



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111671- -00000-0000

Fecha 2007-10-23 16:59:03
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 66

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BPSI HOLDINGS, INC sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 1105 North 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		IDENTIFICACIÓN C.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 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Charles R. CUNNINGHAM 1213 Joseph Road, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/009443</u> Fecha: <u>16 de marzo de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/101945 A2</u> Fecha: <u>28 de septiembre de 2006</u>			
6 Título (54) <u>COMPOSICIONES DE ALMIDON AGLOMERADAS</u> (Nueva título folio 85)			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C09D 103/000</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>23 de marzo de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/664,447</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>07-84,920</u> Fecha: <u>16 de octubre de 2007</u>			

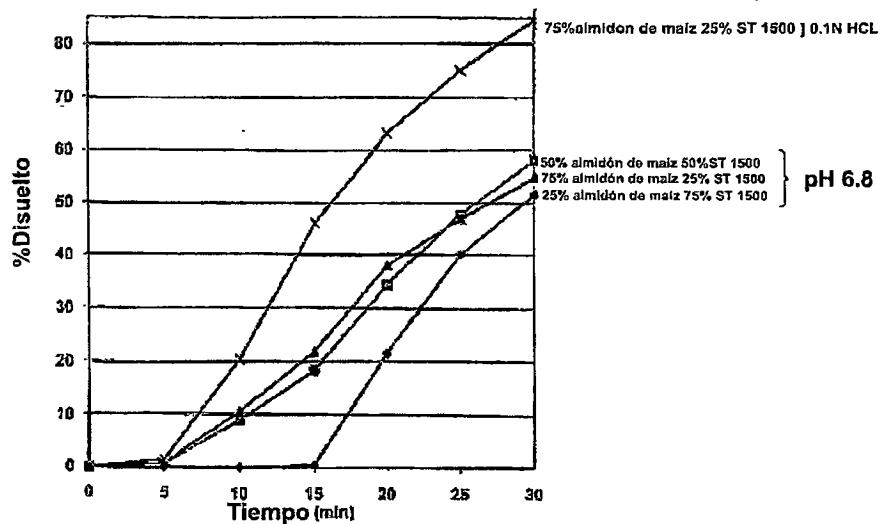
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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

24

B

13741
10953

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

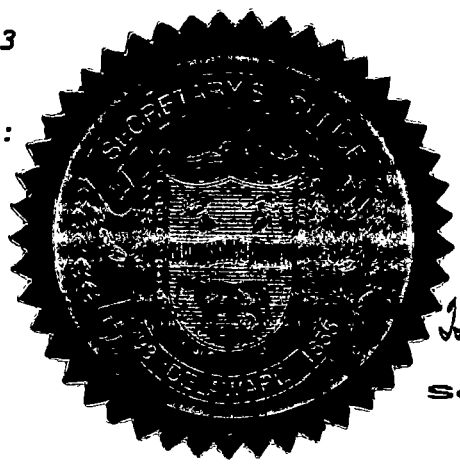
- 1. Country: United States of America
- This public document:
- 2. has been signed by Sara A. Wood
- 3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware
- 4. bears the seal/stamp of Sara A. Wood, Notary Public, Delaware

Certified

- 5. at Dover, Delaware
- 6. the twenty-seventh day of May, A.D. 2003
- 7. by Secretary of State, Delaware Department of State

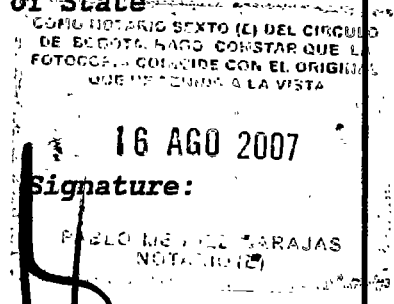
8. No. 0202143

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



REPRESENTACION Y PODER

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

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

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 ambos, 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 se tratare de 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 appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken 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 alternates 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

6b
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.

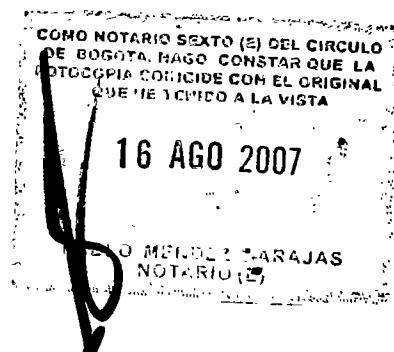
Dado y firmado hoy/Given and signed this 15TH day of MAY, 2003.

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 Oficial _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 15 de MAYO de 200 3
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:

1. 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

2.3. 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(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Wilmington

Estado Delaware

Hoy 15 Mayo de 200 3

Notario Público o Funcionario Autorizado -- Notary Public or Attesting Oficial _____

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-181 (MINUTA N°12.1.1.2.6 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.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 15TH day of MAY 2003
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:
1) Certificate of Incorporation,
2) By-laws,
3) Minutes of Board meetings and
2. That the above documents duly prove the following: Consent

2.1. That BPSI Holdings, Inc. incorporated
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 corporate
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

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

is ~~also~~ authorized to grant the present Power of Attorney.

Ciudad WILMINGTON

State DELAWARE

This 15TH day of MAY 200 3

PAOLO MEJER CARAJAS
NOTARIO (15)

Holly A. Paz,
SECRETARY,
BPSI Holdings, Inc.

48

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, Jr.
Firma Ilegible

Firma

COMO NOTARIO SEXTO (E) DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ, PASO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIERDE CON EL ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA

(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.

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

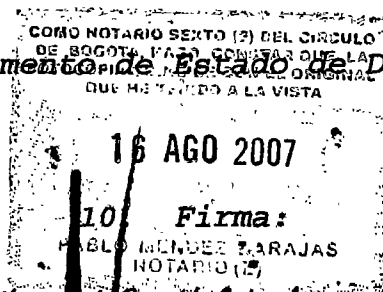
5. En Dover, Delaware

6. El veintisiete de mayo de 2003

7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware

8. No. 0202143

9. Sello/estampilla:



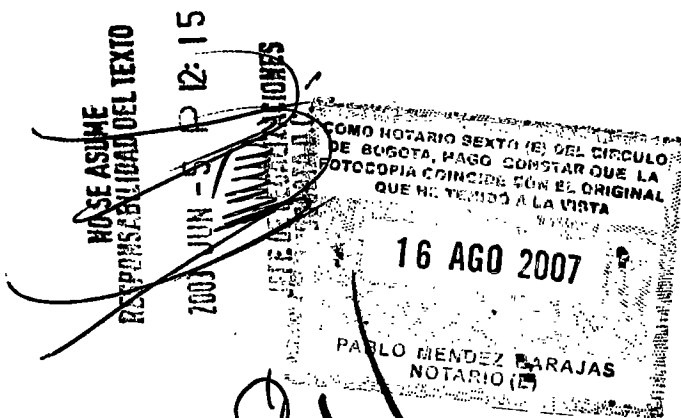
Harriet Smith Windsor
Secretario de Estado

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

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

219117

P. Vargas

LA FIRMA REGISTRADA EN EL DOCUMENTO DESENERA LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/101945 A2

(51) International Patent Classification:

C09D 103/00 (2006.01) A61K 31/718 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) B27N 3/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/009443

(22) International Filing Date: 16 March 2006 (16.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/664,447 23 March 2005 (23.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BPSI HOLDINGS, INC. [US/US]; 1105 NORTH MARKET STREET, Suite 1300, P.O. Box 8985, Wilmington, Delaware 19899-8985 (US).

(72) Inventor: CUNNINGHAM, Charles, R.; 1213 Joseph Road, Ambler, Pennsylvania 19002 (US).

(74) Agents: MERCANTIL, Michael, N. et al.; LUCAS & MERCANTIL, LLP, 475 Park Avenue South, New York, New York 10016 (US).

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(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, LV, 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).

Declarations under Rule 4.17:

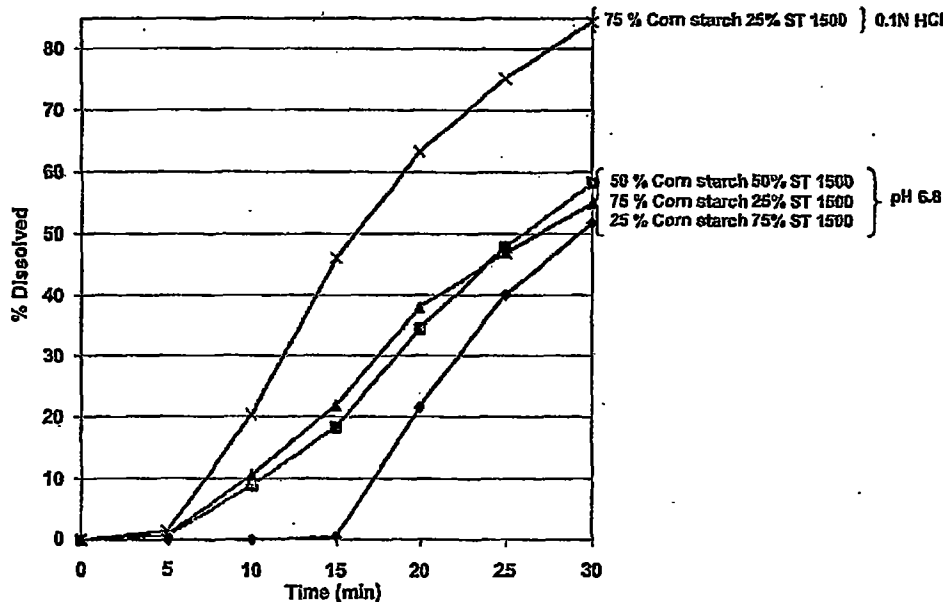
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: AGGLOMERATED STARCH COMPOSITIONS



(57) Abstract: Agglomerated starch compositions containing native starch and pre- compacted starch powder is disclosed. The agglomerated starch compositions have superior flow and less pH sensitivity than simple blends of the two components at equivalent ratios.

WO 2006/101945 A2

11

AGGLOMERATED STARCH COMPOSITIONS

Cross Reference to Related Application

This application claims the benefit of priority from U.S. provisional
5 patent application no. 60/664,447 filed March 23, 2005, the contents of
which are incorporated herein by reference.

Field of the Invention

The field of this invention is improved starch compositions which
10 may be used to prepare tablets and filled capsules in the pharmaceutical
and related arts.

Background

US Patent No. 5,164,014 discloses the preparation of a directly-
15 compressible starch for use in the manufacture of tablets by a multi-step
process. First, a starch paste is produced by slurrying native starch in
water and heating the dispersion to about 85°C. Next, the starch paste is
sprayed onto native starch during a granulation process. Finally, the
resulting mixture is dried, ground and sieved to obtain granules having a
20 mean particle size of 100 to 500 micrometers (a.k.a. microns). The
amount of starch paste is 1-20% by weight of the binary composition.

US Patent No. 6,143,324 also discloses a free-flowing, directly-
compressible starch. In this case, an aqueous slurry of native starch is first
heated to about 62 °C in order to cause partial swelling of the starch
25 granules without causing disruption of the starch granules. The slurry is
then cooled and spray-dried to yield a free-flowing powder. The '324
process eliminates the step of forming an intermediate starch paste;
however, protracted heating and cooling steps are still involved. The
product so formed has a ratio of non-swollen birefringent granules (intact

12
12

native starch) to swollen non-birefringent granules (gelatinized starch) of 1:5 to 5:1. US Patent No. 6,455,069 discloses tableting compositions comprising the '324 free-flowing, directly-compressible starch and at least one other excipient.

5 US Patent No. 6,184,213 discloses a diluent and disintegrating starch composition, which is comprised of amylose-rich starch granules in a pre-gelatinized starch matrix. This composition is prepared by mixing conventional and amylose-rich native starch slurries, each about 35% by weight in water, heating and drying the resultant mixture at about 100 °C
10 to obtain a paste, and, finally, grinding said paste. Some of the native starch is gelatinized during the heating and drying process to yield the gelatinized starch matrix.

 US Patent No. 6,322,818 discloses the preparation of agglomerated, spherical particles by coating starch seeds with successive layers of starch
15 granules and pre-gelatinized starch. In this process, solid starch seeds are "fluidized" in a fluid bed apparatus, and a slurry of pre-gelatinized starch and native starch granules is then layered or coated onto the seeds such that agglomerates with spherical shapes are obtained. The spherical particles of this disclosure are used as carrier materials. Active
20 pharmaceutical ingredients and excipients are coated or "loaded" onto these carrier particles.

 Japanese patent application JP 56-28606 relates to the preparation of granular potato starch. It discloses a process wherein potato starch is charged in a fluidizing granulator, and a solution of gelatinized potato
25 starch is sprayed as a binder. The fluidized potato starch agglomerates and grows surrounding the binder-starch nucleus to obtain fine granular potato starch with an average particle size of 150 to 1,000 micrometers. The process disclosed relies on the preparation of an intermediate

13
13

gelatinized potato starch solution by heating a dispersion of potato starch in water at 80°C.

Pre-compacted starch powders for use as binders and/or disintegrants in the manufacture of tablets by direct compression and as fillers for formulations supplied in hard gelatin capsules are described in US Patent Nos. 3,622,677 and 4,072,535. Pre-compacted starch powder is obtained by subjecting a non-gelatinized granular starch to physical compaction between steel rollers with the possible input of thermal energy. The pre-compacted starch powder shows the presence of sharp birefringent granules and non-birefringent fragments of granules as well as some aggregates of granules and fragments. After the compaction, the starch is ground and sieved to yield a free-flowing powder. Tablets and capsules comprising the '677 and '535 starches have the tendency to disintegrate more slowly in a neutral aqueous medium than in a low pH medium (e.g. pH 1.2).

Objects and Summary of the Invention

It is an object of this invention to provide an agglomerated starch composition which has improved flow properties and disintegrates at substantially the same rate in media of varying pH.

It is a further object of this invention to produce said starch compositions by simpler and hence more economical processes than those disclosed in the prior art.

In one aspect of the invention there are provided agglomerated starch compositions comprising native starch and pre-compacted starch powder. The inventive, agglomerated starch compositions are prepared by one of two methods. The first method is comprised of: 1) fluidizing a mixture comprising native starch and pre-compacted starch powder; and 2) spraying a slurry comprising pre-compacted starch powder onto the

14/14

fluidized mixture. The second method is comprised of: 1) producing an aqueous slurry of pre-compacted starch powder and native starch; and 2) subsequently spray drying the slurry. In both cases, agglomerated starch compositions are obtained that achieve the objects of this invention. Given
5 what have been described as limited binding capacities and poor disintegration properties of pre-compacted starch powders ('324 patent; Column 2; Lines 61-63), it is surprising that pre-compacted starch powders can be used productively to meet the objects of this invention.

10 Brief Description of the Drawings

Fig. 1 shows the compaction profiles of tablets, prepared in Example 1.

Fig. 2 shows the degrees of birefringence under polarized light
15 microscopy for powders discussed in Example 2, wherein (A) is Native Corn Starch (Staley); (B) is Pre-compacted Corn Starch Powder (Starch 1500); and (C) is Agglomerated Corn Starch of Example 1.

Fig. 3 shows dissolution profiles for propranolol HCl capsules
20 discussed in Example 3.

Fig. 4 shows a comparative dissolution profile for propranolol HCL capsules discussed in comparative Example A.

25 Detailed Description of the Invention

The agglomerated starch compositions of this invention are comprised of native starch and pre-compacted starch powder. While Applicants are not bound by any specific theory, it is believed that the native starch and pre-compacted starch powder are physically bound

15

together by intimately mixing the two components in the presence of water either via a wet granulation process or by forming a slurry and then spray drying. Despite prior art teachings to the contrary, pre-compacted starch powder effectively serves as a binder, which holds together native starch particles. Moreover, the native starch particles are bound by the pre-compacted starch powder in a substantially random manner resulting in agglomerated particles that have a range of sizes and shapes. Agglomerated starch compositions comprised of native starch and pre-compacted starch powder have significantly different properties than simple blends of the two components at equivalent ratios. Specifically, the agglomerated starch compositions have superior flow and less pH sensitivity than simple blends of the two components at equivalent ratios. Furthermore, the agglomerated starch compositions have flow rates of about 4.5 grams/second or higher as measured on a SOTAX FT300 flow tester and are substantially non-dusting.

Native starch refers to the starch that is derived directly from any one of a number of plant sources. Native starch is extracted from plant sources, with its granule structure remaining substantially intact, through a sequence of steps involving one or more of coarse milling, water washing, bleaching, wet sieving and centrifugal separation. The wet starch obtained from these processes is dried and milled before use in pharmaceutical formulations and the like. Native starch obtained in this manner is comprised of intact starch granules that are birefringent when photographed using polarized light. Suitable plant sources are maize or corn, potato, rice, tapioca and wheat. Native starch derived from corn is preferred.

Pre-compacted starch powder is manufactured according to known methods, including those disclosed in the aforementioned '677 and '535 patents. Preferably, pre-compacted starch powder is obtained by

26/16

subjecting a non-gelatinized, granular, native starch to physical compaction between steel rollers with the possible input of thermal energy. After the compaction, the starch is ground and sieved to yield a free-flowing powder. The pre-compacted starch powder shows the presence of sharp

5 birefringent granules and non-birefringent fragments of granules as well as some aggregates of granules and fragments, indicating that pre-compacted starch powder is a mixture of native starch and starch that has been modified in such a way that the original granule structure is changed. Pre-compacted starch powder is also characterized as a partially pre-gelatinized

10 starch; however, this is distinguished from fully or completely pre-gelatinized starch, since a significant amount of intact native starch remains in the pre-compacted starch powder. Advantageously, aqueous dispersions prepared from pre-compacted starch powder have substantially lower viscosities than those prepared from completely pre-gelatinized

15 starch at equivalent concentration. Suitable native starches useful for the preparation of pre-compacted starch powders are those derived from corn or maize, potato, rice, tapioca and wheat. Native corn starch is preferred for the preparation of pre-compacted starch powders. One particularly preferred, pre-compacted starch powder derived from corn is Starch

20 1500® manufactured by Colorcon.

The agglomerated starch compositions have a ratio of native starch to pre-compacted starch powder of from about 70:30 to about 99:1. Preferably, the ratio of native starch to pre-compacted starch powder is from about 85:15 to about 95:5. The average particle size of

25 agglomerated starch compositions is from about 40 to about 200 micrometers. Preferably, the average particle size is from about 50 to about 120 micrometers. The agglomerated starch compositions may optionally comprise one or more additional excipients. For example, diluents, binding agents, binders, solubility enhancers, pH modulating

17
17

agents, glidants, anti-adherents, flow aids, lubricants, disintegrants and mixtures thereof may be incorporated. In alternative aspects of this invention, the agglomerated starch compositions may also comprise active pharmaceutical agents or ingredients, vitamins, minerals and nutritional supplements. A non-limiting list of suitable pharmaceutical active agents includes:

- a) Analgesics such as codeine, dihydrocodeine, hydrocodone, hydromorphone, morphine, diamorphine, fentanyl, buprenorphine, tramadol, oxycodone, acetaminophen, aspirin, phenylbutazone, diflunisal, flurbiprofen, ibuprofen, diclofenac, indomethacin, naproxen, methadone, meloxicam, piroxicam, or azapropazone;
- b) Antihistamines such as loratidine, diphenhydramine, etc.;
- c) Antihypertensives such as clonidine, terazosin, acebutalol, atenolol, propranolol, nadolol, nifedipine, nicardipine, verapamil, diltiazem, lisinopril, captopril, ramipril, fosinopril, enalapril, etc.;
- d) Antibiotics such as democlocycline, doxycycline, minocycline, tetracycline, ciproflaxacin, amoxicillin, penicillin, erythromycin, metronidazole, cephalosporins, etc.;
- e) Bronchial/ anti-asthmatic agents such as terbutaline, salbutamol, theophylline, etc.;
- f) Cardiovascular products such as procainamide, tocainide, propafenone, etc.;
- g) Central nervous system agents/ anti-anxiety agents/ antidepressants such as levodopa, fluoxetine, doxepin, imipramine, trazodone, fluphenazine, perphenazine, promethazine, haloperidol, oxazepam, lorazepam, diazepam, clonazepam, buspirone, etc.;
- h) Anti-cancer agents such as melfalan, cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate, etc.;
- i) Anti-migraine products such as sumatriptan, lisuride, etc.;

18/18

j) Gastrointestinal agents such as cimetidine, ranitidine, omeprazole, misoprostol, etc.; and

k) Oral anti-diabetic agents such as glipizide, gliboruride, etc.

The agglomerated starch composition may be prepared by: 1)

- 5 fluidizing a mixture comprising native starch and pre-compacted starch powder; and 2) spraying a slurry comprising pre-compacted starch powder onto the fluidized mixture. Any standard fluid bed equipment may be utilized in this process so long as it is capable of allowing solid particles to be suspended in air while a liquid dispersion is applied. Fluid bed
- 10 equipment supplied by Glatt is exemplary of suitable equipment for this purpose. In this method, the pre-compacted starch powder (about half of the total amount to be used) is first dispersed in water at a concentration of about 10% (w/w) with the aid of a mixer. Mixing is continued until the pre-compacted starch powder is substantially dispersed. Next, the
- 15 remainder of the pre-compacted starch and all of the native starch is placed in the bowl of a fluidized bed apparatus. The dry ingredients in the bowl are then fluidized or suspended in air, and the aqueous slurry of pre-compacted starch is sprayed onto the particles. The inlet temperature is controlled at about 60°C. The resultant bed temperature is about 26-28°C
- 20 throughout the spray application process. Drying is conducted at about 70°C until the bed temperature reaches about 40°C. The final product is a free-flowing agglomerated starch composition.

- The agglomerated starch composition also may be prepared by: 1)
- 25 producing an aqueous slurry of pre-compacted starch powder and native starch; and 2) subsequently spray drying the slurry. The slurry is produced by mixing all of the native starch and all of the pre-compacted starch powder in water. Any mixer may be utilized as long as a substantially homogeneous dispersion of the ingredients is obtained. The concentration of the combined ingredients in water is preferably about 40-50% (w/w).

The viscosity of this slurry should have a viscosity less than about 2,000 centipoise to allow it to be readily pumped and atomized. Preferably, the viscosity of the slurry should be less than about 1,500 centipoise. The substantially homogeneous slurry is then transferred to an agitated hold tank. From the hold tank, the slurry is pumped into a spray dryer feed tank. The slurry is then transferred out of the feed tank by means of a pump to a homogenizer. The homogenizer supplies the slurry to a co-current spray dryer through a pressure nozzle. The slurry is then atomized and dried to the desired water content of 4-15% w/w, preferably 8-12% w/w, and an average particle size of 40-200 micrometers, preferably 50-120 micrometers, while operating the spray dryer within the following operating ranges:

Spray Dryer - Normal Operating Conditions

Feed Pressure (psi)	3,000-4,200
Inlet Temperature (°F)	300-450
Outlet Temperature (°F)	135-250
Air Flow (CFM)	8,000 – 12,000
Feed Rate (GPH)	200-250
Temperature of Feed Slurry (°F)	70-120

The dry entrained material is then passed through a primary cyclone and combined with the material exiting the bottom of the dryer. This combined product is then conveyed to a packaging cyclone, isolated and sifted via a sifter containing a screen to yield the final agglomerated starch product having the flow characteristics described above. The screen size should be 12-40 mesh and preferably 14-30 mesh.

Of these two methods, the preparation of the agglomerated starch composition by: 1) producing an aqueous slurry of pre-compacted starch powder and native starch; and 2) subsequently spray drying the slurry is

20
20

preferred due to the improved efficiency and economy derived from spray drying.

The inventive, agglomerated starch compositions may be used advantageously to manufacture a broad variety of orally-ingestible substrates. By way of illustration but not limitation, examples of said orally-ingestible substrates comprising the inventive agglomerated starch compositions include tablets and filled capsules, which preferably also comprise one or more active pharmaceutical ingredients, vitamins, minerals and/or other nutritional supplements, all of which are well known or will be readily apparent to those of ordinary skill. Standard methods of compressing tablets and filling capsules may be used to prepare said orally-ingestible substrates.

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.

Example 1. Manufacture and Characterization of Agglomerated Corn Starch

A fluid-bed process (3.0kg) was used to agglomerate pure corn starch and pre-compacted corn starch powder that was prepared according to the processes described in the '677 and '535 patents (sold as Starch 1500® by Colorcon). The formulation consisted of 85% corn starch (Kingsford starch, a commercially available pure corn starch) and 15% Starch 1500. The agglomeration was performed in a Glatt GPCG-3 fluid bed with top-spray liquid delivery. Along with the entire amount of corn starch, half of the Starch 1500 was placed in the bowl and the remainder was dispersed in water at 10% solids concentration to be used as the binder.

The inlet temperature was controlled at 60°C and the spray rate was 60 – 65 g/min. The resultant bed temperature was 26-28°C throughout the spray application process. The actual spray time was 35 minutes. Drying was conducted at 70°C until the bed temperature reached 40°C (~
5 12 minutes). The final product had an L.O.D. or water content of 8.5%. The material was free flowing.

Samples of the agglomerated starch were also tested for Brookfield viscosity at 10% solids concentration in both 0.1N HCl (pH 1.2) and pH 6.8 phosphate buffers. The agglomerated starch had a viscosity of less than
10 10 centipoise at both pH 1.2 and 6.8; whereas, the Starch 1500 had a viscosity of 25-40 centipoise and 40-90 centipoise at pH 1.2 and 6.8, respectively.

A compaction profile shown in Fig. 1 was run on the agglomerated starch material and compared to a compaction profile of the Starch 1500
15 batch that was used in the actual agglomeration process. The weight of the starch tablets was 225 mg. The agglomerated starch material showed much higher compactibility than the lot of Starch 1500.

Example 2. Polarized Light Microscopy

20 In order to further characterize the differences between native corn starch, pre-compacted corn starch powder (Starch 1500) and the agglomerated starch product, several samples were examined by polarized light microscopy. Native, intact starch grains exhibit a high degree of birefringence under polarized light. The photos shown in Fig. 2 compare
25 the degree of birefringence of native corn starch (A), Starch 1500 (B), and the agglomerated starch (C). All samples were prepped in 1.660 refractive index oil. Starch 1500 in Fig. 2(B) contains both birefringent intact corn starch granules and non-birefringent glassy particles. Both native corn starch in Fig. 2(A) and the agglomerated starch product in Fig. 2(C) show a

2/12

high percentage of intact granules that are birefringent. The picture of the agglomerated starch product shows that granules remain intact during the agglomeration process.

5 Example 3. Propranolol HCl Capsules Containing Agglomerated Corn Starch

Hard gelatin capsules (Size 1) were filled with blends of 25% propranolol HCl and 75% of either pre-compacted corn starch (Starch 1500) or the agglomerated corn starch of Example 1. Dissolution testing in Fig. 3 was done in 0.1N HCl (pH 1.2) or pH 6.8 phosphate buffer.

10 The capsules filled with the agglomerated corn starch showed very fast release in either the 0.1N HCl or the pH 6.8 phosphate buffer, while the capsules containing Starch 1500 were slower in the acid media and even slower in the pH 6.8 media.

 The capsules containing the agglomerated starch product of
15 Example 1 are much less sensitive to pH than those containing pre-compacted starch powder.

Comparative Example A – Pre-compacted Corn Starch Powder / Native Corn Starch Blends

20 Referring to Fig. 4, an experiment was conducted using pre-compacted corn starch powder (Starch 1500) / native corn starch blends to determine whether simple blends could achieve the same results as the agglomerated starch product. As in Example 3, the capsule formulations contained 25% propranolol HCl and 75% Starch 1500 / corn starch blends
25 (non-agglomerated in this comparative example). The results show that with even as much as 75% corn starch in the formulation, dissolution was still depressed in pH 6.8 media.

23
13

Example 4. Large Scale Manufacture of Agglomerated Corn Starch

A slurry of corn starch NF and pre-compacted corn starch powder (Starch 1500) was prepared as follows. First, USP Purified Water (2,442 kg) was added to a mixing tank. Native corn starch NF (1,650.9 kg) was then charged and mixed until dispersed. Starch 1500 (184.7 kg) was finally added, and the slurry was mixed until homogeneous. The concentration of total solids in water was about 43%, and the ratio of native corn starch to Starch 1500 was about 9:1. This slurry was then transferred to an agitated hold tank.

From the hold tank, the slurry was pumped into a spray dryer feed tank. The slurry was then transferred out of the feed tank by means of a pump to a homogenizer. The homogenizer supplied the slurry to a co-current spray dryer through a pressure nozzle. The slurry was atomized and dried to the desired moisture (8-12% w/w) and average particle size (50-120 micrometers) specifications, while operating the spray dryer within the following operating ranges:

Spray Dryer - Normal Operating Conditions

Feed Pressure (psi)	3,000-4,200
Inlet Temperature (°F)	300-450
Outlet Temperature (°F)	135-250
Air Flow (CFM)	8,000 – 12,000
Feed Rate (GPH)	200-250
Temperature of Feed Slurry (°F)	70-120

The dry entrained material was then passed through a primary cyclone and combined with the material exiting the bottom of the dryer. The total spray drying time was about four hours. This combined product was then conveyed to a packaging cyclone, isolated and sifted via a sifter containing a 20 mesh screen to yield the final agglomerated starch

24
24

product. The resulting product was a free-flowing powder determined to have similar characteristics to those described in Example 1.

Powder flow was measured using a SOTAX FT300 flow tester equipped with a standardized funnel and orifice having the following dimensions:

Funnel diameter (top)	14.5 cm
Funnel diameter (bottom)	2.5 cm
Orifice width (bottom)	5.5 mm

The flow tester was operated using a standardized mixing cycle of two inversions (with the bottom orifice closed) followed by a pre-vibration cycle of 20 seconds. The funnel vibrated at an intensity setting of 3 while the orifice was open during the test. Under these conditions, a series of samples, pulled from separately packaged drums of the agglomerated starch composition, had average flow rates of 5.7 to 6.7 grams/minute.

The powder also flowed with minimal dust being generated. In contrast, native corn starch had no discernible flow under the same conditions – i.e. a flow rate of 0. Pre-compacted corn starch had an average flow rate of 3.9 grams/minute under the same conditions and generated significantly more dust.

The high powder flow rate of the agglomerated starch composition is advantageous, because it allows the artisan to compress tablets and fill capsules rapidly on an industrial scale. The substantially non-dusting characteristics of agglomerated starch compositions are also considered advantageous, because clean up after capsule filling or tableting operations is significantly easier than when dustier compositions are used.

25
25

Examples 5-7 and Comparative Example B – Variation of Native Corn Starch to Pre-compacted Corn Starch Powder (Starch 1500) Ratios

5 Agglomerated starches were produced according to the same process described in Example 4 except that the quantities and ratios of the raw materials were varied. These examples are summarized in the following table:

<u>Components</u>	<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>	<u>Comp. Ex. B</u>
Deionized water (kg)	719.2	719.2	638.5	319.1
Native corn starch (kg)	462.6	489.8	517.0	272.1
Starch 1500 (kg)	81.6	54.4	27.2	0.0
Native corn starch to Starch 1500 ratio	85:15	90:10	95:5	100:0
Average particle size Malvern D[4,3] (micrometers)	82.4	70.1	53.7	25.3

10 The products of Examples 4-6 were free-flowing powders that had characteristics similar to those of the product of Example 1. The product of Comparative Example B showed no evidence of agglomeration and had poor flow characteristics.

Example 8 – pH Dependence of Tablet Disintegration Times

15 Each of the products obtained in Examples 5-7 were compressed into standard concave tablets (5/16"; tablet weight 225 mg) at 9 KN force. Six tablets of each type were immersed in 0.1 N HCl (pH 1.2), and the average disintegration times were measured. Six new tablets of each type were then immersed in pH 6.8 buffer, and the average disintegration times were measured. The disintegration times are compared in the following table.

20

26
26

Disintegration Times of Tablets Prepared from Pre-compacted Corn Starch Powder (Starch 1500) and Agglomerated Corn Starches

	Tablet Components			
	<u>Starch</u>	<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>
	<u>1500</u>			
Disintegration time in pH 1.2 (sec)	665	334	186	109
Disintegration time in pH 6.8 (sec)	811	320	186	95
Difference (sec)	146	14	0	14

5 Tablets prepared from Starch 1500 alone disintegrate at significantly different rates in pH 1.2 and pH 6.8 media; whereas, tablets prepared from the agglomerated starches of Examples 5-7 have disintegration times that are relatively insensitive to pH. Therefore, agglomerated starch compositions can be used to prepare orally-ingestible substrates that have substantially the same disintegration rates in the variable pH environment of the gastrointestinal tract. This lack of pH sensitivity is also advantageous to insure that the release of the active pharmaceutical ingredient and the like is substantially the same in the fed and fasted states of the stomach, where it is known that the pH of the stomach varies considerably.

10 Each of the patents and publications mentioned in this application are incorporated herein by reference.

15

27
17

Claims

1. An agglomerated starch composition comprising native starch and pre-compacted starch powder.
- 5 2. A composition according to Claim 1, wherein said native starch is derived from corn.
- 10 3. A composition according to Claim 1, wherein said pre-compacted starch is derived from corn.
4. A composition according to Claim 1, wherein the ratio of native starch to pre-compacted starch powder is from about 70:30 to about 99:1.
- 15 5. A composition according to Claim 1, wherein the ratio of native starch to pre-compacted starch powder is from about 85:15 to about 95:5.
6. A composition according to Claim 1, wherein the average particle size is from about 40 to about 200 micrometers.
- 20 7. A composition according to Claim 1, wherein the average particle size is from about 50 to about 120 micrometers.
8. A composition according to Claim 1, wherein the agglomerated starch composition disintegrates at substantially the same rate in media with pH values from about 1 to about 7.
- 25 9. A composition according to Claim 1, wherein the composition was manufactured by fluidizing a mixture comprising native starch and pre-

28
28

compacted starch powder and spraying a slurry comprising pre-compacted starch powder onto the fluidized mixture.

10. A composition according to Claim 1, wherein the composition was
5 manufactured by producing a slurry comprised of native starch and pre-compacted starch powder and spray drying the slurry.

11. A composition according to Claim 1, further comprising one or more
excipients selected from the group consisting of diluents, binding agents,
10 binders, solubility enhancers, pH modulating agents, glidants, anti-adherents, flow aids, lubricants, disintegrants and mixtures thereof.

12. A composition according to Claim 1, further comprising an active
pharmaceutical agent.

15

13. A method for producing an agglomerated starch composition
comprising the steps of fluidizing a mixture comprising native starch and
pre-compacted starch powder; and spraying a slurry comprising pre-
compacted starch powder onto the fluidized mixture.

20

14. A method for producing an agglomerated starch composition
comprising the steps of producing a slurry/comprised of native starch and
pre-compacted starch powder; and spray drying the slurry.

25 15. Orally-ingestible substrates comprising the composition of Claim 1.

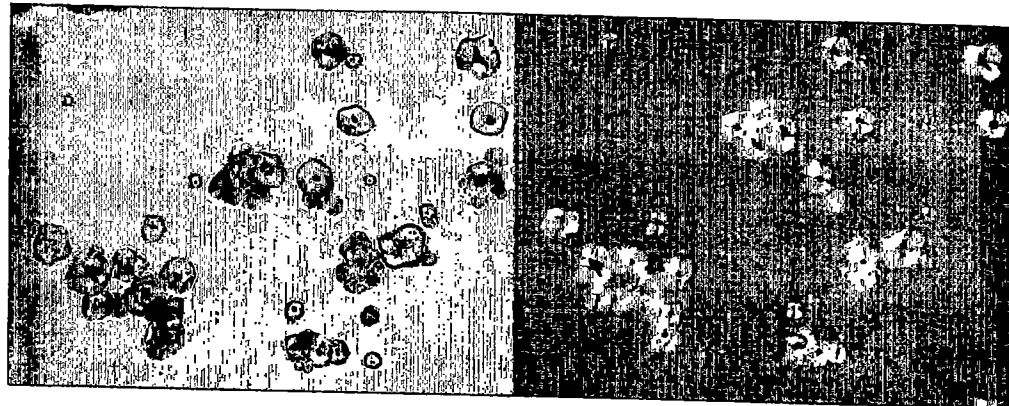
16. The substrates of Claim 15, wherein the substrates disintegrate at
substantially the same rate in media with pH values from about 1 to about
7.

3/22

2/4

Fig. 2

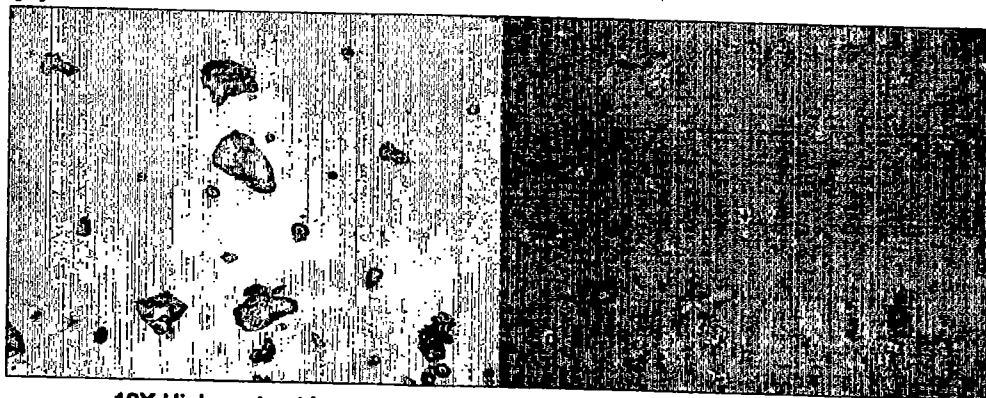
(A)



25X High contrast image

25X 1st order red compensator

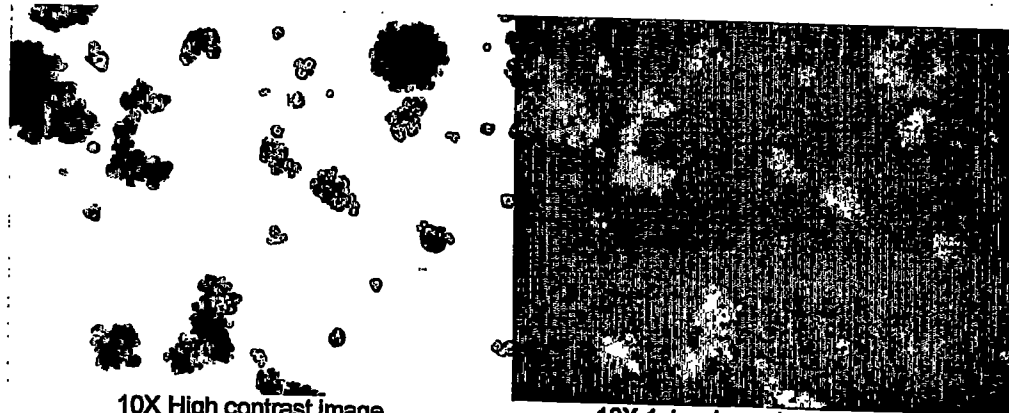
(B)



10X High contrast image

10X 1st order red compensator

(C)



10X High contrast image

10X 1st order red compensator

34
35

COMPOSICIONES DE ALMIDÓN AGLOMERADAS

Referencia Cruzada a Solicitud Relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/664,447 presentada en marzo 23, 2005, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Campo de la Invención

10

El campo de esta invención son las composiciones de almidón mejoradas que se pueden utilizar para preparar tabletas y cápsulas rellenas en las técnicas farmacéuticas y relacionadas.

15 **Antecedentes**

La Patente US No. 5,164,014 describe la preparación de un almidón directamente compresible para uso en la elaboración de tabletas mediante un proceso multi-etapa. Primero, la pasta de almidón se produce al suspender
20 almidón nativo en agua y calentar la dispersión a aproximadamente 85°C. Luego, la pasta de almidón se pulveriza sobre el almidón nativo durante el proceso de granulación. Finalmente, la mezcla resultante se seca, se muele y se tamiza para obtener gránulos que tienen un tamaño de partícula medio de 100 a 500 micrómetros (a.k.a micrómetros). La cantidad de pasta de almidón es 1-20% en
25 peso de la composición binaria.

La Patente US No. 6,143,324 también describe un almidón de flujo libre, directamente compresible. En este caso, una suspensión acuosa del almidón nativo se calienta primero a aproximadamente 62°C con el fin de originar el hinchamiento parcial de los gránulos de almidón sin originar el rompimiento de los gránulos de almidón. La suspensión es luego enfriada y secada por pulverizado para producir un polvo de flujo libre. El proceso de la 324 elimina la etapa de formar una pasta de almidón intermedia; sin embargo, aún están involucradas las etapas de calentamiento prolongado y de enfriamiento. El producto así formado tiene una proporción de gránulos no hinchados birrefringentes (almidón nativo intacto) gránulos hinchados no birrefringentes (almidón gelatinizado) de 1:5 a 5:1. La Patente US No. 6,455,069 describe las composiciones de tableta que comprenden el almidón directamente compresible de flujo libre de la 324 y por lo menos un otro excipiente.

La Patente US No. 6,184,213 describe una composición de almidón diluyente y desintegrante, que está comprendida de gránulos de almidón ricos en amilosa en una matriz de almidón pre-gelatinizada. Esta composición se prepara al mezclar suspensiones de almidón nativas convencionales y ricas en amilosa, cada una de aproximadamente 35% en peso en agua, calentando y secando la mezcla resultante a aproximadamente 100°C para obtener una pasta, y, finalmente, moler dicha pasta. Algo del almidón nativo se gelatiniza durante el proceso de calentamiento y de secado para producir la matriz de almidón gelatinizada.

La Patente US No. 6,322,818 describe la preparación de partículas esféricas aglomerada al recubrir semillas de almidón con capas sucesivas de gránulos de almidón y almidón pre-gelatinizado. En este proceso, las semillas

sólidas de almidón son "fluidizadas" en un aparato de lecho fluido, y la suspensión de almidón pre-gelatinizado y los gránulos de almidón nativos son puestos en capas o recubiertos sobre las semillas de tal forma que se obtienen aglomerados con formas esféricas. Las partículas esféricas de esta descripción se utilizan como
5 materiales portadores. Los ingredientes farmacéuticos activos y los excipientes son recubiertos o "cargados" sobre estas partículas portadoras.

La solicitud de patente japonesa JP 56-28606 se relaciona con la preparación de almidón de papa granular. Ésta describe un proceso en donde el
10 almidón de papa se carga en un granulador fluidizante, y se pulveriza una solución de almidón de papa gelatinizado como un ligador. El almidón de papa fluidizado se aglomera y crece circundando el núcleo de almidón ligador para obtener almidón de papa granular fino con un tamaño de partícula promedio de 150 a 1,000 micrómetros. El proceso descrito cuenta con la preparación de una solución de
15 almidón de papa gelatinizado intermedio al calentar una dispersión de almidón de papa en agua a 80°C.

Los polvos de almidón pre-compactados para uso como ligadores y/o desintegrantes en la elaboración de tabletas mediante compresión directa y como
20 rellenos para formulaciones suministradas en cápsulas de gelatina dura se describen en las Patentes US No. 3,622,677 y 4,072,535. El polvo de almidón pre-compactado se obtiene al someter un almidón granular no gelatinizado a una compactación física entre rodillos de acero con la posible entrada de energía térmica. El polvo de almidón pre-compactado muestra la presencia de gránulos
25 birrefringentes agudos de fragmentos no birrefringentes de gránulos así como también algunos agregados de gránulos y fragmentos. Después de la compactación, el almidón se muele y se tamiza para producir un polvo de flujo

libre. Las tabletas y las cápsulas que comprenden los almidón de la 677 y la 535 tienen la tendencia a desintegrarse más lentamente en un medio acuoso neutro que en un medio con pH bajo (por ejemplo, pH 1.2).

5 Objetos y Resumen de la Invención

Es un objeto de esta invención suministrar una composición de almidón aglomerado que tiene propiedades de flujo mejoradas y se desintegra a sustancialmente la misma tasa en medio de pH variante.

10

Es un objeto adicional de esta invención producir dichas composiciones de almidón mediante procesos, más simples y de esta forma, más económicos que aquellos descritos en la técnica anterior.

15

En un aspecto de la invención se suministran composiciones de almidón aglomeradas que comprenden almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado. Las composiciones de almidón aglomeradas de la invención, se preparan mediante uno de los dos métodos. El primer método comprende: 1) fluidizar una mezcla que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado; y 2) esparcir una suspensión que comprende polvo de almidón pre-compactado sobre la mezcla fluidizada. El segundo método comprende: 1) producir una suspensión acuosa de polvo de almidón pre-compactado y almidón nativo; y 2) posteriormente secar por rociado la suspensión. En ambos casos, las composiciones de almidón aglomeradas se obtienen logrando los objetos de esta invención. Dado que se han descrito como capacidades de unión limitadas y propiedades de desintegración pobre de los polvos de almidón pre-compactados (patente 324; Columna 2; Líneas

25

61-63), es sorprendente que los polvos de almidón pre-compactados se puedan utilizar productivamente para cumplir los objetos de esta invención.

Breve Descripción de los Dibujos

5

La Fig. 1 muestra los perfiles de compactación de las tabletas, preparadas en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 muestra los grados de birrefringencia bajo microscopia de luz polarizada para los polvos discutida en el Ejemplo 2, en donde (A) es un Almidón de Maíz Nativo (Staley); (B) es un Polvo de Almidón de Maíz Pre-compactado (Starch 1500); y (C) es un Almidón de Maíz Aglomerado del Ejemplo 1.

La Fig. 3 muestra los perfiles de disolución de las cápsulas de propanolol HCl discutida en el Ejemplo 3.

La Fig. 4 muestra un perfil de disolución comparativo para las cápsulas de propanolol HCl discutidas en el Ejemplo comparativo A.

20 Descripción Detallada de la Invención

Las composiciones de almidón aglomerado de esta invención están comprendidas de almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado. Aunque los Solicitantes no están ligados por ninguna teoría específica, se cree que el almidón nativo y el polvo de almidón pre-compactado están físicamente unidos mediante la mezcla íntima de los dos componentes en la presencia de agua o por vía de un proceso de granulación en húmedo o al formar una suspensión y luego secarlas

por rociado. A pesar de las enseñanzas de la técnica anterior en sentido contrario, el polvo de almidón pre-compactado sirve efectivamente como un ligador, que mantiene juntas las partículas de almidón nativo. Más aún, las partículas de almidón nativo están unidas por un polvo de almidón pre-compactado de manera sustancialmente aleatoria que resulta en partículas aglomeradas que tienen un rango de tamaños y formas. Las composiciones de almidón aglomerado comprendidas de almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado tienen propiedades significativamente diferentes de las combinaciones simples de los dos componentes a proporciones equivalentes. De manera específica, las composiciones de almidón aglomerado tienen un flujo superior y menos sensibilidad al pH que las combinaciones simples de los dos componentes a proporciones equivalentes. Adicionalmente, las composiciones de almidón aglomerado tienen tasas de flujo de aproximadamente 4.5 gramos/segundo o mayores medidas sobre un probador de flujo SOTAX FT300 y son sustancialmente no pulverulentas.

El almidón nativo se refiere al almidón que se deriva directamente de cualquiera de un número de fuentes vegetales. El almidón nativo se extrae de fuentes vegetales, con su estructura de gránulo permaneciendo sustancialmente intacta, a través de una secuencia de etapas que involucra una o más de un molido grueso, un lavado con agua, un blanqueado, un tamizado en húmedo y una separación con centrífuga. El almidón húmedo obtenido de estos procesos se seca y se muele antes del uso en las formulaciones farmacéuticas y similares. El almidón nativo obtenido de esta manera está comprendido de gránulos de almidón intactos que son birrefringentes cuando se fotografían utilizando luz polarizada. Las fuentes vegetales adecuadas son maíz, papa, arroz, tapioca y trigo. El almidón nativo derivado del maíz es el preferido.

El polvo de almidón pre-compactado se elabora de acuerdo con métodos conocidos, que incluyen aquellos descritos en las patentes 677 y 535 anteriormente mencionadas. De manera preferible, el polvo de almidón pre-compactado se obtiene al someter un almidón no gelatinizado, granular, nativo a compactación física entre rodillos de acero con la posible entrada de energía térmica. Después de la compactación, el almidón se muele y se tamiza para producir un polvo de flujo libre. El polvo de almidón pre-compactado muestra la presencia de gránulos birrefringentes agudos y fragmentos no birrefringentes de gránulos así como también algunos agregados de gránulos y fragmentos, indicando que el polvo de almidón pre-compactado es una mezcla de almidón nativo y almidón que ha sido modificado de tal forma que se cambia la estructura de gránulo original. El polvo de almidón pre-compactado también se caracteriza por un almidón parcialmente pre-gelatinizado; sin embargo, éste se distingue del almidón completamente pre-gelatinizado, en razón a que una cantidad significativa de almidón nativo intacto permanece en el polvo de almidón pre-compactado. De manera ventajosa, las dispersiones acuosas preparadas del polvo de almidón pre-compactado tienen viscosidades sustancialmente más bajas que aquellas preparadas de almidón completamente pre-gelatinizado a una concentración equivalente. Los almidones nativos adecuados útiles para la preparación de polvos de almidón pre-compactados son aquellos derivados de maíz, papa, arroz, tapioca y trigo. El almidón de maíz nativo se prefiere para la preparación de los polvos de almidón pre-compactados. Un polvo de almidón pre-compactado, particularmente preferido se derivado del maíz es el Starch 1500® elaborado por Colorcon.

Las composiciones de almidón aglomerado tienen una proporción de almidón nativo a polvo de almidón pre-compactado de desde aproximadamente 70:30 a aproximadamente 99:1. Preferiblemente, la proporción de almidón nativo

4/2

al polvo de almidón pre-compactado es de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5. El tamaño de partícula promedio de las composiciones de almidón aglomerado es de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 micrómetros. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 micrómetros. Las composiciones de almidón aglomeradas pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Por ejemplo, diluyentes, agentes de unión, ligadores, mejoradores de la solubilidad, agentes moduladores del pH, deslizantes, antiadherentes, ayudas de flujo, lubricantes, desintegrantes y mezclas de éstos se pueden incorporar. En aspectos alternativos de esta invención, las composiciones de almidón aglomeradas también pueden comprender agentes o ingredientes farmacéuticos activos, vitaminas, minerales y suplementos nutricionales. Una lista no limitante de agentes farmacéuticos activos adecuados incluye:

a) Analgésicos tales como la codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, diamorfina, fentanil, buprenorfina, tramadol, oxicodona, acetaminofen, aspirina, fenilbutazona, diflunisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenac, indometacina, naproxen, metadona, meloxicam, piroxicam, o azapropazona;

20

b) Antihistaminas tales como loratidina, difenhidramina, etc.;

c) Antihipertensivos tales como clonidina, terazosina, acebutanol, atenolol, propanolol, nadolol, nifedipina, nicardipina, verapamilo, diltiazem, lisinopril, captopril, ramipril, fosinopril, enalapril, etc.;

25

42
43

d) Antibióticos tales como democlociclina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, ciproflaxacina, amoxicilina, penicilina, eritromicina, metronidazol, cefalosporinas, etc.;

5 e) Agentes bronquiales/anti-asmáticos tales como terbutalina, salbutamol, teofilina, etc;

f) Productos cardiovasculares tales como procainamida, tocainida, propafenona, etc.;

10

g) Agentes del sistema nervioso central/agentes anti-
ansiedad/antidepresivos tales como levodopa, fluoxiteno, doxepina, imipramina, trazodona, flufenazina, perfenazina, prometazina, haloperidol, oxazepam, lorazepam, diazepam, clonazepam, buspirona, etc.;

15

h) Agentes anti-cancerígenos tales como melfalan, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato, etc.;

i) Productos anti-migraña tales como sumatriptan, lisurida, etc.;

20

j) Agentes gastrointestinales tales como cimetidina, ranitidina, omeprazol, misoprostol, etc.; y

k) Agentes anti-diabéticos orales tales como glipizida, gliborurida, etc.

25

La composición de almidón aglomerado se puede preparar mediante: 1)
fluidizar una mezcla que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-

compactado; y 2) pulverizar una suspensión que comprende polvo de almidón pre-compactado sobre una mezcla fluidizada. Cualquier equipo de lecho fluido estándar se puede utilizar en este proceso en tanto sea capaz de permitirle a las partículas sólidas ser suspendidas en el aire mientras se aplica la dispersión líquida. El equipo de lecho fluidizado suministrado por Glatt es ejemplo de este equipo adecuado para este propósito. En este método, el polvo de almidón pre-compactado (aproximadamente la mitad de la cantidad total a ser utilizada) se dispersa primero en agua a una concentración de aproximadamente 10% (p/p) con la ayuda de un mezclador. La mezcla se continúa hasta que el polvo de almidón pre-compactado se dispersa sustancialmente. Luego, el resto del almidón pre-compactado y todo el almidón nativo se colocan en un tazón de un aparato de lecho fluidizado. Los ingredientes secos en el tazón son luego fluidizados o suspendidos en el aire, y la suspensión acuosa de almidón pre-compactada se pulveriza sobre las partículas. La temperatura de entrada se controla a aproximadamente 60°C. La temperatura de lecho resultante es de aproximadamente 26-28°C en la totalidad del proceso de aplicación del pulverizado. El secado se conduce a aproximadamente 70°C hasta que la temperatura del lecho alcanza aproximadamente 40°C. El producto final es una composición de almidón aglomerada de flujo libre.

20

La composición de almidón aglomerada también se puede preparar mediante: 1) producir una suspensión acuosa de polvo de almidón pre-compactado y almidón nativo; y 2) posteriormente secar por rociado la suspensión. La suspensión se produce al mezclar todo el almidón nativo y todo el polvo de almidón pre-compactado en agua. Se puede utilizar cualquier mezclador en tanto se obtenga una dispersión sustancialmente homogénea de los ingredientes. La

25

44
45

concentración de los ingredientes combinados en agua es preferiblemente aproximadamente 40-50% (p/p).

La viscosidad de esta suspensión debe tener una viscosidad de menos de aproximadamente 2,000 centipoise para permitirle ser fácilmente bombeada y atomizada. Preferiblemente, la viscosidad de la suspensión debe ser de menos de aproximadamente 1,500 centipoise. La suspensión sustancialmente homogénea es luego transferida a un tanque de soporte agitado. Desde el tanque de soporte, la suspensión se bombea hacia un tanque de alimentación de secador por rociado.

La suspensión se transfiere luego hacia fuera del tanque de alimentación por medio de una bomba a un homogenizador. El homogenizador suministra una suspensión a un secador por rociado normal a través de una boquilla de presión. La suspensión es luego atomizada y secada al contenido de agua deseado de 4-15% p/p, preferiblemente 8-12% p/p, y un tamaño de partícula promedio de 40-200 micrómetros, preferiblemente 50-120 micrómetros, aunque operando el secador por rociado dentro de los siguientes rangos:

Secador por Rociado – Condiciones de Operación Normales

Presión de alimentación (psi)	3,000-4,200
Temperatura de Entrada (°F)	300-450
Temperatura de Salida (°F)	135-250
Flujo de Aire (CFM)	8,000-12,000
Tasa de Alimentación (GPH)	200-250
Temperatura de Suspensión de Alimentación (°F)	70-120

El material suspendido seco fue luego pasado a través de un ciclón primario y combinado con el material que sale del fondo del secador. Este producto

combinado es luego transportado a un ciclón de empaque, aislado y cribado por vía de un cribador que contiene un tamiz para producir el producto de almidón aglomerado final que tiene las características de flujo anteriormente descritas. El tamaño del tamiz debe ser de malla 12-40 y preferiblemente malla 14-30.

5

De estos dos métodos, la preparación de la composición de almidón aglomerado mediante: 1) producir una suspensión acuosa del polvo de almidón pre-compactado y el almidón nativo; y 2) posteriormente secar por rociado la suspensión se prefiere debido a la eficiencia mejorada y a la economía derivada del secado por rociado.

10

Las composiciones de almidón aglomerado de la invención, se pueden utilizar de manera ventajosa para elaborar una amplia variedad de sustratos oralmente ingeribles. Por vía de ilustración pero no de limitación, ejemplos de dichos sustratos oralmente ingeribles que comprenden las composiciones de almidón aglomerado de la invención incluyen tabletas y cápsulas rellenas, las cuales preferiblemente también comprenden uno o mas ingredientes farmacéuticos activos, vitaminas, minerales, y/u otros suplementos nutricionales, todos los cuales son bien conocidos o serán fácilmente evidentes por aquellos expertos. Los métodos estándar de compresión de tabletas y cápsulas rellenas se puede utilizar para preparar dichos sustratos ingeribles oralmente.

15

20

Ejemplos

25

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

Ejemplo 1. Elaboración y Caracterización del Almidón de Maíz Aglomerado

Un proceso de lecho fluidizado (3.0 kg) se utilizó para aglomerar almidón de maíz puro y polvo de almidón de maíz pre-compactado que se preparó de acuerdo con los procesos descritos en las patentes 677 y 535 (vendido como Starch 1500® por Colorcon). La formulación consistía de 85% de almidón de maíz (almidón Kingsford, un almidón de maíz puro comercialmente disponible) y 15% de Starch 1500. La aglomeración se desarrolló en un lecho fluido Glatt GPCG-3 con un suministro de líquido pulverizado en la parte superior. Junto con la cantidad completa de almidón de maíz, la mitad de Starch 1500 se colocó en un tazón y el resto se dispersó en agua a una concentración de 10% de sólidos para ser utilizada como el ligador.

La temperatura de entrada se controló a 60°C y la tasa de pulverizado fue de 60 – 65 g/min. La temperatura del lecho resultante fue de 26-28°C en la totalidad del proceso de aplicación del pulverizado. El tiempo de pulverizado actual fue de 35 minutos. El secado se condujo a 70°C hasta que la temperatura del lecho alcanzó 40°C (~ 12 minutos). El producto final tuvo un L.O.D. o contenido de agua de 8.5%. El material fue de flujo libre.

Las muestras del almidón aglomerado también se probaron para viscosidad Brookfield a una concentración de sólidos del 10% tanto en HCl 0.1N (pH 1.2) como amortiguadores de fosfato con pH 6.8. El almidón aglomerado tuvo una viscosidad de menos de 10 centipoise tanto a un pH de 1.2 como de 6.8; mientras el Starch 1500 tuvo una viscosidad de 25-40 centipoise y 40-90 centipoise a un pH de 1.2 y 6.8 respectivamente.

47
48

El perfil de compactación mostrado en la Fig. 1 fue corrido sobre material de almidón aglomerado y se comparó con un perfil de compactación de la tanda de Starch 1500 que se utilizó en el proceso de aglomeración actual. El peso de las tabletas de almidón fue de 225 mg. El material de almidón aglomerado mostró
5 mucha mayor compactabilidad que el lote de Starch 1500.

Ejemplo 2. Microscopia de Luz Polarizada

Con el fin de caracterizar adicionalmente las diferencias entre el almidón de
10 maíz nativo, el polvo de almidón de maíz pre-compactado (Starch 1500) y el producto de almidón aglomerado, se examinaron varias muestras mediante microscopia de luz polarizada. Los granos de almidón nativo intacto, exhibieron un alto grado de birrefringencia bajo luz polarizada. Las fotos mostradas en la Fig. 2 comparan el grado de birrefringencia de almidón de maíz nativo (A), Starch 1500
15 (B), y almidón aglomerado (C). Todas las muestras fueron preparadas en aceite con índice de refracción 1.660. El Starch 1500 en la Fig. 2(B) contiene tanto gránulos de almidón de maíz intactos birrefringentes como partículas vidriosas no birrefringentes. Tanto el almidón de maíz nativo en la Fig. 2(A) como el producto de almidón aglomerado en la Fig. 2(C) muestran un alto porcentaje de gránulos
20 intactos que son birrefringentes. La foto del producto de almidón aglomerado muestra que los gránulos permanecen intactos durante el proceso de aglomeración.

Ejemplo 3. Cápsulas de Propanolol HCl que Contienen Almidón de Maíz Aglomerado

25

48/41

Las cápsulas de gelatina dura (Tamaño 1) se rellenaron con combinaciones de 25% de propanolol HCl y 75% de almidón de maíz pre-compactado (Starch 1500) o el almidón de maíz aglomerado del Ejemplo 1. El ensayo de disolución en la Fig. 3 se hizo en 0.1N de HCl (pH 1.2) o un amortiguador de fosfato con pH 6.8.

5

Las cápsulas rellenas con el almidón de maíz aglomerado mostraron muy rápida liberación en el HCl 0.1N o el amortiguador de fosfato con pH 6.8, mientras que las cápsulas que contienen el Starch 1500 fueron más lentas en medio ácido y aún más lentas en medio con pH 6.8.

10

Las cápsulas que contienen el producto de almidón aglomerado del Ejemplo 1 son mucho más sensibles al pH que aquellas que contienen el polvo de almidón pre-compactado

15 Ejemplo Comparativo A – Polvo de Almidón de Maíz Pre-compactado /
Combinaciones de Almidón de Maíz Nativo

En relación a la Fig. 4, se condujo un experimento utilizando polvo de almidón de maíz pre-compactado (Starch 1500) / combinaciones de almidón de
20 maíz nativo para determinar si las combinaciones simples podrían lograr los mismos resultados que el producto de almidón aglomerado. Con en el Ejemplo 3, las formulaciones de cápsula contenían 25% de propanolol HCl y 75% de Starch 1500 / combinaciones de almidón de maíz (no aglomeradas en este ejemplo comparativo). Los resultados muestran que con aún tanto como el 75% de almidón
25 de maíz en la formulación, la disolución estaba aún reducida en un medio con pH 6.8.

99/50

Ejemplo 4. Elaboración a Gran Escala de Almidón de Maíz Aglomerado

Una suspensión de almidón de maíz NF y polvo de almidón de maíz pre-compactado (Starch 1500) se preparó como sigue. Primero, Agua Purificada USP
5 (2,442 kg) se agregó a un tanque de mezcla. El almidón de maíz nativo NF (1,650.9 kg) luego se cargó y se mezcló hasta que se dispersó. El Starch 1500 (184.7 kg) se agregó finalmente, y la suspensión se mezcló hasta que se homogenizó. La concentración de sólidos totales en agua fue de aproximadamente 43%, y la proporción del almidón de maíz nativo al Starch 1500
10 fue de aproximadamente 9:1. Esta suspensión fue luego transferida a un tanque de soporte agitado.

Desde el tanque de soporte, la suspensión se bombeó hacia un tanque de alimentación con secador por rociado. La suspensión fue luego transferida hacia
15 fuera del tanque de alimentación por medio de una bomba a un homogenizador. El homogenizador suministra una suspensión a un secador por rociado corriente a través de una boquilla de presión. La suspensión es atomizó y se secó a la humedad deseada (8-12% p/p) y las especificaciones de tamaño de partícula promedio (50-120 micrómetros), aunque operando el secador por rociado dentro
20 de los siguientes rangos operativos:

Secador por Rociado – Condiciones de Operación Normales

Presión de alimentación (psi)	3,000-4,200
Temperatura de Entrada (°F)	300-450
Temperatura de Salida (°F)	135-250
Flujo de Aire (CFM)	8,000-12,000
Tasa de Alimentación (GPH)	200-250

831

Temperatura de Suspensión de Alimentación (°F) 70-120

El material suspendido seco fue luego pasado a través de un ciclón primario y combinado con el material que sale del fondo del secador. El tiempo de secado por rociado total fue de aproximadamente cuatro horas. Este producto combinado
5 fue luego transportado a un ciclón de empaque, aislado y cribado por vía de una criba que contiene un tamiz de malla 20 para producir el producto de almidón aglomerado final. El producto resultante fue un polvo de flujo libre determinado por tener características similares a aquellas descritas en el Ejemplo 1.

10 El flujo de polvo se midió utilizando un probador de flujo SOTAX FT300 equipado con un embudo estandarizado y un orificio que tiene las siguientes dimensiones:

Diámetro del embudo (superior)	14.5 cm
Diámetro del embudo (inferior)	2.5 cm
Ancho del orificio (inferior)	5.5 cm

15 El probador de flujo se operó utilizando un ciclo de mezcla estandarizado de dos inversiones (con el orificio inferior cerrado) seguido por un ciclo de pre-vibración de 20 segundos. El embudo vibró a una intensidad ajustada de 3 mientras que el orificio se abrió durante la prueba. Bajo estas condiciones, una serie de muestras, haladas de tambores empacados separadamente de la
20 composición de almidón aglomerado, tuvieron unas tasas de flujo promedio de 5.7 a 6.7 gramos/minuto. El polvo también fluyó con una generación de polvo mínima. En contraste, el almidón de maíz nativo no tuvo un flujo discernible bajo las mismas condiciones, es decir, una tasa de flujo de 0. El almidón de maíz pre-

ST 52

compactado tuvo una tasa de flujo promedio de 3.9 gramos/minuto bajo las mismas condiciones y generó significativamente más polvo.

La tasa alta de flujo de polvo de la composición de almidón aglomerado es ventajosa, porque ésta le permite a la persona medianamente versada comprimir las tabletas y rellenar las cápsulas rápidamente a escala industrial. Las características sustancialmente sin polvo de las composiciones de almidón aglomeradas también son consideradas ventajosas, porque la limpieza después del llenado de la cápsula o las operaciones de elaboración de tableta es significativamente más fácil que cuando se utilizan composiciones con más polvo.

Ejemplo 5-7 y Ejemplo Comparativo B – Variación de las Proporciones de Almidón de Maíz Nativo a Polvo de Almidón de Maíz Pre-compactado (Starch 1500)

Los almidones aglomerados se produjeron de acuerdo al mismo proceso descrito en el Ejemplo 4 excepto que las cantidades y las proporciones de las materias primas variaron. Estos ejemplos se resumen en la siguiente tabla:

<u>Componentes</u>			<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>	<u>Comp. Ex. B</u>
Agua desionizada (kg)			719.2	719.2	638.5	319.1
Almidón de maíz nativo (kg)			462.6	489.8	517.0	272.1
Starch 1500 (kg)			81.6	54.4	27.2	0.0
Proporción de Almidón de maíz nativo a Starch 1500			85:15	90:10	95:5	100:0
Tamaño	partícula	promedio	82.4	70.1	53.7	25.3
Malvern D[4,3] (micrómetros)						

SZ
53

Los productos de los Ejemplos 4-6 fueron polvos de flujo libre que tuvieron características similares a aquellos del producto del Ejemplo 1. El producto del Ejemplo Comparativo B no mostró evidencia de aglomeración y tuvo pobres características de flujo.

5

Ejemplo 8 – Dependencia del pH de los Tiempos de Desintegración de la Tableta

Cada uno de los productos obtenidos en los Ejemplos 5-7 fueron comprimidos en tabletas cóncavas estándar (5/16 de pulgada; peso de tableta 225 mg) a una fuerza de KN 9. Seis tabletas de cada tipo fueron sumergidas en HCl 0.1 N (pH 1.2), y se midieron los tiempos de desintegración promedio. Seis tabletas nuevas de cada tipo fueron sumergidas en un amortiguador a pH 6.8, y los tiempos de desintegración promedio se midieron. Los tiempos de desintegración se compararon en la siguiente tabla.

15

Tiempos de Desintegración de las Tablet as Preparadas para Polvo de Almidón de Maíz Pre-compactado (Starch 1500) y Almidones de Maíz Aglomerados

	Componentes de Tableta			
	<u>Starch</u>	<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>
	<u>1500</u>			
Tiempo de desintegración en pH 1.2	665	334	186	109
(seg)				
Tiempo de desintegración en pH 6.8	811	320	186	95
(seg)				
Diferencias (seg)	146	14	0	14

83
54

Las tabletas preparadas de Starch 1500 solas se desintegran a tasas significativamente diferentes en medio con pH 1.2 y pH 6.8; mientras, las tabletas preparadas de los almidones aglomerados de los Ejemplos 5-7 tienen tiempos de desintegración que son relativamente intensivos al pH. Por lo tanto, las composiciones de almidón aglomerado se pueden utilizar para preparar sustratos oralmente ingeribles que tienen sustancialmente las mismas tasas de desintegración en el ambiente de pH variable del tracto gastrointestinal. Esta falta de sensibilidad del pH también es ventajosa para asegurar que la liberación del ingrediente farmacéutico activo y similares es sustancialmente la misma en los estados de alimentado y sin alimentar del estómago, donde se conoce que el pH del estómago varía considerablemente.

Cada una de las patentes y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan aquí como referencia.

84
55

Reivindicaciones

1. Una composición de almidón aglomerado que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado.

5

2. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde dicho almidón nativo se deriva del maíz.

10

3. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde dicho almidón pre-compactado se deriva del maíz.

15

4. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde la proporción de almidón nativo a polvo de almidón pre-compactado es de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 99:1.

20

5. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde la proporción de almidón nativo a polvo de almidón pre-compactado es de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5.

25

6. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio va de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 micrómetros.
7. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio es de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 micrómetros.

55
36

8. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde la composición de almidón aglomerado se desintegra a sustancialmente la misma tasa en medio con valores de pH desde aproximadamente 1 a aproximadamente 7.

5

9. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde la composición se elaboró al fluidizar una mezcla que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado y pulverizar una suspensión que comprende un polvo de almidón pre-compactado sobre la mezcla fluidizada.

10

10. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde la composición se elaboró al producir una suspensión comprendida de almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado y secar por pulverizado la suspensión.

15

11. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste de diluyentes, agentes de unión, ligadores, mejoradores de la solubilidad, agentes moduladores del pH, deslizantes, antiadherentes, ayudas de flujo, lubricantes, desintegrantes y mezclas de éstos.

20

12. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 1, que comprende además un agente farmacéutico activo.

25

13. Un método para producir una composición de almidón aglomerado que comprende las etapas de fluidizar una mezcla que comprende almidón

86x
5

nativo y polvo de almidón pre-compactado; y pulverizar una suspensión que comprende polvo de almidón pre-compactado sobre la mezcla fluidizada.

- 5 14. Un método para producir una composición de almidón aglomerado que comprende las etapas de producir una suspensión comprendida de almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado; y secar por rociado la suspensión.
- 10 15. Sustratos oralmente ingeribles que comprenden la composición de la Reivindicación 1.
- 15 16. Los sustratos de la Reivindicación 15, en donde los sustratos se desintegran a sustancialmente la misma tasa en medio con valores de pH de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 7.
17. Los sustratos de la Reivindicación 15, en donde los sustratos son tabletas.
- 20 18. Los sustratos de la Reivindicación 15, en donde los sustratos son cápsulas.
19. Los sustratos de la Reivindicación 15, que comprenden además uno o más ingredientes farmacéuticos activos, vitaminas, minerales u otros suplementos nutricionales.

59
60

Fig. 2

(A)

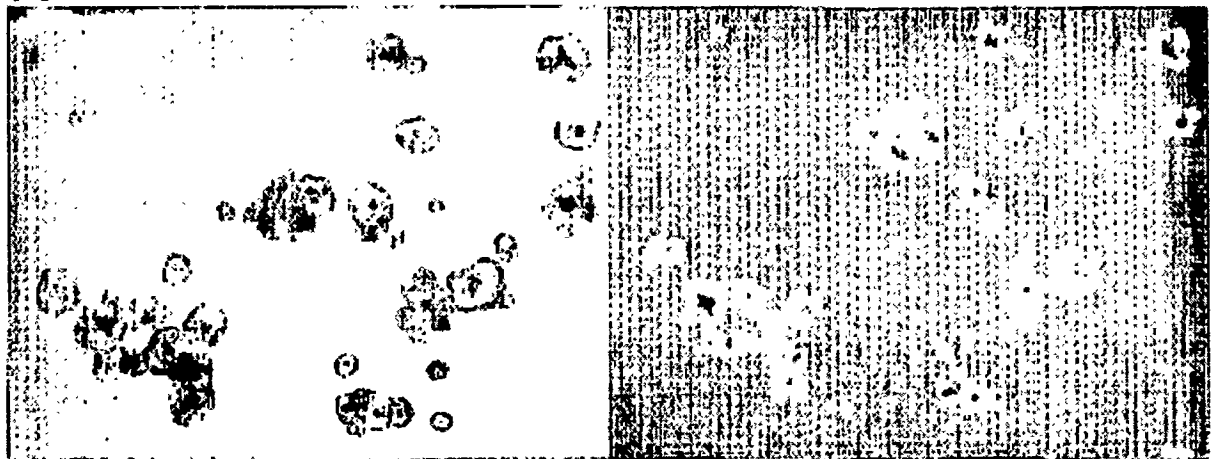


Imagen de alto contraste 25X

Compensador rojo de primer orden 25X

(B)

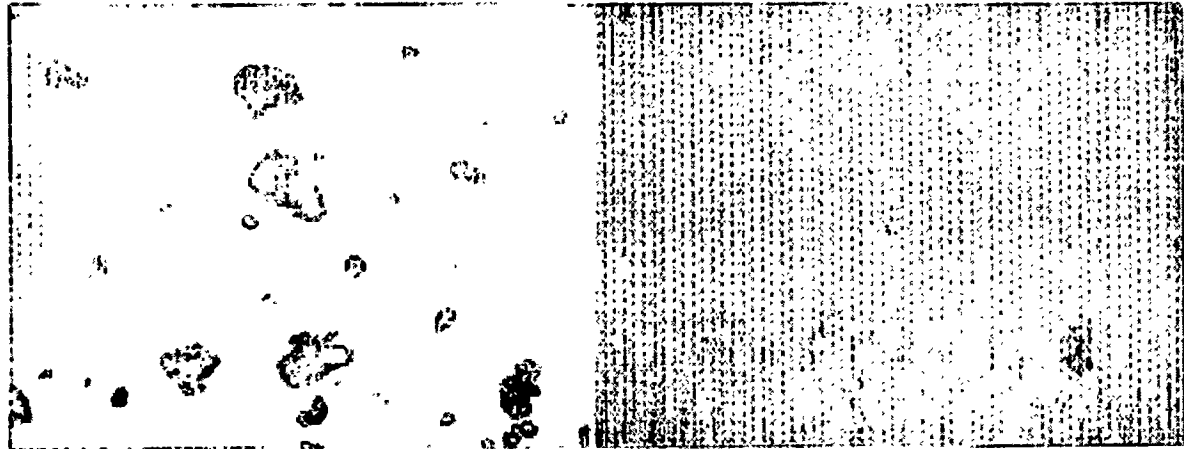


Imagen de alto contraste 10X

Compensador rojo de primer orden 10X

(C)

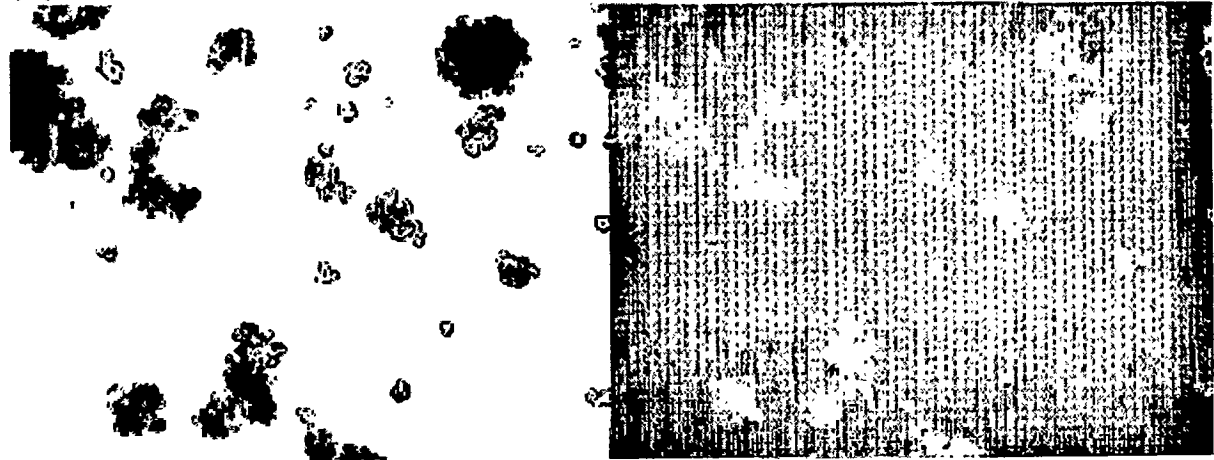


Imagen de alto contraste 10X

Compensador rojo de primer orden 10X

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 5251107PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 06/09443	International filing date (day/month/year) 16 March 2006 (16.03.2006)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23 March 2005 (23.03.2005)
Applicant BPSI Holdings, Inc.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract.

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings.

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 4

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/09443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8)- C08B 30/00, 30/12, 31/00 (2007.01)

USPC-127/32

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)
USPC-127/32Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC 127/65, 67, 536/45, 102; Google: Keywords: pre-compacted and native agglomerated starch compositions, agglomerated starch compositions; pre-compacted starch and native starch mixtures

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

WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,072,535 A (SHORT et al) 07 February 1978 (07.02.1978), col 24, ln 14-20; col 11, ln 47-49; col 11, ln 61; col 24, ln 18-21; col 14, ln 10-19; col 7, ln 64-68; col 8, ln 18-24; col 15, ln 21-33; col 14, ln 32-35; col 16, ln 16-24; col 28, ln 22-24	1-19
Y	US 6,143,324 A (MICHAUD et al) 07 November 2000 (07.11.2000), col 6, ln 55-67; col 7, ln 1-2	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but 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" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

"T" later document 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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2007 (12.04.2007)

Date of mailing of the international search report

30 JUL 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774



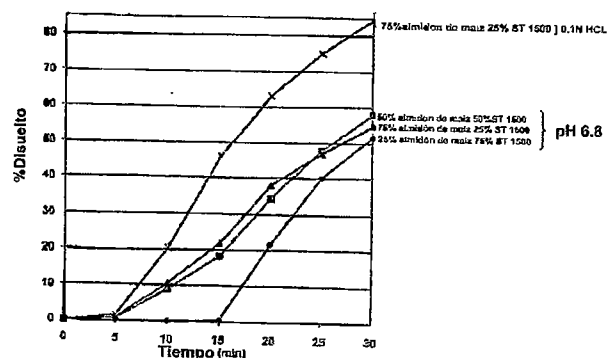
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C09D 103/000
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	BPSI HOLDINGS, INC
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha
	60/664,447	23/03/2005
		(33) País
		US
	(72) Inventor(es)	CHARLES R. CUNNINGHAM
	(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	28/09/2006
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2006/101945 A2
No. de solicitud PCT/US2006/009443		
(54) Titulo: COMPOSICIONES DE ALMIDON AGLOMERADAS		

Reivindicación(es):

1. Una composición de almidón aglomerado que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado.
2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicho almidón nativo se deriva del maíz.
3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1 en donde dicho almidón pre-compactado se deriva del maíz.
4. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la proporción de almidón nativo a polvo de almidón pre-compactado es de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 99:1.
5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la proporción de almidón pre-compactado es de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5.
6. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio va de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 micrómetros.
7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula promedio es de

aproximadamente 50 a aproximadamente 120 micrómetros.

8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la composición de almidón aglomerado se desintegra a sustancialmente la misma tasa en medio de valores de pH desde aproximadamente 1 a aproximadamente 7.
9. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la composición se elaboró a fluidizar una mezcla que comprende almidón nativo y polvo de almidón pre-compactado y pulverizar una suspensión que comprende un polvo de almidón pre-compactado sobre la mezcla fluidizada.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 84,920
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111671-00000-0000

Fecha: 2007-10-23 16:59:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			84885	16/10/2007	34,060,000.00

***** CONCEPTO *****

T. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO. 13741-841-002-3

67
62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111671- -00000-0000

Fecha: 2007-10-23 16:59:03 Dep: 2020 NLE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENAC IYALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 66



Industria y Comercio
PERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Novoa Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

68
69

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.	7 111671
	Solicitud internacional	PCT/US2006/009443
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

15136

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. 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.

2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.

Continúa en la página siguiente...

[Handwritten signature]

UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

Washington, D.C. 20535

TO : DIRECTOR, FBI (100-441100)
FROM : SAC, NEW YORK (100-100000)

SUBJECT: [Illegible] (100-441100)
RE: [Illegible] (100-100000)

