

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Ci

SUPERINTENDENCIA DE INDU

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083612- -00003-0000

Fecha: 2012-11-28 16:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 52

Referencia: Expediente No. 09.083.612

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Estabilidad Mejorada en
Suplementos de Vitaminas y Minerales"

Solicitante: Wyeth

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 435
DEL 4 DE SEPTIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 15427 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

1.1.1. Su Despacho manifiesta que el objeto de la reivindicación 20 no es patentable por cuanto se refiere a un método de tratamiento.

1.1.2. La reivindicación 1 no sería aceptable porque se redacta en términos de categoría química.

1.1.3. Se sugiere incluir las características de las reivindicaciones 2 y 3 en la reivindicación 1.

1.1.4. Se sugiere modificar el término "IU" por el de "UI" en la reivindicación 21.

1.1.5. Se menciona por su Despacho que el término "por lo menos" no sería aceptable por impreciso.

1.1.6. Su Despacho dice que las reivindicaciones 24 a 32 no serían aceptables por cuanto repiten el contenido de las reivindicaciones 1 a 23.

1.2 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 12, 13 a 17 y 21 a 32 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos US2003/0138484 (D1) y US6039978 (D2) afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta masticable de vitaminas y minerales que contiene hierro y vitamina C, entre otros (pág. 4, columna 1). En el mismo sentido, D2 divulga una composición encapsulada de vitaminas y minerales que contiene además fosfato dicálcico anhidro (columna 23 y columna 24).

(...)

Las características esenciales de la composición 2 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta masticable de vitaminas y minerales que contiene hierro y vitamina C, entre otros (pág. 3, columna 1).

En el mismo sentido, las características esenciales de la composición de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer una composición de

vitaminas y minerales encapsulada que contiene hierro y vitamina C, entre otros (columna 23 y columna 24).

(...)

En ese mismo sentido las características esenciales de la composición de la reivindicación 4 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta masticable de vitaminas y minerales que contiene además fosfato dicalcico anhidro (página 3, columna 1).

En el mismo sentido, las características esenciales de la composición de la reivindicación 4 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer una composición encapsulada de vitaminas y minerales que contiene además fosfato dicalcico anhidro (columna 23 y columna 24).

(...)

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 6 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta masticable de vitaminas y minerales que contiene además un carotenoide (Pág. 3, columna 1).

En el mismo sentido, las características esenciales de la composición de la reivindicación 6 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer una composición encapsulada de vitaminas y minerales que contiene además un carotenoide (columna 23 y columna 24).

(...)

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 13 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña el método para preparar una tableta masticable que comprende combinar entre otros: vitamina C, vitamina E, hierro, Zinc, magnesio, fosfato de dicalcio y un carotenoide (Pág. 3, columna 1)."

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos D1 y D3 y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 18, 19 y 33 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en los documentos D1 y D3.

El Examinador establece:

“En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la material, estaría motivado a aplicar el método para preparar la tableta multivitamínica y mineral que contiene además fosfato dicalcio anhidro para comprimir directamente la tableta divulgado en D1, teniendo en cuenta que este método puede reducir el manchado inducido por oxidación en una composición multivitamínica y mineral, para llegar así al objeto de la reivindicación 18 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho relacionadas con las reivindicaciones el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se responde a todas y cada una de las observaciones hechas al capítulo reivindicatorio. Además el nuevo capítulo reivindicatorio es notoriamente más limitado que el capítulo original.

2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

Con relación a la novedad de la presente solicitud el solicitante desea manifestar que:

D1: Ganesello (US 2003/0138484).

Ganesello simplemente incluye una lista de ingredientes sin ninguna descripción o discusión relacionada con el contenido de agua de aquellos ingredientes, diferentes a una mención de una forma anhidra de fosfato dicalcico. Ganesello no sugiere ninguna

modificación o preocupación relacionado con el contenido de agua de la formulación descrita. De hecho, los excipientes citados por Ganesello en una formulación de tableta preferida descrita en el párrafo 29 contiene jarabe de glucosa que tiene cantidades sustanciales de agua, negando de esta manera la limitación de las composiciones para que sean sustancialmente libre de agua ligada. Adicionalmente, un experto en la técnica también habría encontrado las enseñanzas del ácido cítrico, párrafo 23 y el Ejemplo 1 que enfatiza el contenido de agua. De acuerdo con esto las formulaciones de Ganesello no están sustancialmente libres de agua ligada móvil y por lo tanto esta referencia no afecta la novedad de la invención del solicitante.

Además, algunos ingredientes enseñados por Ganesello tal como por ejemplo la lisina, están disponibles en las formas hidratadas como anhidra. Ganesello no enseña ni sugiere seleccionar aquellos ingredientes para preparar una composición que este sustancialmente libre de agua ligada. La lisina, por ejemplo, es extremadamente hidrófoba y retendría de manera similar el agua dentro de su estructura cristalina en razón de su estructura química y su afinidad por el agua. Más específicamente, una forma de lisina común comercialmente disponible es monoclóruo de lisina en la forma deshidratada.

Las nuevas reivindicaciones independientes incluyen la niacina y el ácido pantoténico como componente de las composiciones de las reivindicaciones. Ganesello no enseña ni sugiere ni la niacina ni el ácido pantoténico.

D2: Bangs, US 6039978

La referencia Bangs describe un agente en mejoramiento de comida de dieta para fortificar los productos alimenticios. Este no describe una composición multivitamínica ni mineral para formar tabletas. Bangs enseña un agente de mejoramiento para la comida de dieta (DFEA por su ciclo en inglés) para fortificar productos alimenticios (columna 6, renglones 35-30), no un multivitamínico y mineral para ser tomado como el único suplemento de dieta. Una modalidad de la invención de Bangs es un sistema de manejo dietario para la salud que es un sistema de dieta terapéutico para un paciente que tiene al menos una condición para respuesta a la dieta (columna 9, renglones 64-67). El sistema de manejo de dieta para la salud incluye vitaminas y minerales (columna 12, renglón 17), azúcares simples (columna 12, renglón 46), fibra (columna 13, renglón 1), proteína (columna 13,

renglón 54) y grasas (columna 14, renglón 1) entre otros ingredientes. La descripción de Bangs se relaciona con un agente para el mejoramiento del alimento de dieta para agregar a los alimentos, no a un suplemento de dieta que se ingiera solo. Bangs también describe productos alimenticios que contienen DFEA tal como productos de pan en el ejemplo 2 (columna 30, renglón 23), productos de cereal en el Ejemplo 3 (columna 31, línea 3) y productos para postre en el ejemplo 4 (columna 32, renglón 3), por ejemplo. Por estas razones, la referencia de Bangs no afecta la novedad de la invención del solicitante.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento Giancesello D1 y Mehansho D3.

La invención actualmente reivindicada es una composición para un suplemento multivitamínico y mineral que comprende (a) un metal polivalente, (b) una vitamina oxidable, (c) fosfato dicalcico anhidro, (d) niacina y (e) ácido pantoténico en donde la composición es sustancialmente libre de agua ligada libre y la composición no contiene una forma de hidrato de ningún ingrediente. La invención se diseño para mejorar la resistencia a reacciones que conduzcan a oscurecimiento y/o manchado, reacciones que pueden reducir la potencia de vitaminas oxidables así como también mantener los tiempos de desintegración de las tabletas, en donde la composición esta sustancialmente libre de agua ligada móvil y no contiene la forma hidratada de ningún ingrediente contenida en éste.

El ejemplo 4 de los solicitantes suministra datos que muestran la superioridad de la potencia de ciertas vitaminas, tiempo de desintegración y la apariencia visual de una modalidad de ejemplo de la invención preparada con fosfato dicálcico anhidro versus una modalidad preparada con dihidrato de fosfato y calcio. En el Ejemplo 4 se prepararon dos modalidades

de la composición de suplemento nutricional de la invención. Una modalidad contenida fosfato de calcio anhidro y la segunda modalidad contenía dihidrato de fosfato dicálcico. Las tabletas fueron almacenadas bajo condiciones de tensión de una semana a temperatura de 55°C y 95% de humedad relativa más tres meses a una temperatura de 40°C y 75% de humedad relativa. Las tabletas se examinaron y probaron para (a) potencia de ciertas vitaminas, (b) tiempo de desintegración (c) apariencia visual inicialmente y al final del periodo de prueba. Las tabletas preparadas con fosfato dicálcico anhidro mostraron una potencia sustancialmente mayor de vitamina C y E al final del periodo de tiempo que las tabletas preparadas con dihidrato de fosfato dicálcico. También, los tiempos de desintegración para las tabletas preparadas con el fosfato dicálcico anhidro mostraron sustancialmente menos cambio durante el tiempo que los tiempos de desintegración de las tabletas preparadas utilizando dihidrato de sulfato dicálcico. Finalmente, luego del examen visual al final del periodo de 3 meses las tabletas preparadas con fosfato dicálcico anhidro no mostraron evidencia de manchado y las tabletas preparadas con dihidrato de fosfato dicálcico tuvieron un manchado interno y externo sustancial. (Ver párrafos 44, 45 y 46 de la descripción del solicitante).

La referencia Mehansho no está dirigida a suministrar una composición para suplemento nutricional multivitamínico y mineral con resistencia sustancialmente mejorada a reacciones que conduzcan al oscurecimiento y/o manchado y reacciones que puedan producir la potencia de las vitaminas oxidables así como mantener los tiempos de desintegración de la tableta. Por el contrario, Mehansho enseña el uso de ácidos y sales amortiguantes comestibles para evitar la decoloración. En ausencia de los ácidos y sales amortiguantes, las fuentes de hierro en la mezcla comestible o bebida lista para servir causan que el producto alimenticio o de bebida consumible reconstituido cambie desde su color marrón rico deseado a un color grisoso no deseado en un periodo relativamente corto de tiempo (columna 7 renglones 25-35). Mehansho no enseña ni sugiere el uso de ingredientes anhidros y una composición sustancialmente libre de agua ligada móvil para evitar que las fuentes de hierro causen decoloración. Un experto en la técnica no hubiera podido aprender o estar motivado por Mehansho al uso de ingredientes anhidros y una composición sustancialmente libre de agua ligada móvil para evitar la decoloración de la composición de la invención.

Mehansho también enseña el uso de un bajo contenido de agua en las mezclas comestibles para evitar la aceleración de las reacciones del ion ferroso para catalizar la degradación de la vitamina C, para oxidar formando óxido férrico coloreado indeseable, o interactuar con los polifenoles para originar productos coloreados inaceptables (columna 10, renglones 23, 30). Mehansho utiliza ácidos y sales amortiguantes para evitar los cambios de color, no el uso de ingredientes anhidros y una composición sustancialmente libre de agua ligada móvil, como en la invención del solicitante. Mehansho no enseña ni sugiere el uso de un contenido de agua bajo para evitar los cambios de color con los ingredientes de la composición del solicitante. Entre otras razones, Mehansho utiliza bajo contenido de agua para reducir la aceleración de las reacciones del ion terreo con polifenoles que pueden originar productos coloreados inaceptables. Mehansho no enseña ni sugiere a una persona medianamente versada en la materia el uso de bajo contenido de agua en la composición de la invención por tanto la composición del solicitante no incluye polifenoles.

Alguien que busque una composición como la de la invención que está diseñada para mejorar la resistencia a reacciones que conduzcan al oscurecimiento y/o manchado, reacciones que pueden reducir la potencia de las vitaminas oxidables así como mantener los tiempos de desintegración de la tableta no podría aprender la invención actualmente reivindicada de la lectura de Mehansho.

Mehansho describe una lista de ingredientes de calcio que incluye carbonato de calcio, citrato de calcio, malato de calcio, citrato-malato de calcio y gluconato de calcio (columna 9, renglones 44-46); sin embargo, Mehansho no describe fosfato dicalcico anhidro. Además, los ejemplos de Mehansho no incluyen el ingrediente de fosfato dicalcico anhidro. Mehansho no enseña que el fosfato dicalcico anhidro y el fosfato dicalcico tribásico sean alternativas funcionales. La referencia Giansello no es relevante por que la composición de Giansello no se relaciona con mejorar la resistencia a reacciones que conduzcan al oscurecimiento y/o manchado, reacciones que pueden reducir la potencia de las vitaminas oxidables así como también mantener los tiempos de desintegración de la tableta. Giansello tampoco excluye el uso de los hidratos de los ingredientes.

Los solicitantes describen datos en el Ejemplo 4 para mostrar que el uso de fosfato dicalcico anhidro para lograr mayor potencia de la vitamina C y E, redujo el manchado y los tiempos de desintegración de tableta de manera consistente. Como se explicó anteriormente

Mehansho no enseña ni sugiere una composición de suplemento multivitamínico y mineral que contenga fosfato dicalcico anhidro y que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil y no contenga una forma de hidrato de cualquier ingrediente. La adición de las enseñanzas de Giansello no subsana esta falla. Con base en las descripciones de Mehansho y Giansello, habría sido obvio para un experto en la técnica utiliza fosfato dicalcico anhidro para formar una composición de suplemento multivitamínico y mineral que contenga fosfato dicalcico anhidro y potros ingredientes anhidros y que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil. Por lo tanto, estas referencias no enseñan ni hacen obvia la invención reivindicada.

Además, el examinador estableció que habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia ajustar la concentración de vitamina E en la composición a través de optimización de rutina. Su despacho establece además que la persona medianamente versada habría estado motivada para hacerlo así en razón de la presente concentración y la concentración enseñada en la técnica anterior. Ni Mehansho ni Giansello enseñan o sugieren la optimización de la vitamina E y los ejemplos de Mehansho no divulgan el uso de vitamina D. La optimización de la concentración de vitamina en las tabletas no es rutinaria y como se describe en el Ejemplo 4, los solicitantes llevaron a cabo muchas pruebas utilizando fosfato dicalcico anhidro para determinar las concentraciones y los ingredientes anhidros para mantener la potencia de la vitamina E. Mehansho no enseña ni sugiere el ajuste de la concentración de vitamina E a través de optimización de rutina y la adición de las enseñanzas de Giansello no subsanan esta falla. Con base en las descripciones de Mehansho y Giansello, no habría sido obvio para la persona experta ajustar la concentración de vitamina E para formar la composición de suplemento multivitamínico y mineral de la invención. Por lo tanto, estas referencias no enseñan ni hacen obvia la invención reivindicada.

No existe enseñanza ni sugerencia en Giansello para formar una tableta de la mezcla de bebida ingerible o de la bebida líquida lista para servir descrita por Mehansho. Formar tabletas con las composiciones de Mehansho no sería obvio y también sería técnicamente difícil debido al reto de formar tabletas con grandes cantidades de mezcla de bebida. Para suministrar las cantidades especificadas de vitaminas y minerales, Mehansho en el Ejemplo 1 requiere agregar 25 gramos del polvo para leche, mientras en el ejemplo 2 requiere agregar 42 gramos del polvo para leche. Con base en las descripciones de Mehansho y Giansello no habría sido obvio para la persona medianamente versada formar la composición

de Mehansho en tabletas en razón a que una tableta es una forma útil para composiciones nutricionales. Por lo tanto estas referencias no enseñan ni hacen obvia la presente invención.

Mehansho no enseña ni sugiere una composición para suplemento multivitamínico y mineral que contenga fosfato dicalcico anhidro así como, también, caroteno y vitamina C y que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil y no contenga una forma de hidrato de ningún ingrediente. La adición de las enseñanzas de Giansello no subsanan esta falla. Con base en las descripciones de Mehansho y Giansello, no habría sido obvio para una persona experta utilizar fosfato dicalcico anhidro para formar una composición de suplemento multivitamínico y mineral que contenga fosfato dicalcico anhidro y otros ingredientes tales como caroteno y vitamina C que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil. Consecuentemente, estas referencias no enseñan ni hacen obvia la invención reivindicada.

Finalmente, ni Mehansho ni Giansello hacen obvio el método para reducir el manchado inducido por oxidación en una tableta multivitamínica y mineral al utilizar una composición que contenga fosfato dicalcico anhidro entre otros ingredientes, que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil y además no contenga una forma de hidrato de ningún ingrediente como en la presente invención. Con base en las descripciones de Mehansho y Giansello no habría sido obvio para una persona medianamente versada en la materia reducir el manchado por oxidación en una composición de tableta multivitamínica y minera que sea sustancialmente libre de agua ligada móvil y además no contenga una forma de hidrato de ningún ingrediente.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes australiana No. 2008216234 y mexicana No. 293486 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad y nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

BAKER & MCKENZIE

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Copia de la Patente australiana.
 Copia de la Patente Mexicana

BM_ALM/BOGDMS-#1290455-V1-P2009_000224-MEMORIAL_RESPUESTA_A_ACCIÓN_OFICIAL.DOC

REIVINDICACIONES

1. Una composición multivitamínica y mineral que comprende (a) un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de: hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstas y (b) una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de: vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de éstas, y (c) fosfato dicálcio anhidro, y (d) niacina y (e) ácido pantoténico; en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada y además la composición no contiene una forma de hidrato de ningún ingrediente contenido en ésta.
2. La composición multivitamínica y mineral de la composición 1, que comprende además un carotenoide.
3. Un método para preparar una composición multivitamínica y mineral que comprende: suministrar (a) una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y

combinaciones de estas y (b) un ión metálico polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstas y (c) fosfato dicálcio anhidro, y (d) niacina y (e) ácido pantoténico; y combinar un ión mineral polivalente, una vitamina oxidable y fosfato dicalcico anhidro para formar una composición que está sustancialmente libre de agua móvil ligada y además la composición no contiene una forma de hidrato de ningún ingrediente contenido en ésta.

4. Un método para reducir el manchado inducido por oxidación en una tableta multivitamínica y mineral que comprende: combinar (a) un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos, y (b) una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de éstos y (c) fosfato dicalcio anhidro (d) niacina y (e) ácido pantoténico, para formar una composición en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil

ligada; y además la composición no contiene una forma de hidrato de ningún ingrediente contenido en ésta.

5. Un suplemento multivitamínico y mineral que comprende aproximadamente 15 a aproximadamente 600 mg de vitamina C; y aproximadamente de 20 UI a aproximadamente 200 UI de vitamina E; aproximadamente 0 a aproximadamente 400 mg de magnesio, aproximadamente 0 a aproximadamente 50 mg de zinc, aproximadamente 0 a aproximadamente 12 mg de manganeso, aproximadamente 0 a aproximadamente 4 mg de cobre, aproximadamente 0 a aproximadamente 300 mcg de cromo y aproximadamente 0 a aproximadamente 18 mg de hierro; y una cantidad terapéuticamente efectiva de niacina y ácido pantoténico; y fosfato dicalcio anhidro, y además en donde el suplemento está sustancialmente libre de agua móvil ligada y además la composición no contiene una forma de hidrato de ningún ingrediente contenido en ésta.

6. Un método para estabilizar el comportamiento de desintegración de comprimidos multivitamínicos y minerales durante el tiempo que comprende: combinar un

metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos, y una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de éstos para formar una composición, en donde la composición está sustancialmente libre de agua ligada móvil; y formar las composiciones en tabletas o comprimidos.

RAC/BOGDMS-#1290320-V1-P2009_000224-NUEVO_CAPÍTULO_REIVINDICATORIO.DOCX



Australian Government

IP Australia

LETTERS PATENT

STANDARD PATENT

2008216234

I, Robyn Foster, the Commissioner of Patents, grant a Standard Patent with the following particulars:

Name and Address of Patentee(s):

Wyeth
Five Giralda Farms, Madison, NJ, 07940, United States of America

Name of Actual Inventor(s):

Byerley, Chad; Sutton, Bruce; Dills, Steven; Goldberg, Alan M. and Mark, William.

Title of Invention:

Improved stability in vitamin and mineral supplements

Term of Letters Patent:

Twenty years from 14 February 2008

Priority Details :

Number
11/706,923

Date
15 February 2007

Filed with
US



Dated this 29th day of September 2011

R E Foster

PATENTS ACT 1990

Robyn Foster
Commissioner of Patents

(12) STANDARD PATENT		(11) Application No. AU 2008216234 B2	
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE			
(54)	Title Improved stability in vitamin and mineral supplements		
(51)	International Patent Classification(s) A23L 1/302 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) A23L 1/304 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 33/26 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01) A61K 33/34 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)		
(21)	Application No: 2008216234	(22)	Date of Filing: 2008.02.14
(87)	WIPO No: WO08/101076		
(30)	Priority Data		
(31)	Number 11/706,923	(32) Date 2007.02.15	(33) Country US
(43)	Publication Date: 2008.08.21		
(44)	Accepted Journal Date: 2011.06.16		
(71)	Applicant(s) Wyeth		
(72)	Inventor(s) Byerley, Chad;Sutton, Bruce;Dills, Steven;Goldberg, Alan M.;Mark, William		
(74)	Agent / Attorney Spruson & Ferguson, Level 35 St Martins Tower 31 Market Street, Sydney, NSW, 2000		
(56)	Related Art US 20030138484 A1 (GIANESELLO et al) 24th July 2003		

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/101076 A1

(51) International Patent Classification:

A23L 1/302 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 33/26 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 33/34 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(74) Agent: JENSEN, Nancy; Wyoth, Patent Law Department,
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/US2008/053960

(22) International Filing Date:

14 February 2008 (14.02.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/706,923 15 February 2007 (15.02.2007) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NI,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GOLDBERG,
Alan, M. [US/US]; 78 Hopper Avenue, Nutley, NJ 07110
(US). DILLS, Steven [US/US]; 12246 Eagles Point Lane,
Ashland, VA 23005 (US). MARK, William [US/US];
11062 Brookhollow Drive, Glen Allen, VA 23059 (US).
SUTTON, Bruce [US/US]; 2317 Summerwood Drive,
Richmond, VA 23233 (US). BYERLEY, Chad [US/US];
13201 Lauren Lane, Midlothian, VA 23114 (US).

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:

— with international search report

(54) Title: IMPROVED STABILITY IN VITAMIN AND MINERAL SUPPLEMENTS

(57) Abstract: The invention provides a multivitamin and mineral nutritional supplement composition comprising at least one poly-
valent metal and at least one oxidizable vitamin with substantially improved resistance to reactions that lead to darkening and/or
spotting and reactions that may reduce the potency of oxidizable vitamins. The composition is a multivitamin and mineral compo-
sition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin wherein the composition is substantially free of
mobile bound water. The invention also includes methods for making such a composition and methods of preventing or reducing
oxidation, improving the stability of oxidizable vitamins, and stabilizing the disintegration time of a multi-vitamin and mineral nu-
tritional supplement composition.

WO 2008/101076 A1

IMPROVED STABILITY IN VITAMIN AND MINERAL SUPPLEMENTS

FIELD OF INVENTION

[0001] This invention relates to nutritional supplement compositions. More particularly this invention provides a composition and method to reduce the degradation in vitamin and mineral supplements associated with darkening and/or spotting of multi-component nutritional supplement tablets over time.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] It has long been established that a number of chemical compounds typically referred to as vitamins and minerals provide significant value to maintaining an individual in a healthy state and/or treating specific medical conditions even when supplied in relatively small amounts. The human body cannot synthesize most of the vitamins and minerals that are essential to maintaining the health of the human body. Thus, vitamins and minerals must be obtained from an external source. The two most common external sources are foods and nutritional supplements. As most people do not eat foods that consistently provide the necessary daily requirements of vitamins and minerals, vitamin and mineral nutritional supplementation has become a recognized method of meeting accepted medical and health standards.

[0003] Vitamin and mineral preparations may be administered to treat specific medical conditions or as general nutritional supplements. As there are a number of vitamins and minerals needed and the daily amounts needed are relatively small, it is convenient to administer mixtures of vitamins and minerals in tablet or capsule form as a general supplement. Typical daily dosages of commercially available multivitamin and mineral supplements are one or two tablets or capsules per day. It is not unusual for such compositions to include two dozen or more nutrients in addition to the excipients needed to make the dosage form.

[0004] Accordingly, it is not surprising that undesirable chemical interactions can occur in these complex mixtures. The most common of these reactions are degradation reactions that lead to a reduced potency of the impacted nutrients and may also cause the composition to darken or develop unsightly dark spots. Oxidation reactions are exemplary of a common form of degradation reactions. The presence of water may also contribute to degradation either directly or by facilitating reactions such as oxidation reactions, for example.

[0005] Both water and fat-soluble vitamin components such as ascorbic acid (vitamin C) and alpha tocopheryl acetate (vitamin E), for example, have been found to be susceptible to moisture induced chemical degradation in multi component supplement compositions. Ascorbic acid oxidation, promoted by the interaction of ascorbic acid with polyvalent metal ions in a dietary supplement composition and facilitated in the presence of water, can cause tablet darkening and/or spotting and prolonged disintegration times that may impact availability of components for utilization in the body.

[0006] Conventionally, it has been believed that the water that contributes to degradation, is water in the environment proximate the composition (e.g. environmental water) and/or water that is loosely associated with the surface or interfacial areas of the composition. For example, the commercially available nutritional supplementation product, One-A-Day® Active, includes a storage statement which reads, "If excess moisture enters the bottle, the iron may cause spotting on the tablet."

[0007] Accordingly, desiccants have been employed to improve stability. However, there are several problems with desiccants: First, desiccants can be physically removed from a package by the consumer negating the beneficial effect. Secondly, a desiccant may lose efficacy over time and/or have limitations in its ability to remove bound water. Thirdly, desiccants add expense to the final product.

[0008] Limiting the contents of tablets to exposure to environmental water by employing tablet coating has also been used. While this method may mask problems

from a consumer's view, the polymeric film coatings used to date do not appreciably reduce spotting and/or darkening problems. Examination of aged coated tablets often reveals spotting or core darkening under the coating

[0009] Shah et al. in "A Study of the Chemical and Physical Stability of Ascorbic Acid, Folic Acid, and Thiamine Hydrochloride Tablets Formulated With Emcompress Standard®" reported that Emcompress Standard® (directly compressible dicalcium phosphate dihydrate granulation) induced ascorbic acid chemical degradation and physical degradation (with regard to disintegration times) in ascorbic acid and thiamine hydrochloride tablets. (Shah, D.H. & Aramblo, A., 1975, *Drug Devel. & Ind. Pharm.*, 1, 459-505) The reference attributed these instabilities to the moisture associated with environmental water or water that is loosely associated with the surface or interfacial areas of the composition.

[0010] Accordingly as moisture promoted degradation reactions lead to a loss of potency and/or unappealing discoloration of multi-component nutritional supplements containing mineral ions and oxidizable vitamins, a composition and /or methods are needed to reduce moisture promoted degradation in multi-component nutritional supplements.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] The present invention provides a pharmaceutical composition comprising a multivitamin and mineral composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water. In an exemplary embodiment the at least one polyvalent metal is selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin and chromium and combinations thereof. In an exemplary embodiment the oxidizable vitamin is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, Folic Acid and combinations thereof.

2008216234 24 May 2011

[0012] In a preferred embodiment, the composition further comprises anhydrous dicalcium phosphate. In another preferred embodiment, the composition is in a tablet dosage form.

5 [0013] A method for preparing a multivitamin and mineral composition of the invention is provided. The method comprises providing at least one oxidizable vitamin, at least one polyvalent metal ion and anhydrous dicalcium phosphate; and combining the at least one polyvalent mineral ion, the at least one oxidizable vitamin and anhydrous dicalcium phosphate to form a composition, wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

10 [0014] A method for reducing oxidation induced spotting in a multivitamin and mineral composition supplement tablet is provided. The method comprises combining at least one polyvalent metal selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin and chromium and combinations thereof, and at least one oxidizable vitamin selected from the group
15 consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, folic acid and combinations thereof to form a composition wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A first aspect of the invention provides for a multivitamin and mineral
20 composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

A second aspect of the invention provides for a method for preparing a multivitamin and mineral composition comprising: providing at least one oxidizable vitamin, at least one polyvalent metal ion and anhydrous dicalcium phosphate; and
25 combining the at least one polyvalent mineral ion, the at least one oxidizable vitamin and anhydrous dicalcium phosphate to form a composition wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

2008216234 24 May 2011

4a

5 A third aspect of the invention provides for a method for reducing oxidation induced spotting in a in a multivitamin and mineral tablet comprising: combining at least one polyvalent metal selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof, and at least one oxidizable vitamin selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, folic acid and combinations thereof to form a composition, wherein the composition is substantially free of mobile bound water; and forming the composition into tablets.

10 A fourth aspect of the invention provides for a method of nutritional supplementation for a human comprising providing a human an effective amount of a multivitamin and mineral composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the at least one polyvalent metal ion and the at least one oxidizable vitamin are combined to form a composition, and wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

20 A fifth aspect of the invention provides for a method comprising in a daily dosage at least one vitamin selected from the group consisting of about 15 to about 600 mg vitamin C and about 20 IU to about 200 IU Vitamin E; at least one polyvalent metal ion selected from the group consisting of about 0 to about 400 mg magnesium, about 0 to about 50 mg zinc, about 0 to about 12 mg manganese, about 0 to about 4 mg copper, about 0 to about 300 mcg chromium and about 0 to about 18 mg iron; and about 100 to about 1500 mg of calcium, wherein at least a portion of the calcium is provided in the form of anhydrous dicalcium phosphate, and wherein the supplement is substantially free of mobile bound water.

25 A sixth aspect of the invention provides for a multivitamin and mineral composition comprising at least 150 mg of elemental calcium per dosage unit, at least one polyvalent metal, and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

A seventh aspect of the invention provides for a method for stabilizing disintegration behavior of multivitamin and mineral tablets over time comprising: combining at least one polyvalent metal selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof, and at least one oxidizable vitamin selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, folic Acid and combinations thereof to form a composition, wherein the composition is substantially free of mobile bound water; and forming the composition into tablets.

- 10 [0015] The invention provides a nutritional supplement composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, with substantially improved resistance to reactions that lead to darkening and /or spotting and reactions that may reduce the potency of oxidizable vitamins. The invention also includes methods for making such a composition and methods of preventing or reducing oxidation, improving the stability of oxidizable vitamins, and stabilizing the disintegration time of a multi-vitamin and mineral nutritional supplement composition.
- 15

[0016] The inventors believe, without wishing to be held to the theory, that minimization of bound water - traditionally believed to be unavailable for participation in chemical reactions at ambient or near ambient conditions - is important to minimization of spotting and/or darkening of multi-vitamin and mineral compositions comprising polyvalent metal ions and an oxidizable vitamin.

[0017] In a preferred embodiment, the composition comprises vitamin C and a polyvalent metal ion, and anhydrous dicalcium phosphate, wherein the composition is substantially free of mobile bound water. The invention is directed to solving a problem in conventional commercial multivitamin and mineral tablets which to the observer appear to be dry and which are prepared from well characterized vitamins, minerals and related substances.

[0018] In addition to improved chemical stability, the composition of the invention typically has improved consistency of tablet disintegration times over time and is resistant to darkening and/or spotting of the tablet over time frames consistent with commercial product shelf life.

[0019] Polyvalent metal cations are believed to serve as catalysts for oxidation of vitamins and the process appears to be facilitated by the presence of water. Traditionally, environmental water or loosely associated surface or interstitial water have been believed to be the source of water that facilitates the oxidation of vitamins in the presence of polyvalent metal ions. An observation supported by the fact that vitamin oxidation is accelerated by increasing humidity, and to a lesser extent by increasing temperature. However, while this source of water can be a factor, spotting can still occur when these sources provide negligible amounts of water.

[0020] Certainly, preventing multi-vitamin and mineral supplement tablets having a plurality of vitamins and minerals from being exposed to moisture will help maintain both chemical and physical stability, but it is frequently insufficient to prevent spotting over the commercial shelf life of multi-vitamin and mineral supplements and/or make a significant impact on the lengthening of disintegration times over a time. The inventors have discovered that water of hydration of a crystalline structure,

traditionally believed to be unavailable for reaction at ambient or near ambient conditions, may play a role in the vitamin oxidation reactions in the presence of polyvalent metal cations that lead to spotting of multi-vitamin and mineral supplement tablets. The present invention provides for minimization of internal bound water available for reaction in a solid dosage form, e.g. mobile bound water. In one exemplary embodiment the propensity for ascorbic acid (e.g. Vitamin C) to interact with polyvalent metal cations is minimized by using anhydrous dicalcium phosphate as a mineral /excipient (e.g., as a source of calcium and phosphorus and as a diluent and/or binder) and avoiding using calcium salts having water of hydration.

[0021] As used herein, the term "degradation" means the change of a given chemical species to a different chemical species (e.g. chemical change). Chemical changes which produce spotting and/or decrease the potency of a component or compound or both are of particular interest in relation to this invention.

[0022] As used herein, the phrase "disintegration time" means the amount of time it takes for a tablet dosage unit of a nutritional supplement to disintegrate under controlled laboratory conditions. One of ordinary skill in the art is familiar with methods and procedures for determination of disintegration times.

[0023] As used herein, the term "stability" may refer to chemical stability and/or physical stability. As used herein, the phrase "chemical stability" means the ability of a compound to maintain its chemical identity over time. Accordingly, stability implies the ability of a chemical species to resist oxidation or other degradation, for example. As used herein, the phrase "physical stability" means the ability of a composition to maintain consistent physical properties over time. The ability of a composition to maintain a consistent disintegration time over time is exemplary of physical stability.

[0024] As used herein, the phrase "mobile bound water" means bound water which is attached to a chemical entity via some form of bonding and that may become available to facilitate chemical reactions under ambient or near ambient conditions. Water of hydration, particularly water of hydration in the crystalline structure of dicalcium phosphate dihydrate is exemplary. Although generally

considered to be bound and stable under ambient or near ambient conditions (e.g. typical conditions of shipping, storage and use), in the presence of oxidizable vitamins and polyvalent metal ions the water bound as water of hydration can facilitate the oxidation reaction. As used herein the term "substantially free of mobile bound water" means less than 0.3% by weight of the composition can be attributed to water of hydration or other formally bound water that may become available for reaction under ambient or near ambient conditions. (The amount of 0.3% or less includes for example, less than 0.25%, or less than 0.2%, or less than 0.15%, or less than 0.1%, or less than 0.5%") Accordingly, the use of a component that has mobile bound water is preferably avoided, but substantially free of mobile bound water recognizes that very small amounts of water of hydration associated with nutrients may be used and/or that trace amounts of hydrated forms may be present in compositions designated as anhydrous. A maximum value for mobile bound water can be calculated by summing the masses of the water of hydration for each component having water of hydration and comparing it to the total mass of the composition to arrive at a percentage.

[0025] The term "multivitamin and mineral" or "multivitamin and multimineral" supplement(s) should be interpreted to mean conventional commercial type vitamin and mineral supplements prepared from specific vitamin and mineral materials. Multivitamin and mineral supplement includes compositions comprising, at least one vitamin and at least one mineral and, optionally, related nutritional agents such as carotinoids. However, as used herein the term multivitamin and mineral supplement does not include supplements with complex plant extracts such as for example complex multi-component herbal extracts and/or compositions with large amounts of hydrophobic material (e.g. greater than 30% highly hydrophobic material such as, for example, phytosterols) which add additional complexities to the supplement composition. In other words the invention is directed to resolving a problem associated with conventional mass produced nutritional supplements generally referred to as multivitamin and mineral supplements that containing a plurality of vitamins and a plurality of minerals. The terms "multivitamin and mineral" or "multivitamin and multimineral" should be interpreted in an equivalent manner herein when they proceed the terms "nutritional supplement", "tablet", or "composition".

[0026] The term "potency" relates to the amount of efficacious component. Typically, as used herein, it refers to the efficacious amount of a given component at a given time in comparison to the efficacious amount of the same component at a second time. Typically, potency is expressed as a percentage. For example, a 20% reduction in potency of component A after three months means that the efficacious amount of component A present after a three month period is 80% of the original efficacious amount of component A.

[0027] As used herein, the term "polyvalent metal" means a metal ion having a valence of 2 or higher.

[0028] As used herein, the term "oxidizable vitamin" may apply to either a fat or water soluble vitamin that is subject to oxidative degradation, and whose oxidation may be facilitated by the presence of water and a polyvalent metal. Oxidizable vitamins include, but are not limited to, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, and folic acid.

[0029] As discussed above, the invention addresses the undesirable interaction of oxidizable vitamins with polyvalent metal ions in the presence of mobile bound water. Accordingly, the invention is applicable to a solid form composition containing one oxidizable vitamin and one polyvalent metal ion whether the oxidizable vitamin and the polyvalent mineral ion are the sole active agents or part of a mixture of vitamins and minerals. As noted above, the invention is particularly directed to complex mixtures of vitamins and minerals of the type found in commercial multi-vitamin and mineral supplements. A listing of vitamins and minerals and related agents that may be included in nutritional supplements and dosage amounts are set forth in established reference guides such as the United States Pharmacopeia National Formulary Official Compendium of Standards (i.e., the U.S.P.-N.F. Official Compendium of Standards) or European Directive 90/496/EC including amendments which are incorporated herein by reference. Amounts of vitamins and minerals may vary in specific embodiments but should typically fall within the dosage amounts set forth in the U.S.P.-N.F. Official Compendium of Standards or European Union Directive.

[0030] Vitamins and related entities which may be included in multivitamin and mineral preparations include but are not limited to Vitamin C, Vitamin E, thiamin (Vitamin B₁), riboflavin (Vitamin B₂), niacin (Vitamin B₃), pyridoxine (Vitamin B₆), folic acid, cobalamins (Vitamin B₁₂), Pantothenic acid (Vitamin B₅), Biotin, Vitamin A (and Vitamin A precursors), Vitamin D, Vitamin K, other B complex vitamins, B complex related compounds such as Choline and Inositol, for example, and carotinoids such as lutein, lycopene, zeaxanthin, and astaxanthin. Of these vitamins, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K and folic acid are known to be susceptible to oxidation in multivitamin and mineral preparations. Of the vitamins listed above, Vitamin C and vitamin E are particularly susceptible to oxidation in the presence of polyvalent metal ions.

[0031] Vitamin C is commonly provided as ascorbic acid in multivitamin-multimineral tablets. As ascorbic acid is particularly susceptible to oxidation, it commonly is a significant contributor to spotting and darkening. Alternatively, ascorbyl palmitate, a hydrophobic ester of Vitamin C which has a reduced affinity for water may be used. Reduced spotting is observed using ascorbyl palmitate, but use of ascorbyl palmitate has disadvantages which need to be carefully considered. Ascorbyl palmitate is relatively expensive compared to ascorbic acid and is less potent than ascorbic acid (42.5% vitamin C potency) necessitating higher use levels and larger tablets for consumers to swallow. Ascorbyl palmitate also has poor powder flow properties which lead to processing problems particularly during compression and typically yields tablets that are subject to substantial increases of disintegration times over product shelf life time frames.

[0032] Coating or encapsulating ascorbic acid with various barrier coatings is a possible alternative to preventing or slowing oxidation. The inventors explored this strategy, but for the experiments conducted found polymeric film coating to have an undesirable negative impact on tablet disintegration. Accordingly, the inventors' discovery that water of hydration can facilitate oxidation of Vitamin C and that avoiding including components having mobile bound water in compositions comprising Vitamin C, provides a practical, cost effective means for reducing degradation reactions that lead to darkening or spotting.

[0033] Vitamin E is typically provided as DL-alpha tocopheryl acetate in multivitamin-and mineral tablets. Like Vitamin C, Vitamin E has been found to be particularly susceptible to moisture induced chemical degradation in the presence of polyvalent metal ions. Typically, Vitamin E oxidation does not contribute significantly to spotting, but the oxidation of Vitamin E leads to marked decreases in its potency over time. Accordingly, the oxidation of Vitamin E can impact the quality of the nutritional supplement over time. Likewise, avoidance of including components having mobile bound water in compositions comprising Vitamin E reduces oxidation of Vitamin E.

[0034] Minerals which may be included in multivitamin and mineral supplements include, but are not limited to, iron, iodine, magnesium, zinc, selenium, copper, calcium, manganese, silicon, molybdenum, vanadium, boron, nickel, tin, phosphorus, chromium, cobalt, chloride, and potassium. Mineral components of multivitamin-multimineral tablets are typically provided in salt form. The salt form used should be a pharmaceutically acceptable salt form.

[0035] In some cases the salts may be hydrated forms having bound water of crystallization. For some hydrated salts such as, for example, dicalcium phosphate dihydrate, the bound water of crystallization is mobile bound water that can become available to facilitate oxidation reactions at ambient or near ambient conditions. Accordingly, avoiding use of salt forms that contain mobile bound water removes a significant source of water and reduces the propensity for moisture facilitated oxidation reactions to occur. Using anhydrous dicalcium phosphate as a calcium source/excipient instead of the commonly used dicalcium phosphate dihydrate is exemplary. Salts with water of hydration may be generally avoided, or as water of hydration in crystalline structures has traditionally been considered to be unavailable under ambient conditions, testing to determine if a hydrated salt can contribute to the oxidation process may be done. Such testing could be accomplished in any of several ways. For example, a test composition comprising the hydrated salt, an oxidizable vitamin and a polyvalent metal ion could be prepared and subjected to stability testing.

[0036] Many minerals salts comprise polyvalent metal ions. For example, typically iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin and chromium are provided in a salt form in which the metal is in a polyvalent state. Any polyvalent metal ion may catalyze oxidation reactions; however, iron and copper ions are known to be particularly problematic in multivitamin and mineral compositions.

[0037] While water of hydration associated with any salt used in a multivitamin and mineral composition may potentially be a source of mobile bound water, the inventors have identified commonly used hydrated calcium salts to be particularly problematic. Dicalcium phosphate, dihydrate is commonly used in commercial multivitamin and mineral preparations because it is a low cost ingredient that provides several benefits. In addition to providing calcium and phosphorus nutrients, it is a useful excipient for preparing tablets serving as a binder and/or diluent. Due to its excipient/nutrient role, dicalcium phosphate often comprises a significant amount of a commercial multivitamin and mineral tablet.

[0038] Accordingly, for at least the reason of amount used, eliminating the use of the common hydrated form of dicalcium phosphate can reduce a significant amount of the mobile bound water available to facilitate the undesirable oxidation reactions. In one embodiment, elimination of the mobile bound water associated with dicalcium phosphate is accomplished by using anhydrous dicalcium phosphate. Anhydrous dicalcium phosphate provides the calcium and phosphorus nutrient benefits and excipient benefits without any mobile bound water to contribute to the undesirable oxidation reactions. While use of anhydrous dicalcium phosphate is generally beneficial, it is particularly beneficial in compositions comprising large amounts of calcium (e.g. compositions comprising more than 150 mg of elemental calcium per tablet). Further, anhydrous dicalcium phosphate may be used as the sole source of elemental calcium in the multi-vitamin and mineral composition or, alternatively, used in combination with other calcium sources such as, for example, calcium carbonate.

[0039] The multi-vitamin and mineral nutritional compositions in accordance with the present invention are intended for oral administration in a solid form. Accordingly, in order to form a solid dosage form, the composition may further comprise excipients and/or processing aids in addition to vitamins and minerals. Exemplary excipients and processing aids, include but are not limited to, absorbents, diluents, flavorants, colorants, stabilizers, fillers, binders, disintegrants, lubricants, wetting agents, glidants, antiadherents, sugar or film coating agents, preservatives, buffers, artificial sweeteners, natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents and the like or some combination thereof.

[0040] Generally, excipients and processing aids known to those skilled in the art are suitable for use in multivitamin and mineral compositions of the invention so long as they do not include water that can facilitate oxidation reactions. For example, in some embodiments containing ascorbic acid it may be desirable to avoid using starch as an excipient for granulating ascorbic acid as starch is hygroscopic. An exemplary suitable granulating agent for ascorbic acid is HPMC (hydroxypropylmethylcellulose)

[0041] The dosage form of the compositions of the present invention is a solid. However, solid dosage form may contain non-aqueous liquid or semi-solid components. Exemplary solid dosage forms includes, but are not limited to, tablets, caplets, capsules, chewable dosage forms, powder, sachet and the like. The daily dosage may be included in a single delivery unit or may comprise multiple delivery units. Dividing the daily dosage among multiple delivery units may be desirable if a tablet is used, for example, to provide a tablet size that is convenient to swallow. If multiple delivery units are used, they may be administered one at a time or administered at intervals during the dosage period (e.g. typically a day) if desired. Accordingly, it should be understood that any amounts of the vitamins, minerals or other related nutritional agent disclosed herein are for a daily dosage and that dosage may be delivered in a single delivery unit or multiple delivery units. Further, dosages are for the amount of the specified species of nutrient and the mass of any counter ion and/or ligand associated with the specified species is not included in the specified amount.

[0042] In a preferred embodiment, the multivitamin and mineral supplement is a tablet prepared by a direct compression method avoiding exposing the composition to liquid water in the manufacturing process. The ingredients of the composition can be preblended, sequentially combined, or combined through other dry granulation methods. Alternatively, wet granulation may be used. However, if wet granulation and/or aqueous based coating is used processing steps should be designed to limit exposure to water in processing and provide effective drying upon completion of granulation and/or coating.

EXAMPLE 1

[0043] Three examples of the composition of exemplary embodiments of the invention are provided in Tables 1, 2, and 3. These compositions are representative and examples of the many compositions that are within the scope of the invention and are provided for illustrative purposes. The multi-vitamin and mineral nutritional supplements exemplified in Tables 1-3 are intended to be a daily dosage and typically would be administered in one or more dosage units (e.g. one or more tablets). If multiple dosage units are used they may be taken at one time or spaced intervals during the day. The amounts indicated are of the specified nutrient component and do not include the mass of any counter ions. Accordingly, the specified component may be derived from any pharmaceutically acceptable compound or salt. Further the examples give amounts of nutrients (e.g. vitamins or minerals) and it should be understood that the specified nutrients may be combined with one or more excipients to prepare a final dosage form.

TABLE 1

Ingredient	Amount/Daily Dosage
Vitamin A (and precursors)	3500 IU
Vitamin D	400 IU
Vitamin E	30 IU
Vitamin C (ascorbic acid)	60 mg
Vitamin B1 (thiamin)	1.5 mg
Vitamin B2 (riboflavin)	1.7 mg
Niacin	20 mg
Vitamin B6 (pyridoxine)	2 mg
Folic Acid	400 mcg
Vitamin B12 (cyanocobalamin)	6 mcg
Pathothenic Acid	10 mg
Calcium	220 mg
Phosphorus	110 mg
Magnesium	50 mg
Copper	1 mg
Iron	18 mg
Manganese	2 mg
Zinc	15 mg

TABLE 2

Ingredient	Amount/Daily Dosage
Vitamin A (and precursors)	3000 IU
Vitamin D	400 IU
Vitamin E	45 IU
Vitamin K	50 mcg
Vitamin C (ascorbic acid)	90 mg
Vitamin B1 (thiamin)	1.5 mg
Vitamin B2 (riboflavin)	1.7 mg
Niacin	20 mg
Vitamin B6 (pyridoxine)	2 mg
Folic Acid	400 mcg
Vitamin B12 (cyanocobalamin)	6 mcg
Pathothenic Acid	10 mg
Biotin	30 mg
Calcium	200 mg
Phosphorus	100 mg
Magnesium	100 mg

Potassium	40 mg
Boron	150 mcg
Chromium	120 mcg
Copper	2 mg
Iodine	150 mcg
Iron	18 mg
Manganese	2 mg
Molybdenum	25 mcg
Selenium	25 mcg
Silicon	2 mg
Tin	10 mcg
Vanadium	10 mcg
Zinc	15 mg
Nickel	5 mcg
Chloride	36 mg
Lutein	300 mcg
Lycopene	600 mcg
Astaxanthin	100 mcg
Zeaxanthin	300 mcg
Inositol	50 mg
Choline	55 mg

TABLE 3

Ingredient	Amount/Daily Dosage
Vitamin A (and precursors)	5000 IU
Vitamin D	200 IU
Vitamin E	60 IU
Vitamin K	25 mcg
Vitamin C (ascorbic acid)	120 mg
Vitamin B1 (thiamin)	4.5 mg
Vitamin B2 (riboflavin)	5.1 mg
Niacin	40 mg
Vitamin B6 (pyridoxine)	6 mg
Folic Acid	800 mcg
Vitamin B12 (cyanocobalamin)	18 mcg
Pathothenic Acid	20 mg
Biotin	45 mcg
Calcium	250 mg
Phosphorus	160 mg
Magnesium	40 mg
Potassium	80 mg
Boron	60 mcg

Chromium	120 mcg
Copper	0.5 mg
Iodine	150 mcg
Iron	9 mg
Manganese	4 mg
Molybdenum	75 mcg
Selenium	70 mcg
Silicon	4 mg
Zinc	7.5 mg
Chloride	72 mg

EXAMPLE 2

[0044] Table 4 shows stability data for tablets of an exemplary embodiment of the invention prepared with anhydrous dicalcium phosphate as compared to the same combination of ingredients prepared in the same manner with the exception that dicalcium phosphate dihydrate was used instead of anhydrous dicalcium phosphate. Both sets of tablets comprised 60 mg/tablet Ascorbic Acid (Vitamin C) and 30 IU/tablet Vitamin E and the polyvalent metal cations of 18 mg/tablet Iron (as ferrous fumarate), 100 mg/tablet Magnesium (as magnesium oxide), 2 mg/tablet copper (as cupric oxide), 15 mg/tablet zinc (as zinc oxide), 2.5 mg/tablet manganese (as manganese sulfate) 5 mcg/tab Nickel (as nickel sulfate) and 25 mcg/tablet Chromium (as chromium chloride). As indicated above, the only distinction between the two sets of tablets was that one batch was prepared using dicalcium phosphate dihydrate and the other batch was prepared using anhydrous dicalcium phosphate. In both batches the amount of calcium per tablet was 162 mg and the amount of phosphorus per tablet was 125 mg. The tablets were stored under the stressed conditions of 1 week at 55C/95% Relative Humidity ("RH") plus 3 months at 40C / 75% RH. The tablets were examined and tested initially and at the end of the test period.

TABLE 4

	Vitamin C Stability % of initial amount	Vitamin E Stability % of initial amount	Disintegration Time (Initial)	Disintegration Time (After)
dicalcium phosphate dihydrate	57.4	62.5	2.9 – 3.9 mins	More than 1 hr
anhydrous dicalcium phosphate	90.8	94.2	2.9 – 3.4 mins	8.5– 10.2 mins

[0045] As Table 4 shows, under the specified stress conditions, tablets prepared with anhydrous dicalcium phosphate showed a substantially higher potency of Vitamins C and E at the end of the time period than those prepared with dicalcium phosphate dihydrate (e.g. for Vitamin C 90.8% as compared to 57.4% and for Vitamin E 94.2% as compared to 62.5%). Also the disintegration times for the tablets prepared with the anhydrous dicalcium phosphate showed substantially less change over time than the disintegration times for the tablets prepared using dicalcium phosphate dihydrate.

[0046] Upon visual examination at the end of three month period, the tablets prepared with anhydrous dicalcium phosphate showed no evidence of spotting and the tablets prepared with dicalcium phosphate dihydrate had substantial internal and external spotting.

[0047] Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and examples for purposes of clarity of understanding it will be obvious that certain changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Modification of the above-described modes of practicing the invention that are obvious to persons of skill in the art are intended to be included within the scope of the following claims.

The claims defining the invention are as follows:

1. A multivitamin and mineral composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

5 2. A multivitamin and mineral composition as claimed in claim 1, wherein the polyvalent metal is selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof.

10 3. A multivitamin and mineral composition as claimed in claim 1 or claim 2, wherein the oxidizable vitamin is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, folic Acid and combinations thereof.

4. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 1 to 3, further comprising a calcium salt.

15 5. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 1 to 4, comprising anhydrous dicalcium phosphate.

6. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 1 to 5, further comprising a carotenoid.

20 7. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 1 to 6, comprising at least one of Vitamin C and Vitamin E.

8. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 1 to 7, comprising a polyvalent metal selected from iron and copper.

9. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of the preceding claims, wherein the composition is in a solid dosage form.

25 10. A multivitamin and mineral composition as claimed in claim 9, wherein the solid dosage form is selected from the group consisting of tablets, caplets, capsules, chewable dosage forms, powder, sachet and combination thereof.

24 May 2011

2008216234

11. A method for preparing a multivitamin and mineral composition comprising: providing at least one oxidizable vitamin, at least one polyvalent metal ion and anhydrous dicalcium phosphate; and combining the at least one polyvalent mineral ion, the at least one oxidizable vitamin and anhydrous dicalcium phosphate to form a composition wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

12. A method as claimed in claim 11, wherein the polyvalent metal is selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof.

13. A method as claimed in claim 11 or claim 12, wherein the oxidizable vitamin is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, folic acid and combinations thereof.

14. A method as claimed in any one of claims 11 to 13, further comprising forming the multivitamin and mineral composition into a tablet.

15. A method for reducing oxidation induced spotting in a multivitamin and mineral tablet comprising: combining at least one polyvalent metal selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof, and at least one oxidizable vitamin selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, folic acid and combinations thereof to form a composition, wherein the composition is substantially free of mobile bound water; and forming the composition into tablets.

16. A method as claimed in claim 15, further comprising combining anhydrous dicalcium phosphate with the at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin.

17. A method of nutritional supplementation for a human comprising providing a human an effective amount of a multivitamin and mineral composition comprising at least one polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the at least one polyvalent metal ion and the at least one oxidizable vitamin are combined to form a composition, and wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

2008216234 24 May 2011

18. A multivitamin and mineral supplement comprising in a daily dosage at least one vitamin selected from the group consisting of about 15 to about 600 mg vitamin C and about 20 IU to about 200 IU Vitamin E; at least one polyvalent metal ion selected from the group consisting of about 0 to about 400 mg magnesium, about 0 to about 50 mg zinc, about 0 to about 12 mg manganese, about 0 to about 4 mg copper, about 0 to about 300 mcg chromium and about 0 to about 18 mg iron; and about 100 to about 1500 mg of calcium, wherein at least a portion of the calcium is provided in the form of anhydrous dicalcium phosphate, and wherein the supplement is substantially free of mobile bound water.

10 19. A multivitamin and mineral composition comprising at least 150 mg of elemental calcium per dosage unit, at least one polyvalent metal, and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water.

15 20. A multivitamin and mineral composition as claimed in claim 19, wherein the polyvalent metal is selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof.

20 21. A multivitamin and mineral composition as claimed in claim 19 or 20, wherein the oxidizable vitamin is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, Vitamin K, folic acid and combinations thereof.

22. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 19 to 21, wherein the composition is in a solid dosage form.

25 23. A multivitamin and mineral composition as claimed in any one of claims 19 to 22, wherein at least a portion of the elemental calcium is provided in the form of anhydrous dicalcium phosphate.

2008216234 24 May 2011

24. A method for stabilizing disintegration behavior of multivitamin and mineral tablets over time comprising: combining at least one polyvalent metal selected from the group consisting of iron, magnesium, zinc, selenium, copper, cobalt, manganese, molybdenum, vanadium, nickel, tin, chromium and combinations thereof, and at least one
 5 oxidizable vitamin selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin A precursors, Vitamin B₆, Vitamin D₃, folic Acid and combinations thereof to form a composition, wherein the composition is substantially free of mobile bound water; and forming the composition into tablets.

25. A multivitamin and mineral composition comprising at least one
 10 polyvalent metal and at least one oxidizable vitamin, wherein the composition is substantially free of mobile bound water, and substantially as hereinbefore described with reference to any one of the Examples.

Dated 23 May, 2011
Wyeth

15

Patent Attorneys for the Applicant/Nominated Person
SPRUSON & FERGUSON



TÍTULO DE PATENTE NO. 293486

Titular(es):	WYETH	
Domicilio(s):	Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07940, E.U.A.	
Denominación:	ESTABILIDAD MEJORADA EN SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES.	
Clasificación:	Int.CI.8: A23L1/302; A23L1/304; A61K31/375; A61K33/00; A61K33/26; A61K33/34; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/20	
Inventor(es):	ALAN M. GOLDBERG; STEVEN DILL; WILLIAM MARK; BRUCE SUTTON; AD BY	
SOLICITUD		
Fecha de presentación internacional:		
14 de Febrero de 2008		
PRIORIDAD		
País:	Fecha:	Número:
US	14 de febrero de 2007	11/706,923
Vigencia: Veinte años		
Fecha de Vencimiento: 14 de febrero de 2028		
LA VIGENCIA DE ESTA PATENTE ES IMPRORRÓGABLE Y ESTÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA PARA MANTENER VIGENTES LOS DERECHOS.		

Fecha de expedición: 8 de diciembre de 2011

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIAN R. SALAZAR GARCÍA



MX/2012/22203

2000/8767

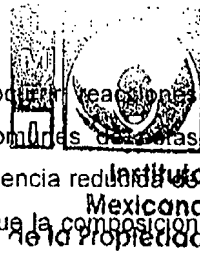
**ESTABILIDAD MEJORADA EN SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES**Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial**CAMPO DE LA INVENCION**

- 5 Esta invención se relaciona con composiciones de suplemento nutricional. Más particularmente esta invención suministra una composición y un método para reducir la degradación de los suplementos de vitaminas y minerales asociados con el oscurecimiento y/o las manchas de los comprimidos de suplemento nutricional multicomponente durante el tiempo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 Se ha establecido que un número de compuestos químicos típicamente referidos como vitaminas y minerales suministran valor significativo para mantener un individuo en estado saludable y/o tratar condiciones médicas específicas aun cuando se suministre en cantidades relativamente pequeñas. El cuerpo humano no puede sintetizar la mayoría de las vitaminas y los minerales que son esenciales para mantener la salud del cuerpo humano. Así, las vitaminas y los minerales se deben obtener de una fuente externa. Las dos fuentes externas más comunes son los alimentos y los suplementos nutricionales.
- 20 Como la mayoría de las personas no comen comidas que suministren consistentemente los requisitos diarios necesarios de las vitaminas y los minerales, los suplementos nutricionales de vitaminas y minerales se han vuelto un método reconocido para cumplir los estándares de médicos y de salud aceptados.
- 25 Las preparaciones de vitaminas y minerales se pueden administrar para tratar condiciones médicas específicas o como suplementos nutricionales generales. Como hay un número de vitaminas y minerales necesarios y las cantidades diarias necesarias son relativamente pequeñas, es conveniente administrar mezclas de vitaminas y minerales en forma de comprimido o cápsula como suplemento general. Las dosis diarias típicas de los suplementos multivitamínicos y de minerales comercialmente disponibles son una o dos tabletas o cápsulas por día. No es usual para tales composiciones incluir docenas o más de nutrientes además de los excipientes necesarios para hacer la forma de dosis.
- 30

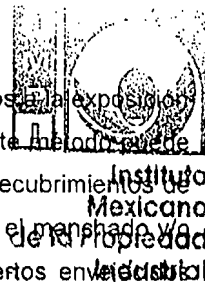


De acuerdo con esto, no es sorprendente que puedan ocurrir reacciones químicas indeseables en estas mezclas de complejo. Las más comunes de estas reacciones son las reacciones de degradación que conducen a una potencia reducida de los nutrientes impactados y también pueden originar la composición que se oscurezca o desarrollar manchas oscuras repugnantes. Las reacciones de oxidación son ejemplo de una forma común de reacciones de degradación. La presencia de agua puede también contribuir a la degradación directa o al facilitar las reacciones tal como las reacciones de oxidación, por ejemplo.

- 10 Tanto el agua como los componentes de vitaminas solubles en grasa tales como el ácido ascórbico (vitamina C) y el alfa tocoferil acetato (vitamina E), por ejemplo, se han encontrado que son susceptibles a la degradación química inducida por la humedad en composiciones de suplemento multi-componente. La oxidación del ácido ascórbico promovida por la interacción del ácido ascórbico con iones de metal polivalentes en una
- 15 composición de suplemento de dieta y facilitada por la presencia de agua, puede originar el oscurecimiento y/o manchado del comprimido y los tiempos de desintegración prolongados que pueden impactar la disponibilidad de los componentes para la utilización en el cuerpo.

- 20 De manera convencional, se ha creído que el agua que contribuye a la degradación es el agua en el ambiente próxima a la composición (por ejemplo agua ambiental) y/o el agua que está libremente asociada con la superficie o las áreas de interfaciales de la composición. Por ejemplo, el producto de suplemento nutricional comercialmente disponible, One-A-Day® Active, incluye una declaración de
- 25 almacenamiento que especifica, "si ingresa accesos de humedad en la botella, el hierro puede originar mancha del comprimido".

- De acuerdo con esto, se han empleado desecantes para mejorar la estabilidad. Sin embargo, existen varios problemas con los desecantes: primero, los desecantes se
- 30 pueden remover físicamente de un paquete por el consumidor negando el efecto benéfico. Segundo, el desecante puede perder eficacia durante el tiempo y/o tiene limitaciones en su capacidad de remover el agua ligada. Tercero, los desecantes agregan costo al producto final.



También se ha utilizado limitar los contenidos de los comprimidos a la exposición al agua ambiental al emplear recubrimiento del comprimido. Aunque éste método puede enmascarar problemas desde los puntos de vista del consumidor, los recubrimientos de película polimérica utilizados hasta la fecha no reduce apreciablemente el manchado y los problemas de oscurecimiento. El examen de comprimidos recubiertos envueltos revela a menudo manchado u oscurecimiento del núcleo bajo el recubrimiento.

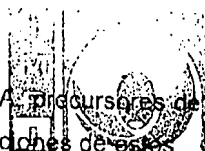
Shah et al, in "A Study of the Chemical and Physical Stability of Ascorbic Acid, Folic Acid, and Thiamine Hydrochloride Tablets Formulated With Emcompress Standard®" reportaron que Emcompress Standard® (granulación de dihidrato de fosfato de dicalcio directamente compresible) indujo degradación química de ácido ascórbico y degradación física (con relación a los tiempos de desintegración) en ácido ascórbico y tabletas de clorhidrato de tiamina (Shah, D.H. & Aramblo, A., 1975, *Drug Devel. & Ind. Pharm.*, 1, 459-505) La referencia atribuyo estas inestabilidades a la humedad asociada con el agua ambiental o el agua que se asocia libremente con la superficie o las áreas interfaciales de la composición.

De acuerdo con esto como las reacciones de degradación promovidas conducen a un perdida de potencia y/o una decoloración y/o al decoloramiento no atractivo de los suplementos nutricionales multicomponentes que contiene iones de mineral y vitaminas oxidables, una composición y/o los métodos son necesarios para reducir la humedad como la degradación promovida por la humedad en suplementos nutricionales multicomponentes.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende una composición de multivitamina y mineral que comprende por lo menos un metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable, en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada. En una modalidad de ejemplo el por lo menos un metal polivalente se selecciona del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo y combinaciones de éstos. En una modalidad de ejemplo la vitamina oxidable se

selecciona del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido Fólico y combinaciones de éstos.



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

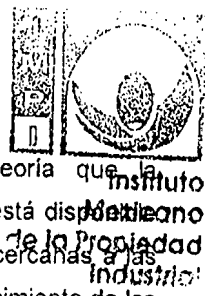
En una modalidad preferida, la composición comprende además fosfato de dicalcio anhidro. En otra modalidad preferida, la composición está en una forma de comprimido.

Se suministra un método para preparar una composición de multivitamina y mineral de la invención. El método comprende suministrar por lo menos una vitamina oxidable, por lo menos un ión de metal polivalente y un fosfato de dicalcio anhidro; y combinar por lo menos un ión mineral polivalente, la por lo menos una vitamina oxidable y fosfato de dicalcio anhidro para formar una composición, en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada.

Se suministra un método para reducir el manchado inducido por oxidación en una tableta de suplemento de composición de multivitamina y mineral. El método comprende combinar por lo menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo y combinaciones de éstos, y por lo menos una vitamina oxidable selecciona del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de éstas para formar una composición en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada.

25 DESCRIPCION DETALLA DE LA INVENCION

La invención suministra una composición de suplemento nutricional que comprende por lo menos un metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable con resistencia sustancialmente mejorada a las reacciones que conducen al oscurecimiento y/o manchado y las reacciones que puedan reducir la potencia de las vitaminas oxidables. La invención también incluye método para hacer tal composición y métodos para prevenir y reducir la oxidación, mejorando la estabilidad de las vitaminas oxidables inestabilizando el tiempo de desintegración de una composición de suplemento nutricional multivitamina y mineral.



Los inventores creen sin desear estar soportados por la teoría que la minimización del agua ligada que tradicionalmente se considera que no está disponible para participación en las reacciones químicas a condiciones ambiente o cercanas a las ambiente es importante para la minimización del manchado y/o del oscurecimiento de las composiciones de multivitamina y mineral que comprende iones de metal polivalente y una vitamina oxidable.

En una modalidad preferida, la composición comprende vitamina C y un ión de metal polivalente y fosfato de dicalcio anhidro en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada. La invención está dirigida a resolver un problema en tabletas multivitamina y minerales comerciales convencionales que al observador parecen ser secas y que son preparadas de vitaminas bien caracterizadas, minerales y sustancias relacionadas.

Además de la estabilidad química mejorada, la composición de la invención típicamente a mejorado la consistencia de los tiempos de desintegración del comprimido durante el tiempo y es resistente al oscurecimiento y/o manchado del comprimido durante las franjas de tiempo consistentes con la vida de estante del producto comercial.

Los cationes de metal polivalentes se cree que sirven como catalizadores para la oxidación de vitaminas y el proceso parece ser facilitado por la presencia de agua. Tradicionalmente, el agua ambiental o la superficie libremente asociada o el agua intersticial se cree que es una fuente de agua que facilita la oxidación de las vitaminas en la presencia de iones de metal polivalente. Una observación soportada por el hecho de que la oxidación de la vitamina se acelera al incrementar la humedad y en una menor proporción al incrementar la temperatura. Sin embargo, aunque ésta fuente de agua puede ser un factor, el manchado también puede ocurrir cuando éstas fuentes suministran cantidades despreciables de agua.

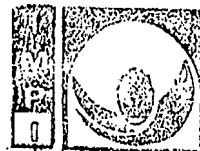
Ciertamente, evitando que los comprimidos de suplemento multivitaminico y mineral que tengan una pluralidad de vitaminas y minerales se han expuestas a la humedad ayudara a mantener tanto la estabilidad química como la física, pero es frecuentemente insuficiente evitar el manchado durante la vida de estante comercial de

REIVINDICACIONES



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

1. Una composición multivitamínica y mineral que comprende por lo menos un metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable, en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada.
2. Una composición multivitamínica y mineral de la reivindicación 1, en donde el metal polivalente se selecciona del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstas.
3. Una composición multivitamínica y mineral de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la vitamina oxidable se selecciona del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de éstas.
4. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una sal de calcio.
5. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende fosfato de dicalcio anhidro.
6. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un carotenoide.
7. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende por lo menos una de vitamina C y vitamina E.
8. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 7, que comprende vitamina C.



9. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende un metal polivalente seleccionado de hierro y cobre.
10. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición está en forma de dosis sólida.
11. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 10, en donde la forma de dosis sólida se selecciona del grupo que consiste de comprimidos, comprimidos, cápsulas, formas de dosis masticables, polvos, bolsas y combinaciones de éstos.
12. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 11, en donde la forma de dosis sólida es una tableta.
13. Un método para preparar una composición multivitamínica y mineral que comprende: suministrar por lo menos una vitamina oxidable, por lo menos un ión de metal polivalente y fosfato de dicalcio anhidro; y combinar por lo menos un ión mineral polivalente, la por lo menos una vitamina oxidable y fosfato de dicalcio anhidro para formar una composición en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada.
14. Un método como se reivindicó en la reivindicación 13, en donde el metal polivalente se selecciona del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos.
15. Un método como se reivindicó en la reivindicación 13 o reivindicación 14, en donde la vitamina oxidable se selecciona del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de éstos.

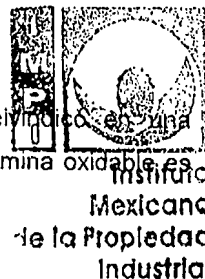


16. Un método como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 15, que comprende además conformar la composición multivitamínica y mineral en una tableta.
17. Un método como se reivindicó en la reivindicación 16, en donde el comprimido se forma mediante un método de compresión directa
18. Un método para reducir el manchado inducido por oxidación en una tableta multivitamínica y mineral que comprende: combinar por lo menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos, y por lo menos una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de éstos para formar una composición en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada; y conformar la composición en tabletas.
19. Un método como se reivindicó en la reivindicación 18, que comprende además combinar fosfato de dicalcio anhidro con por lo menos un metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable.
20. Un método de suplemento nutricional para un humano que comprende suministrar al humano una cantidad efectiva de una composición multivitamínica y mineral que comprende por lo menos un metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable, en donde por lo menos un ión de metal polivalente y por lo menos una vitamina oxidable se combinan para formar una composición, en donde la composición está sustancialmente libre de agua ligada móvil.
21. Un suplemento multivitamínico y mineral que comprende en una dosis diaria por lo menos una vitamina seleccionada del grupo que consiste de aproximadamente 15 a aproximadamente 600 mg de vitamina C y por lo menos una aproximada de 20 IU a aproximadamente 200 IU de vitamina E;



por lo menos un ión de metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 0 a aproximadamente 400 mg de magnesio, aproximadamente 0 a aproximadamente 50 mg de zinc, aproximadamente 0 a aproximadamente 12 mg de manganeso, aproximadamente 0 a aproximadamente 4 mg de cobre, aproximadamente 0 a aproximadamente 300 mcg de cromo y aproximadamente 0 a aproximadamente 18 mg de hierro; y aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 mg de calcio, En donde por lo menos una porción del calcio se suministra en la forma de fosfato de dicalcio anhidro, y en donde el suplemento está sustancialmente libre de agua móvil ligada.

22. Un suplemento multivitamínico y mineral como se reivindicó en la reivindicación 21, en una forma de dosis de comprimido.
23. Un suplemento multivitamínico y mineral como se reivindicó en la reivindicación 22, en donde el comprimido se forma mediante compresión directa.
24. Una composición multivitamínica y mineral que comprende por lo menos 150 mg de calcio elemental por unidad de dosis, por lo menos un metal polivalente, y por lo menos una vitamina oxidable, en donde la composición está sustancialmente libre de agua móvil ligada.
25. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 24, en donde el metal polivalente se selecciona del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos.
26. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 24 o 25, en donde la vitamina oxidable se selecciona del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de éstos.



27. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde la vitamina oxidable es vitamina C.
28. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde la composición es una forma de dosis sólida.
29. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 28, en donde la forma de dosis sólida se selecciona del grupo que consiste de comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, formas de dosis masticables, polvos, sacos y combinaciones de éstos.
30. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en la reivindicación 29, en donde la forma de dosis sólida es una tableta.
31. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el calcio elemental se suministra en la forma de fosfato de dicalcio anhidro.
32. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde una primera porción del calcio elemental se suministra en la forma de fosfato de dicalcio anhidro.
33. Un método para estabilizar el comportamiento de desintegración de comprimidos multivitamínicos y minerales durante el tiempo que comprende: combinar por lo menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste de hierro, magnesio, zinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de éstos, y por lo menos una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste de vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de éstos para formar una composición, en donde la composición está sustancialmente libre de agua ligada móvil; y formar las composiciones en tabletas.