



**MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS**  
**IP LAWYERS**

**BOGOTA - COLOMBIA**

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 29 de mayo de 2018

Señores  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
Ciudad

**REFERENCIA:** Expediente No. 16 – 145.520

**TÍTULO:** “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FUMARATO DE DIMETILO”

**SOLICITANTE:** ALMIRALL, S.A.

**TRÁMITE:** Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 499 del 17 de enero de 2018.

**JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, en mi condición de apoderado de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 499 del 17 de enero de 2018.

**1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.**  
**REIVINDICACIONES (ART 30 D 486)**

El Examinador objeto la reivindicación 1 porque no es clara ni concisa, ya que no especifica la cantidad de activo y de excipientes que se encuentran dentro de la composición, llegando incluso a proteger cantidades que no se encuentran reveladas en la descripción. Igualmente, los términos “sacáridos”, “disacáridos” y “alcoholes de azúcares” no delimitan de forma adecuada el alcance de la invención.

Visite nuestra página web: [www.mdelaw.com](http://www.mdelaw.com)



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

**R/:** Nuestro poderdante presenta un **Nuevo Capítulo Reivindicatorio**, el cual está basado en el juego de reivindicaciones presentado en junio de 2016 y comprende **catorce (14) Nuevas Reivindicaciones**.

La **Reivindicación 1** se ha **modificado especificando que la composición es gastrorresistente**. Por otro lado, se ha **eliminado** la expresión ***“donde el fumarato de dimetilo no está recubierto con una cubierta gastrorresistente”***.

La **única modificación** se ha llevado a cabo en la **Reivindicación 1** con el fin de **diferenciar mejor la presente invención** del estado de la técnica más cercano, el documento **D1**.

### **Claridad**

El Examinador sostiene que la composición de la Reivindicación 1 no es clara ya que no especifica la cantidad de principio activo y de excipientes. Por otro lado, también objeta que los términos ***“monosacáridos”, “disacáridos” y “alcoholes de azúcares”*** no delimitan de forma adecuada el alcance de la invención.

En relación al tema de las cantidades de principio activo y excipiente, el solicitante **no está de acuerdo** con el Examinador en que la **ausencia de las mismas suponga una falta de claridad de la reivindicación**. El hecho de que no se especifiquen las cantidades no afecta en absoluto a la comprensión y determinación del ámbito de la reivindicación y, por tanto, en ningún caso puede tratarse de un problema de claridad.

Respecto de los términos ***“monosacáridos”, “disacáridos” y “alcoholes de azúcares”*** no estamos de acuerdo en que no delimiten de forma adecuada la



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

**invención.** Hay que tener en cuenta que la interpretación de un documento de patente debe llevarla a cabo un experto en la materia, en este caso un experto en formulación farmacéutica. Los términos **“monosacáridos”, “disacáridos” y “alcoholes de azúcares”** al referirse a **excipientes farmacéuticos tienen un sentido claro e inequívoco para un experto en formulación farmacéutica**, ya que por otro lado los componentes dentro de estos grupos de uso en farmacia son perfectamente conocidos y se refieren a un número limitado y reducido de compuestos.

## 2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

### Novedad (Art 16 D486)

El Examinador objeto la **novedad** de las Reivindicaciones 1 - 10 con los documentos **D1 (WO2006037342)** y documento **D2 (WO2007042034)** porque:

*“Comparando elemento por elemento, las características esenciales de las composiciones reclamadas ya fueron reveladas en los documentos D1 y D2, por lo que no se pueden considerar novedosas”.*

*“Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan características técnicas adicionales a aquéllas de la composición de la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar novedosas”.*

**R/:** Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de **falta de novedad** de la solicitud, que No está de acuerdo con el análisis del Examinador, por las siguientes razones:

El documento **D1 solo describe una realización concreta de una composición con los componentes definidos en la reivindicación 1.** Esta realización viene descrita en el ejemplo 2 del documento **D1**. Esta

Visite nuestra página web: [www.mdelaw.com](http://www.mdelaw.com)



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

**composición se diferencia de la de la presente invención en que no es gastrorresistente. Para demostrarlo aportamos un ejemplo comparativo donde se ha comparado un comprimido preparado con la composición de la invención frente a un comprimido preparado de acuerdo el ejemplo 2 del documento D1.**

Como se puede observar en el **Anexo adjunto**, los **comprimidos con la composición de la presente invención no se disuelven a un pH 1** (pH del estómago) **en 120 minutos y solo empiezan a disolverse después de 15 minutos a pH 6.8** (minuto 135 del test) **y se disuelve por completo a los 160 minutos.**

Por el contrario, los comprimidos de acuerdo con el ejemplo 2 del documento **D1** empiezan a disolverse a los 5 minutos en medio ácido y se disuelven por completo bastante antes de los 120 minutos del tiempo a pH 1.

En definitiva, este ejemplo demuestra que la **composición de la invención es gastrorresistente** mientras que la del ejemplo 2 del documento **D1** no lo es.

Por tanto, dado que la composición descrita en el ejemplo 2 del documento **D1 no es gastrorresistente, la composición de la Reivindicación 1 es NUEVA** frente al documento **D1**.

Con relación al documento **D2**, este documento **no describe ninguna composición concreta como la definida en la Reivindicación 1**. Para justificar la falta de novedad frente al documento **D2** el Examinador hace



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

referencia a la página 22 de este documento. En esta página, en el apartado “tablets” hace una descripción general sobre diferentes excipientes posibles que pueden usarse para preparar comprimidos y entre otros menciona algunos de los definidos en la **Reivindicación 1**, como la celulosa microcristalina, la croscarmelosa, disacáridos como la lactosa y alcoholes de azúcar como el manitol o el sorbitol. Sin embargo, **este pasaje no describe ninguna composición concreta que anticipe el objeto de la Reivindicación 1**. De hecho, la definición de una composición como la reivindicada a partir de este pasaje del documento **D2** implicaría la selección de los componentes a partir de una lista, por lo que creemos que queda claro que este pasaje del documento **D2 no anticipa el objeto de la Reivindicación 1**.

**Las Reivindicaciones 2 - 14 son NOVEDOSAS en virtud de su dependencia de la Reivindicación 1.**

#### **Nivel Inventivo (Art 18 D486)**

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 11 - 14 con los documentos **D1 (WO2006037342)** y documento **D2 (WO2007042034)** porque:

*“El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga tabletas que comprenden fumarato de dimetilo, diluyentes, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio (pág. 35, ej. 2 y reiv. 14)”.*

*“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el procedimiento del documento D1 consiste en la presencia específica de rangos determinados de celulosa microcristalina y del activo”.*

*“Sin embargo, la anterioridad D2 ya contemplaba la presencia de 1-60% de celulosa microcristalina en composiciones orales de fumarato de dimetilo (pág. 22). De igual forma, la anterioridad D1 contemplaba la posibilidad de incluir 1-60% de celulosa*



**MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS**  
**IP LAWYERS**

**BOGOTA - COLOMBIA**

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

*microcristalina y 10-90% en peso del fumarato de dimetilo en sus posibles composiciones”.*

*“En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia en búsqueda de solucionar el problema técnico objetivo, escogería los rangos de celulosa microcristalina y de activo de las anterioridades D2 o D1 para integrarla a las composiciones de D1 y así llegar a la materia reclamada de manera obvia. Finalmente, la solicitante no compara su invención contra aquélla que se revela en la anterioridad D1 para evidenciar la presencia de un efecto mejorado o sorprendente”.*

*“Puesto que las reivindicaciones dependientes 12 a 14 no mencionan características técnicas adicionales a aquéllas de la composición de la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar Inventivas”.*

**R/:** Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de **falta de nivel inventivo** de la solicitud, lo siguiente:

Con respecto al nivel inventivo el Examinador sostiene que el objeto de la invención carece de nivel inventivo a la luz del documento **D1** en combinación con el documento **D2**.

En particular, el Examinador señala que el documento **D1** es el documento más cercano ya que describe tabletas que comprenden fumarato de dimetilo diluyentes, celulosa micorcristalina y croscarmelosa de sodio. Hace referencia en particular al ejemplo 2 de este documento.

Asimismo, el Examinador señala que la diferencia entre la invención reivindicada y la descrita en el documento **D1** radica en la cantidad del principio activo y de la celulosa microcristalina, pero, sin embargo, no se puede apreciar diferencia en el efecto entre ambas composiciones.

En base a esto el Examinador concluye que el problema técnico es proporcionar composiciones de fumarato de dimetilo alternativas a las del

Visite nuestra página web: [www.mdelaw.com](http://www.mdelaw.com)



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

documento **D1** y que un experto en la materia hubiera llegado a la solución combinando lo descrito en el documento **D1** con algunos datos descritos en el documento **D2**.

El solicitante está de acuerdo con el Examinador que el documento **D1** es el documento más cercano y en particular **la composición descrita en el ejemplo 2 es la composición que más se acerca a la definida en la Reivindicación 1 de la presente invención**. Por ello con el fin de demostrar, al contrario de lo que sostiene el Examinador, que las **diferencias entre la composición reivindicada** y la descrita en el documento **D1** si tienen de hecho un efecto sobre el modo en que actúan ambas composiciones, aportamos unos ejemplos comparativos donde se evalúa la gastrorresistencia de una composición como la de la presente invención (Skilarence®) frente a una composición preparada de acuerdo con el ejemplo 2 del documento **D1**.

Como se puede observar en el **Anexo adjunto**, los **comprimidos con la composición de la presente invención no se disuelven a un pH 1** (pH del estómago) **en 120 minutos y solo empiezan a disolverse después de 15 minutos a pH 6.8** (minuto 135 del test) **y se disuelve por completo a los 160 minutos**.

Por el contrario, los comprimidos de acuerdo con el ejemplo 2 del documento **D1** empiezan a disolverse a los 5 minutos en medio ácido y se disuelven por completo bastante antes de los 120 minutos del tiempo a pH 1.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS  
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPi – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

En definitiva, este **ejemplo demuestra que la composición reivindicada es gastrorresistente** mientras que la del ejemplo 2 del documento **D1** no lo es.

Por tanto, en **vista de estos ensayos comparativos el problema técnico de la presente invención es como obtener composiciones de dimetil fumarato gastrorresistentes y con un perfil de disolución similar al de Fumaderm®** (ver página 5 líneas 10-21).

Un experto en la materia a la luz del documento **D1** por si solo o en combinación con el documento **D2 no se vería motivado a la solución de la presente invención** ya que tanto el documento **D1** como el documento **D2** están dirigidos a buscar composiciones de esteres de fumarato de liberación controlada frente al perfil de liberación de Fumaderm®. En otras palabras, un experto en la materia que pretendiera desarrollar composiciones gastrorresistentes y con un perfil de liberación similar al de Fumaderm®, no buscaría inspiración en documentos que precisamente están dirigidos al desarrollo de composiciones que buscan un perfil de liberación diferente al de Fumaderm®.

En definitiva, la **nueva Reivindicación 1** posee **NIVEL INVENTIVO**, así mismo, las **Reivindicaciones 2 a 14** también poseen **nivel inventivo** en virtud de su dependencia de la **Reivindicación 1**.



**MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS**  
**IP LAWYERS**

**BOGOTA - COLOMBIA**

AK. 24 No. 37 31 Of. 202  
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –  
2444938 - Fax (571) 2442496  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)  
MIEMBROS  
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI  
AAAPI – ABPI – ABAPI

Por lo expresado anteriormente, la **Composición farmacéutica que comprende fumarato de dimetilo, tal como se describe en la presente solicitud de patente de invención** de nuestro poderdante, **no están comprendidas en el estado de la técnica o anticipados**, ni se encuentran definidas ni mucho menos divulgados en los documentos **D1y D2** citados por el Examinador. Por lo tanto, la invención es **NOVEDOSA**, tiene **NIVEL INVENTIVO y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 499 del 17 de enero de 2018.

Por lo anteriormente mencionado, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FUMARATO DE DIMETILO”** a nombre de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**, para las Nuevas Reivindicaciones 1 a 14 inclusive.

Atentamente,

**JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**  
C.C. No. 19.270.955 Bogotá  
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexo:  
Nuevas Reivindicaciones (14) en dos folios  
Anexo Dissolution profiles en tres folios.

## **NUEVAS REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica gastrorresistente que comprende (a) fumarato de dimetilo, (b) un diluyente seleccionado de monosacáridos, disacáridos, almidón y derivados de almidón, sales inorgánicas de calcio y magnesio, alcoholes de azúcares, y mezclas de ellos, (c) celulosa microcristalina y (d) croscarmelosa sódica.
2. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 1, donde el diluyente (b) se selecciona de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, almidón, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomalta, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, y mezclas de ellos.
3. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, donde el diluyente (b) se selecciona de fructosa, lactosa, fosfato dibásico de calcio, manitol, y mezclas de ellos.
4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, que comprende (a) fumarato de dimetilo, (b) lactosa, (c) celulosa microcristalina y (d) croscarmelosa sódica.
5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que además comprende (e) al menos un agente deslizante.
6. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, donde el agente deslizante (e) se selecciona de fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa en polvo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, talco, sílice coloidal, sílice anhidra coloidal y mezclas de ellos.
7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que además comprende (f) al menos un agente lubricante.
8. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 7, donde el lubricante (f) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, aceite mineral ligero,

aceites vegetales hidrogenados, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ácido esteárico, estearato de zinc, y mezclas de ellos.

9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde la razón en peso (c) celulosa microcristalina a (b) diluyente está en el intervalo de 2:5 a 5:2.
10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en forma de un comprimido gastrorresistente (con cubierta entérica).
11. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 10, que comprende, en base al peso total del comprimido antes del revestimiento:
  - (a) 20-30 % en peso de fumarato de dimetilo;
  - (b) 25-35 % en peso de un diluyente seleccionado de lactosa, D-glucosa (dextrosa), sacarosa, fructosa, galactosa, almidón, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, isomalta, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, y mezclas de ellos;
  - (c) 35-45 % en peso de celulosa microcristalina;
  - (d) 1-10 % en peso de croscarmelosa sódica.
12. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 11, que además comprende (e) al menos un agente deslizante.
13. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 11 o la Reivindicación 12 que además comprende (f) al menos un agente lubricante.
14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, que comprende, en base al peso total del comprimido antes del revestimiento:
  - (a) 25 % en peso de fumarato de dimetilo;
  - (b) 30 % en peso de lactosa;
  - (c) 40 % en peso de celulosa microcristalina;
  - (d) 4 % en peso de croscarmelosa sódica;
  - (e) 0.5 % en peso de al menos un agente deslizante;
  - (f) 0,5 % en peso de al menos un agente lubricante.

## Comparison of the dissolution profiles of Skilarence® and of example 2 of WO 2006/037342

Skilarence® is a gastro-resistant pharmaceutical composition of dimethyl fumarate (DMF) which was authorized in the European Union for use in the treatment of psoriasis in June 2017. As shown in the Summary of Product Characteristics hereto attached, Skilarence® is available in two strengths, 30 mg and 120 mg, and its pharmaceutical composition is encompassed by the claims of 15/103,465

The dissolution profile of a commercial batch of Skilarence® 120 mg was compared with the one of compositions manufactured as described in example 2 of Nilsson's WO 2006/037342 and comprising also 120 mg of DMF.

### 1. Manufacture of the compositions of Nilsson's example 2

A 1500 g batch of a powder mixture was prepared as described in example 2 of Nilsson's using proportional amounts of all the ingredients, as shown in the table below.

Half of the resulting blend was compressed to tablets having a diameter of 11 mm and another half to tablets having a diameter of 9 mm. The height of the tablets was adjusted in order to ensure that the weight of each tablet was 304.515 mg. The amount of dimethyl fumarate per tablet was thus 120 mg in all cases, as shown in the table.

|                               | Nilsson, example 2 |       | Batch  | tablet  |
|-------------------------------|--------------------|-------|--------|---------|
|                               | (g)                | (%)   | (g)    | (mg)    |
| Dimethyl Fumarate             | 200                | 39.41 | 591.1  | 120     |
| Microcrystalline cellulose    | 150                | 29.56 | 443.33 | 90      |
| Lactose                       | 130                | 25.61 | 384.22 | 78      |
| Sodium carboxymethylcellulose | 10                 | 1.97  | 29.56  | 6       |
| Starch                        | 0.025              | 0.005 | 0.07   | 0.015   |
| Magnesium stearate            | 10                 | 1.97  | 29.56  | 6       |
| Amorphous silica              | 7.5                | 1.48  | 22.17  | 4.5     |
|                               |                    |       |        |         |
| Total                         | 507.525            | 100   | 1500   | 304.515 |

As described in example 2 all tablets were then coated following the procedure of example 4.

The resulting tablets had a coarse aspect with an irregular surface:



9 mm tablets



11 mm tablets

## 2. Dissolution test

The dissolution test was carried out following the requirements of chapter 711 of the United States Pharmacopeia for testing gastro-resistant tablets (see annex). More specifically the test is the one described in chapter 711 as “method B” for delayed-release dosage forms and was carried out using “apparatus 2”.

In summary, the test mimics the pH conditions that the compositions would suffer in the gastrointestinal tract, i.e. they are put in a 0.1 N solution of HCl (pH 1, as in the stomach) for 120 minutes and then in a solution at pH 6.8 (as in the intestines) for the rest of the test until complete dissolution. The concentration of active compound present in the medium is measured every 10 minutes during the first 120 minutes and every 5 minutes for the rest of the test. A gastro-resistant formulation should remain completely undissolved until it is put at a pH of 6.8.

Figure 1 shows the dissolution profiles of Skilarence® 120 mg and of the 9 mm tablets and 11 mm tablets manufactured according to example 2 of Nilsson and containing also 120 mg of DMF. The curves represent the mean values +/- standard deviation of the percentage of DMF which is dissolved in the medium at each time point. The number of tablets tested were 12 in the case of Skilarence® 120 and 6 in the other two cases.

The figure shows that the Skilarence® 120 tablets remained completely undissolved at pH 1 for 120 minutes and started to dissolve only after 15 minutes at pH 6.8 (minute 135 of the test). They were clearly completely dissolved at minute 160.

Contrary to this, the tablets of example 2 of Nilsson started to dissolve after just 5 minutes in the acid medium and were completely dissolved well before the end of the 120 minutes period at pH 1.

These results demonstrate that, whereas the compositions of 15/103,465 are clearly gastro-resistant, the ones of example 2 of Nilsson are not.

Figure 1

