria pr. gram of RCM agar 37° C.-5 days, anaerobic
1 a	4.0 × 10 ⁸
1 b	3.9 × 10 ⁸
	Mean value: 4.0 × 10 ⁸
2 a	3.8 × 10 ⁸
2 b	4.4 × 10 ⁸

TABLE 4

Sample No.	Number of live lactobacillus pr. gram of MRS agar 37° C.-3 days, CO ₂ -atmosphere
1 a	2.0 × 10 ⁷
1 b	1.4 × 10 ⁷
	Mean value: 2.7 × 10 ⁷
2 a	3.0 × 10 ⁷
2 b	4.5 × 10 ⁷

6

TABLE 5

Sample No.	Number of live bifidobacteria pr. gram of RCM agar 37° C.-5 days, anaerobic
1 a	1.7 × 10 ⁷
1 b	1.5 × 10 ⁷
	Mean value: 2.0 × 10 ⁷
2 d	2.2 × 10 ⁷
2 b	2.5 × 10 ⁷

As appears from the above results, the acid treatment only results in a negligible drop in live micro-organisms.

What is claimed is:

1. A composition for formation of an enteric coating on an oral preparation, comprising a liquid mixture of alginic acid particles dispersed in an aqueous solution of a water soluble binding agent selected from the group consisting of locust bean, gum, gelatine, vegetable hydrocolloids and animal proteins, said liquid mixture containing a larger amount of alginic acid particles than water soluble binding agent.

2. A composition according to claim 1, characterized in that the alginic acid particles have an average particle size of 2 μm.

3. A composition according to claim 1, wherein the alginic acid particles have varying particle sizes.

4. A composition according to claim 1, wherein the alginic acid particles and the binding agent are present in a weight ratio of up to 4:1.

5. A process of preparing a coated oral preparation, comprising spraying the oral preparation with a coating composition according to claim 1 and allowing the water to evaporate.

6. A process according to claim 5, wherein the oral preparation contains live bacteria.

7. A process according to claim 5, wherein the oral preparation is in the form of capsules.

8. A process according to claim 7, wherein said oral preparation is in the form of a gelatine capsule.

9. An oral preparation provided with an enteric coating, proposed from a liquid mixture of alginic acid particles dispersed in an aqueous solution of a water soluble binding agent selected from the group consisting of locust bean, gum, gelatine, vegetable hydrocolloids and animal proteins, said liquid mixture containing a larger amount of alginic acid particles than water soluble binding agent.

10. An oral preparation according to claim 9, further including live bacteria.

11. An oral preparation according to claim 10, wherein said live bacteria are freeze dried.

12. An oral preparation according to claim 9, in the form of tablets, capsules or pellets.

13. An oral preparation according to claim 12, wherein said oral preparation is in a gelatine capsule.

14. An enterically coated oral preparation comprising alginic acid particles dispersed in a matrix of a water-soluble binding agent selected from the group consisting of locust bean, gum, gelatine, vegetable hydrocolloids, and animal proteins, said liquid mixture containing a larger amount of alginic acid particles than water soluble binding agent.

* * * * *

109 Ref.
109

(12) **United States Utility Patent**
Shaffer et al.

(10)
(45)

Patent No:
Date of Patent:

US 4,147,768 A
Apr. 03, 1979

(54) **Enteric coated digoxin and therapeutic use thereof**

(75) **Inventors:** **Richard D. Shaffer**, Lawrence, Kansas (US); and **John J. Windheuser**, Lawrence, Kansas (US)

(73) **Assignee:** **Interx Research Corporation**, Lawrence, Kansas
Type: **U.S.**

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **05/907,489**

(22) **Filed:** **May 19, 1978**

(51) **Int. Cl.²**

A61K 9/46; A61K 9/36; A61K 31/705

(52) **U.S. Cl.**

424/35; 424/44; 424/182

(58) **Field of Search**

424/19--2; 424/32--8; 424/44; 424/182

(56)

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

536,155	3/1895	Noyes	424/44
1,690,760	11/1928	Volwiller	424/35
2,196,768	4/1940	Hlatt	424/35
2,433,244	12/1947	Springett	424/35
2,540,979	2/1951	Clymer et al.	424/35
2,698,822	1/1955	Halpern et al.	424/182
2,887,440	5/1959	Greminger et al.	424/35
3,081,233	3/1963	Enz et al.	424/35
3,131,123	4/1964	Masqueller	424/44
3,939,259	2/1976	Pescetti	424/20
3,961,041	6/1976	Nishimura et al.	424/35

OTHER PUBLICATIONS

Svec, Chem. Abstr. 32 #5912(8) (1938).

Lingner et al., Chem. Abstr. 57 #17317c (1962).

Sila, Chem. Abstr. 64 #9516f (1966).

Kasahara et al., Chem. Abstr. 72 #1897w (1970).

Kuhlemann et al., Chem. Abstr. 78 #148183t (1973).

Beermann et al., Chem. Abstr. 78 #67145e (1973).

Mentz et al., Arch. Int. Pharmacodyn 200:126-140 (1972) "Active or Passive Enteric Resorption of Cardiac Glycosides" (U.S.P.T.O. Transl.).

(74) **Primary Examiner** — Shep K. Rose

Assistant Examiner —

Attorney, Agent, or Firm — Bacon & Thomas

Exemplary claim number — 1

Art Unit — 124

(57) **ABSTRACT**

[00001] Therapeutic and undegraded levels of digoxin in warm-blooded animals are achieved by orally administering thereto, a non-toxic pharmaceutical enteric-coated tablet comprising:

[00002] (a) A cardiotoxic effective amount of digoxin;

[00003] (b) a non-toxic pharmaceutically acceptable inert diluent, and

[00004] (c) a standard non-toxic pharmaceutically acceptable enteric coating.

[00005] This composition is extremely useful in the treatment of cardiac insufficiency in warm-blooded animals. When administered

110
110

to warm-blooded animals (e.g., humans), superior therapeutic and undegraded blood levels of digoxin are observed over that normally observed with conventional solid dosage formulations for oral administration.

6 Claims, 2 Drawing Sheets, and 2 Figures

[00006] This is a continuation of application Ser. No. 722,606, filed Sept. 13, 1976 now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[00007] 1. Field of the Invention

[00008] The present invention is directed to digoxin and more particularly, a novel and unique solid dosage form for orally administering digoxin to warm-blooded animals, e.g., humans.

[00009] 2. Description of the Prior Art

[00010] Digoxin is a cardiotonic drug, used in the field of medicine to achieve an increase in the force of myocardial contraction. Essentially, digoxin is a conduction system depressant which acts in such a manner as to decrease cardiac rate.

[00011] The structural formula for digoxin is set out below, and conventionally speaking, the dose administered to a patient (orally) to achieve digitalization is approximately 1.5 mg initially, and thereafter, a maintenance dose of approximately 0.5 mg is usually required. ##STR1##

[00012] Digoxin is used in the treatment of cardiac failure, atrial fibrillation and flutter, paroxysmal tachycardia, cardiac insufficiency, etc. This compound has the advantage as compared to digitoxin, and that its onset of action is quite more rapid, and further, its duration of action is relatively shorter. This compound has an additional advantage in that in the event of an overdose, the symptoms associated therewith are more readily dissipated.

[00013] Recently, many articles have been published on the variation in the absorption of digoxin, administered via conventional oral solid dosage forms, e.g., tablets, capsules, etc. These variations in digoxin absorption have been noted in both inter- and inpatient studies. While potential sources of digoxin variability from standard oral solid dosage form formulations and/or oral administration have been postulated and investigated, no real answer to the problem has been determined.

[00014] The digoxin molecule consists of a steroidal (digoxigenin) nucleus in glycosidic linkage with three sugar (digitoxose) moieties. The present inventors have determined that each of these sugar moieties are prone to acid "cleavage" or hydrolysis under acidic conditions (synonymous with the acidic environment of the stomach, pH=1). Accordingly, the present inventors have further determined that conventional oral solid dosage formulations intended to deliver digoxin are inappropriate in that the drug in such formulations is subject to hydrolytic attack in the acid environment of the stomach, the result of which is a sequential cleavage of the three sugar moieties on the overall steroidal digoxin nucleus. As a consequence thereof, the delivery of therapeutic and undegraded levels of digoxin is greatly impeded.

[00015] In the past, numerous attempts at improving the solubility of digoxin via molecular modification have been made. See, U.S. Pat. No. 3,884,905. However, the present inventors believe their discovery is the first discovery specifically dealing with the inability of digoxin to be absorbed as the intact (undegraded) molecule. Very recently, it has been proposed to deliver digoxin via "soft" gelatin capsules. While such approach might aid in the basic delivery of digoxin, such approach does not solve the degradation phenomenon discussed earlier due to the fact that the drug in soft gelatin capsules is subject to attack in the acidic environment of the stomach.

SUMMARY OF THE INVENTION

[00016] In view of the foregoing, it is obviously apparent that a great need exists for a solid oral dosage form for administering digoxin which form will not be subject to attack by the acidic environment of the stomach but rather render itself subject to attack in the basic environment of the intestine.

[00017] Accordingly, the foregoing degradation phenomenon associated with digoxin is eliminated when digoxin is administered to a warm-blooded animal in the form of an enteric-coated formulation for oral delivery. Specifically, the present invention contemplates an enteric-coated formulation consisting essentially of a tableted admixture of the following:

[00018] (a) a cardiotonic effective amount of digoxin; and

[00019] (b) a non-toxic pharmaceutically acceptable inert diluent; and

[00020] (c) a standard non-toxic pharmaceutically acceptable enteric coating maintained over said tableted mixture of (a) and (b) above.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[00021] The term "digoxin" as used herein is meant to include digoxin per se or any digoxin derivative capable of reverting to digoxin in vivo. Suitable but nonlimiting examples of such derivatives are found in U.S. Pat. Nos. 3,839,317, 3,884,905 and 3,929,996 and U.S. patent application, Ser. No. 664,687, filed Mar. 8, 1976, the subject matter of which is incorporated herein by reference. Additionally, it is obviously apparent that other chemically related cardiac glycosides can be substituted for digoxin. Illustrative are digitoxin, gitoxin, lanatoside C, deslanoside, strophanthin, etc..

[00022] The non-toxic pharmaceutically acceptable inert diluent can be selected from among any one of a number of diluents familiar to those skilled in the art. However, without limitation, the following are illustrative: lactose, starch (pharmaceutical grade), dicalcium phosphate, calcium sulfate, kaolin, mannitol and powdered sugar. Additionally, when required, suitable binders, lubricants and disintegrating agents can be added as well. Typical binders include starch, gelatin, sugars, such as sucrose, molasses and lactose, natural and synthetic gums, such as acacia, sodium alginate, extract of Irish Moss, carboxymethylcellulose, methylcellulose and polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes. Typical lubricants include, without limitation, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, leucine and polyethylene glycol. Finally, suitable disintegrators can include, without limitation, starch, methylcellulose, agar, bentonite, cellulose and wood products, alginic acid, guar gum, citris pulp, carboxymethylcellulose and sodium lauryl sulfate.

[00023] As for the non-toxic pharmaceutically acceptable enteric coating, any one of a number of conventional enteric coatings can be employed. For example, without limitation, cellulose acetate phthalate (CAP) and hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), etc. are suitable. Other enteric coatings suitable for the purpose of the instant invention can be found in the text entitled "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES," Fourteenth Edition (1970), pgs. 1689-1691. Specifically preferred enteric coatings are HPMCP-50 and HPMCP-45, respectively.

[00024] In a most preferred embodiment, an effervescent enteric-coated formulation as described in U.S. Pat. No. 3,961,041 is desirable. This formulation is essentially identical to that described above with the exception that a carbon dioxide releasing non-toxic pharmaceutically acceptable effervescent couple acid (e.g., tartaric acid, citric acid, citric anhydride, etc.) and base (sodium bicarbonate, sodium carbonate, etc.) are added to the formulation. Upon contact of the effervescent enteric-coated preparation with the intestinal juice, effervescence rapidly occurs, thus causing total disintegration and release of digoxin all at once. For purposes of this application, the subject matter of U.S. Pat. No. 3,961,041, noted earlier, is incorporated herein by reference.

112

112

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO:	Radicación No.	06 098 058
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	216438

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

Documentos estudiados:

Descripción:	Folios 28 a 47 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 48 a 51 como se radicó inicialmente. Folio 98 a 103 radicado el 17.06.2010
Prioridad:	US 60/557,934 (31.03.2004)

Objeto de la Invención

Título de la invención: "Recubrimientos entéricos para los sustratos oralmente ingeribles" (f.1)

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de desarrollar nuevos productos con recubrimientos entéricos que puedan permitir a las compañías de complementos nutritivos o farmacéuticos diferenciarse positivamente entre si mismas de la competencia"

Solución: "Proveer una dispersión de recubrimiento de película entérica como la reclamada"

IPC: A61K 009/036

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio para su estudio

Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad, concisión y soporte en la descripción: La nueva reivindicación 1 reclama una dispersión de película entérica que contiene etilcelulosa, agua y opcionalmente un solvente orgánico, y un formador de poro.

Se observa que esta reivindicación carece de Concisión ya que emplea términos imprecisos como "opcionalmente", "sustancialmente", "una cantidad de

recubrimiento” y términos genéricos como “formador de poro”, “solvente orgánico”.

Además, no muestra la proporción entre los excipientes reclamados que muestra un efecto técnico, sino que reclama *cualquier* dispersión de recubrimiento que contenga etilcelulosa, agua, y *cualquier* formador de poro. Se concluye que el alcance de la reivindicación 1 carece de soporte en la Descripción ya que allí se enseña que la dispersión de alginato de sodio que tiene el efecto reclamado se preparó con 12 gramos de Manucol LB u 249 G de agua destilada y que la final esta presentaba un 15 % de sólidos (f.41 y 42), lo cual no soporta toda la materia reclamada.

Se sugiere al solicitante hacer una restricción de la materia reclamada en por la reivindicación inicial, donde la materia reclamada posea debido Soporte en la Descripción, que revela la proporción entre ingredientes que muestra un efecto y que además revele cuales son los excipientes que presentan dicho efecto.

Las demás reivindicaciones presentan términos imprecisos y genéricos como “aproximadamente”, “sustancialmente”, “un plastificador”, “un recubrimiento sellante” y “triglicéridos de cadena media”. Se observa que el alcance del capítulo reivindicatorio en general presenta una carencia de Soporte en la Descripción y Concisión.

Se sugiere al solicitante que restrinja el alcance del capítulo reivindicatorio con el fin de que la materia reclamada este definida inequívocamente y que se reclamen las composiciones que encuentran debido Soporte en la Descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

Claridad y Suficiencia: En la Descripción (f.40-41) no se enseñan los triglicéridos de cadena media. Además, hay términos que le restan claridad a la Descripción como “Opadry®”. (f.39-41).

Se sugiere al solicitante que presente cuáles son las cadenas medias de los triglicéridos y que no incluya los nombres de productos por su nombre registrado, sino por su composición química.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad 31.03.2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4668517	Furazolidone dosage form	26.05.1987
D3	US6455052	Enteric coating, comprising alginic acid, for an oral preparation	24.09.2002

D1 revela una forma farmacéutica que tiene una cubierta entérica (portada, p.1, f.77).

D3 presenta una composición para formar una cubierta entérica sobre un tableta para ingestión oral que incluye un mezcla líquida de acido algínico (portada, col. 1, ln.10-15).

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La nueva reivindicación 1 dice: "Una dispersión de recubrimiento de película entérica que comprende una cantidad de recubrimiento de película de partículas de etilcelulosa; agua y opcionalmente un solvente orgánico inmiscible en agua para dispersar la etilcelulosa; y un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble." (f.177)

D3 enseña que las cubiertas entéricas son usadas para prevenir la dilución de la sustancia activa antes de que esta alcance el intestino (f.106, col.1, ln.20-25). Revela que el ácido algínico, aprobado para uso en medicamentos y alimentos, es útil para formar cubiertas entéricas efectivas al combinarse con un agente agregante (f.106, co2, 1. Ln. 5-10). Presenta un ejemplo de composición para recubierta entérica en la cual se emplea el alginato de sodio (f.107, composición 2, col. 4, ln 20-25).

La presente solicitud se diferencia de D1 en la inclusión de etilcelulosa en la cubierta entérica.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es que a pH 6,8 la cubierta de alginato de sodio genera tiempos de desintegración más rápidos (f.45) y crea poros por los que el medio circundante y los activos migran efectivamente en comparación a un sistema de recubrimiento de película basado en hipromelosa (f.47).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proporcionar una dispersión para recubrimiento que a pH 6,8 tenga tiempos de desintegración rápidos (f.45) y que cree poros para la migración del medio circundante y los activos efectivamente a través de estos en comparación a un sistema de recubrimiento de película basado en hipromelosa (f.47).

D1 presenta formas farmacéuticas para prevenir la liberación de la furazolidona en el estómago. La cubierta entérica es formulada para que se disuelva después de que la forma farmacéutica alcance el intestino para liberar el activo en forma prolongada por la cubierta de liberación prolongada donde está el activo. D1 enseña como agente formador de película entérica derivados celulosas como la metilcelulosa (f.79, col.5, ln 30-68) y sugiere la inclusión de excipientes como alginatos.(f.79, col. 5, ln. 5 y 6)

El experto en la materia habría sido sugerido por D3 a emplear alginato de sodio y un aglutinante en la formulación de una cubierta entérica, por su parte, D1 sugiere el empleo de celulosas en la formulación de dichas cubiertas. Además, la etilcelulosa es conocida como aglutinante¹ y el empleo de derivados de celulosas en las formulaciones de estas cubiertas ya había sido revelado por D1.

De manera que la materia acá reclamada habría sido fácilmente derivable de las enseñanzas del estado del arte.

Se concluye que la materia reclamada por la reivindicaciones 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo.

Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4668517	1-28	Nivel inventivo
D3	US6455052	1-28	Nivel inventivo

¹ US4147768 "Enteric coated digoxin and therapeutic use thereof", 03.04.1979, (párr.22, f 111)

115

Respuesta a los argumentos del solicitante

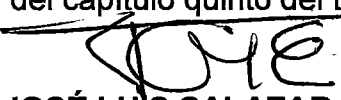
Frente al análisis de nivel inventivo de la presente solicitud el solicitante dice: "...D1 no revela presencia de partículas de etilcelulosa en la dispersión de recubrimiento... D2 revela tabletas de liberación sostenida en forma de unidad de dosificación... D2 revela el uso de etilcelulosa como un ligante alternativo, así como también revela el uso de etilcelulosa como un agente hidrofóbico retardante... la invención esta dirigida a dispersiones de recubrimiento de película entéricas, lo que no es lo mismo que recubrimiento de liberación sostenida... D2 no revela la preparación de recubrimientos para formas de dosificación que sean insolubles en la fase gástrica a niveles de pH bajos y luego se desintegren por completo dentro de 2 horas a pH intestinal... la combinación de enseñanzas de D1 y D2 no instruye a una persona versada en la materia a obtener dicho objetivo...D2 no menciona un formador de poro sustancialmente gastroinsoluble, ni el uso de etilcelulosa en recubrimiento entéricos"

Se observa que ni D1 y ni D2 presenta todos los elementos característicos de la presente solicitud, y como lo dice el solicitante, D2 intenta proveer composiciones para una liberación modificada del fármaco, lo cual es objeto diferente al de la presente solicitud patente, sin embargo, D1 si presenta elementos técnicos que son comunes a la presente solicitud, como lo es la inclusión de derivados de celulosa en la formulación de una cubierta entérica.

Se concluye que D1 revela el mismo objeto de la presente solicitud y que a pesar de no revelar todos los elementos de manera idéntica, será tenido en cuenta para el análisis de patentabilidad. En cuanto a D2, se concluye que esta anterioridad tiene por objeto una forma farmacéutica de liberación prolongada y no una formulación para una cubierta entérica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 DIC 2010

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 4552	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------