

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0002399

Solicitud de patente de invención titulada: “COMPOSICIONES ORALES QUE COMPRENDEN UN AGENTE BIOACTIVO DISPERSADO EN GOTAS DE ACEITE INCRUSTADAS EN UN POLÍMERO ENTÉRICO Y RECUBIERTAS POR UN POLÍMERO MUCOADHESIVO COMO TRIPOLIFOSFATO”

Solicitantes: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2017/200012

RESPUESTA AL OFICIO No. 1619, NOTIFICADO EL 19 DE FEBRERO DE 2019
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 31 de diciembre de 2018. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 se definen las cantidades de agente bioactivo, polímero mucoadhesivo, aceite y polímero de recubrimiento entérico del peso de las partículas que tienen soporte en las páginas 5, 7 y 8 del Capítulo Descriptivo, respectivamente;

- en la Reivindicación 6 se adiciona la expresión “*en donde la emulsión del paso b) comprende una proporción de agua a aceite de 1:1,1 a 1:5*” que tiene soporte en la página 8 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio y Capítulo Descriptivo:

- la Reivindicación 1 carece de concisión puesto que no contiene la cantidad de los componentes activos ni de los posibles auxiliares que son parte de la composición reclamada. La Examinadora sugiere limitar el alcance de la reivindicación a una razonable generalización que presente un adecuado soporte en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 6 carece de concisión debido a que no incluyen las condiciones a las que se realiza el método tales como: otros reactivos necesarios y específicos en el método, tiempo de las reacciones, temperaturas, agitación, etc., que diferencien el método reclamado.
- el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad puesto que no se definen los componentes específicos y sus proporciones en la composición que logran la microencapsulación del ingrediente farmacéuticamente activo;
- el Capítulo Descriptivo presenta un error en el Ejemplo 1a ya que describe el término “5% de CaCU” pero en el Ejemplo 1a de la WO2015/084594 se describe el término “5% CaCl₂”. La Examinadora sugiere realizar la corrección correspondiente.

b- i) En cuanto a las objeciones de la Reivindicación 1, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde en la Reivindicación 1 se definen las cantidades de cada uno de los ingredientes que componen la composición reclamada. Particularmente, el agente bioactivo de la presente invención se encuentra presente en una cantidad de 0,1 a 40% del peso de las partículas, el polímero mucoadhesivo está presente en una cantidad de 10 a 50 % del peso de las partículas, el aceite está presente en una cantidad de 10 a 40% del peso de las

partículas, el polímero de recubrimiento entérico está presente en una cantidad de 10 a 70% del peso de las partículas. Por lo tanto, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que la composición reclamada por la presente invención se encuentra adecuadamente definida y además es clara y concisa puesto que se está definiendo cada uno de los ingredientes que componen la composición y además se menciona la cantidad de los mismos en las partículas. Por todo lo anterior considero superadas completamente las objeciones al respecto.

ii) En cuanto a las objeciones de la Reivindicación 6, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde en la Reivindicación 6 se adiciona la expresión “*en donde la emulsión del paso b) comprende una proporción de agua a aceite de 1:1,1 a 1:5*”. Adicionalmente, me permito señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante la Guía de la SIC) señala en la Sección 2.6.3.2 que las reivindicaciones de procedimiento son las que se refieren a actividades ordenadas por una serie de pasos de manera determinada.¹ En el presente caso, la Reivindicación 6 se encuentra adecuadamente definida por sus características esenciales debido a que ésta reclama un método para preparar la composición, el cual comprende una secuencia específica de 4 pasos, en donde además se adiciona la proporción específica de agua a aceite. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede perfectamente reproducir la materia reclamada basándose en sus conocimientos en el campo de la técnica y en la información que se describe en el Capítulo Descriptivo que brinda soporte y suficiencia a la materia reclamada. Por todo lo anterior considero superada la objeción al respecto.

iii) En cuanto a las objeciones del Capítulo Descriptivo, me permito llamar la atención sobre las modificaciones en la página 10, en donde se enmiendan los errores tipográficos como lo sugiere amablemente la Examinadora, para lo cual adjunto al presente memorial la hoja sustituta de dicha página, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por la Examinadora en su examen de fondo con respecto a falta de claridad, concisión y patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio y Descriptivo quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido

¹ Superintendencia de Industria y Comercio (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.6.3.2.

en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC.

3. a- i) La Examinadora señala que la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz de las patentes WO2005/115341 (D1) y WO2011/152783 (D2).

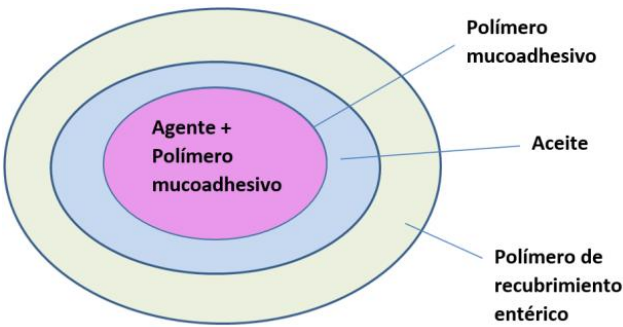
Particularmente, la Examinadora señala que D1 divulga una composición que contiene partículas de un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo, dispersas en gotas de aceite y las gotas de aceite están recubiertas con un polímero de recubrimiento entérico, los cuales divulgan las características esenciales de los compuestos reclamados por la presente invención, por lo que la Reivindicación 1 carece de novedad según lo divulgado en D1.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D2 divulga una composición que contiene partículas de una gente bioactivo y un polímero mucoadhesivo, dispersas en gotas de aceite y las gotas de aceite están recubiertas con un polímero de recubrimiento entérico, los cuales divulgan las características esenciales de los compuestos reclamados por la presente invención, por lo que la Reivindicación 1 carece de novedad según lo divulgado en D2.

ii) Respecto a mis argumentos del primer examen, la Examinadora señala que tal como se reclama la materia de la presente invención carece de novedad a la luz de D1 y D2 puesto que en las reivindicaciones no se definen las características esenciales de la composición como sus componentes y proporciones específicas.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se definen las cantidades de agente bioactivo, polímero mucoadhesivo, aceite y polímero de recubrimiento en la Reivindicación 1.

ii) Ahora bien, respecto a la objeción de novedad, me permito señalar que las composiciones de la invención comprende una configuración de tres capas, que comprende un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo, en donde el agente bioactivo se dispersa en un aceite. Dichas gotas de aceite están a su vez incrustadas o recubiertas por una matriz que comprende un polímero de recubrimiento entérico, como se muestra a continuación:



Aunque D1 divulga polímeros y aceites similares a los reclamados en la presente invención, las composiciones divulgadas por este documento difieren estructuralmente de las reclamadas. Particularmente, D1 divulga dos tipos de partículas, micropartículas o microperlas, en donde las micropartículas comprende una matriz polimérica con una mezcla suspendida de una composición para ser administrada y un lípido, en donde la composición y el lípido se pueden mezclar de alguna manera (párrafo 32 de D1), mientras la segunda partícula comprende una mezcla de composición, lípidos y una matriz polimérica, todos ellos cubiertos por un recubrimiento de polímero, como se muestra a continuación:

Micropartícula de D1	El diagrama muestra una micropartícula de D1 con una matriz polimérica (área azul) que contiene una mezcla de composición y lípido (pequeños círculos naranjas). No hay una capa exterior de recubrimiento.
Microperla de D1	El diagrama muestra una microperla de D1 con una estructura similar a la micropartícula, pero con una capa exterior de polímero indigestible (área verde) que cubre la matriz polimérica y la mezcla de composición y lípido.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que las composiciones reclamadas en la presente invención no se encuentran divulgadas por D1 debido a sus diferencias estructurales, en donde la microperla D1 es la configuración estructural con mayor similitud a la composición reclamada puesto que comprende tres capas, sin embargo, dichas capas no comprenden los mismos ingredientes. Particularmente, la primera capa divulgada por D1 está compuesta por la composición y la

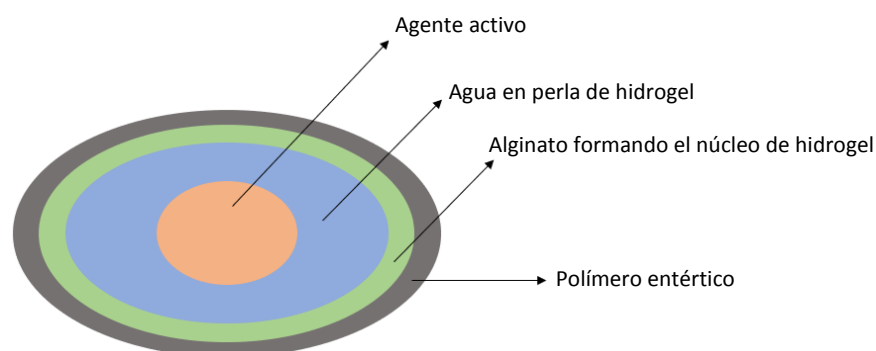
mezcla del lípido, mientras que la presente invención reclama un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo. Ahora bien, la segunda capa divulgada por D1 comprende un polímero indigestible, mientras que la invención reclama en la segunda capa aceite. Por último, en la tercera capa D1 divulga un recubrimiento soluble, mientras que las partículas de la presente invención están recubiertas por un polímero de recubrimiento entérico.

Adicionalmente, la Reivindicación 1 define de forma concreta que el polímero de recubrimiento entérico es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poli(meta) acrilatos, alginato, pectinas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa. En particular, dichos polímeros específicos no están indicados para ser el recubrimiento soluble en D1, en donde tal y como se señala los Ejemplos de recubrimientos disolubles son recubrimientos hechos de materiales tales como amilopectina, almidón de maíz ceroso, almidón soluble, gluten, caseína, albúmina, harina de pescado, hidrolizado de harina de pescado, harina de krill, harina de camarón, harina de soya, harina de trigo, harina de semilla de algodón y harina de arveja. Muchos otros recubrimientos son conocidos en la técnica. Se pueden usar recubrimientos que pueden ser digeridos por el animal al que se administra la partícula, pero no es necesario que el recubrimiento sea digestible o que tenga algún valor nutritivo para el animal.

Además, vale la pena resaltar que el ejemplo 23 de D1 usa tanto quitosano como CMC, en donde en la Reivindicación 1 de D1 se define como polímero de recubrimiento entérico. Sin embargo, en el ejemplo 23 del mismo documento, tanto el quitosano como el CMC se encuentran presentes en la misma fase acuosa de la emulsión de aceite en agua y, por lo tanto, el CMC no forma una capa o recubrimiento sobre las gotas de aceite como lo señalan las reivindicaciones. Además, la emulsión en D1 es una emulsión de aceite en agua y, por lo tanto, el quitosano no se dispersa en aceite, por el contrario, el aceite se dispersa en la solución de quitosano.

Por todo lo anterior, y observando las configuraciones e ingredientes de las composiciones reclamadas y divulgados en D1, una persona medianamente versada en la materia entendería a todas luces que D1 no afecta la novedad de las composiciones de la presente invención puesto que difieren en diversas características estructurales como los con los ingredientes que conforma cada capa de la configuración estructural y específicamente en la selección de polímeros de recubrimiento, por lo que son nuevas a la luz de las divulgaciones de D1.

En cuanto a D2, este divulga un método para fabricar perlas de hidrogel revestidas entéricamente. Los núcleos de hidrogel de D2 pueden formarse por alginato y han atrapado el agente bioactivo, como se muestra a continuación:



Sin embargo, la presente invención requiere que el polímero mucoadhesivo (alginato) y el agente bioactivo se dispersen en aceite. Adicionalmente, D2 no divulga la mezcla del compuesto bioactivo y el agente mucoadhesivo, por el contrario D2 menciona que el alginato que contiene el agente bioactivo es un hidrogel, por lo que imperativamente la composición de D2 usa agua en lugar de aceite como en la presente invención. Adicionalmente, D2 divulga la formación de una emulsión de aceite en agua, donde el aceite se dispersa en una fase acuosa que contiene alginato, quitosán y el agente bioactivo, mientras que en la presente invención se forma una emulsión de agua en aceite y, por lo tanto, la fase acuosa que contiene el agente bioactivo y el polímero mucoadhesivo se encierran en aceite.

Por todo lo anterior, y observando las diferencias estructurales de las composiciones reclamadas y divulgados en D2, una persona medianamente versada en la materia entendería a todas luces que D2 no afecta la novedad de las composiciones de la presente invención, por lo que son nuevas a la luz de las divulgaciones de D2.

De acuerdo con lo anterior, con el fin de fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, me permito señalar que, de acuerdo al MAP, el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una** de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para

² Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 9.4

reproducir y explotar la invención.³. En el presente caso, nada en D1 o D2 anticipa completamente las características estructurales esenciales reclamadas en la presente invención por lo que resulta nueva frente al arte previo citado.

4. a- La Examinadora señala que D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 6. Particularmente, la Examinadora establece que D2 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 6, puesto que divulga un método para preparar una composición que consiste:

- preparar núcleos en solución que comprende alginato, en presencia de un ión de reticulación, y un agente activo bioactivo;
- formar una emulsión agua en aceite;
- formar una composición que comprende un agente de recubrimiento entérico;
- coleccionar las perlas así preparadas para la preparación de una composición farmacéutica;

en donde se tiene una eficacia en la encapsulación de casi el 53%, una degradación de menos del 50% lo que sugiere que las perlas tienen la capacidad de proteger la enzima de la degradación proteolítica. La diferencia entre D2 y la invención consiste en que D2 en que el método reclamado por la presente invención presenta una etapa de formación de gotas en emulsión en un polímero mucoadhesivo acuoso y entrecruzar el polímero mucoadhesivo para formar partículas intermedias.

La Examinadora señala que no existe un efecto técnico que se atribuya a la diferencia mencionada anteriormente. Por lo tanto, la Examinadora define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *“cómo modifica el método conocido en D2 para proporcionar otro método alternativo, que proteja el agente bioactivo para preservar la actividad de agentes bioactivos durante los procesos de manufactura y almacenamiento de una composición encapsulada”*.

Sin embargo, D2 también divulga que el método para preservar la actividad de agentes bioactivos, en una composición, puede comprender una etapa de pre-recubrimiento a partir de alginato reticulado con iones de calcio. Adicionalmente, la Examinadora señala que la Reivindicación 6 y sus dependientes no mencionan condiciones tales como otros reactivos necesarios y específicos del método, tiempo de las reacciones, temperaturas, agitación, que

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

diferencien el método reclamado. Por lo tanto, para la Examinadora, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 hubiese incluido la etapa de pre-recubrimiento en el método allí divulgado, llegando de manera obvia a la Reivindicación 6.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se adiciona la expresión *“en donde la emulsión del paso b) comprende una proporción de agua a aceite de 1:1,1 a 1:5”* en la Reivindicación 6.

Por lo tanto, la nueva Reivindicación 6 se encuentra dirigida a un método para preparar la composición, que comprende la siguiente secuencia:

a) Formar una mezcla acuosa que comprende un agente bioactivo dispersado o disuelto;

b) Homogenizar la mezcla acuosa del paso anterior a) en el aceite para producir una emulsión de la mezcla acuosa en el aceite;

c) Formar una lechada del producto del paso anterior b) en una solución acuosa que comprende un polímero de recubrimiento entérico, y

d) Formar las partículas a partir de la lechada descrita en el paso c), en donde el paso b) incluye además formar gotas de la emulsión en un polímero mucoadhesivo acuoso y entrecruzar el polímero mucoadhesivo para formar partículas intermedias;

en donde la emulsión del paso b) comprende una proporción de agua a aceite de 1:1,1 a 1:5.

ii) Ahora bien, D2 divulga un método que comprende las etapas de: preparar núcleos en una solución que comprende alginato en presencia de un ion de reticulación y el agente activo bioactivo; tratar los núcleos con el fin de controlar su contenido y estructura de agua para asentar así las perlas bioactivas; fluidización de las perlas en un lecho fluidizado; alimentar una composición que comprende un agente de recubrimiento entérico al lecho fluidizado; y recoger las perlas así preparadas para la preparación de una composición farmacéutica administrable por vía oral o enteral.

Adicionalmente, a pesar que D2 divulga en la página 5 (líneas 16 a 21) la formación de los núcleos podría hacerse con una microemulsión de agua en aceite, no hay divulgaciones específicas en D2 que enseñen que la emulsión guiaría a una persona medianamente versada en la materia a preparar las composiciones de la presente invención, por lo que para

una persona medianamente versada en la materia es claro que D2 no sugiere un método de preparación de las composiciones reclamadas puesto que la composición de la invención reclama una primera capa en donde el agente bioactivo se mezcla con el polímero mucoadhesivo, seguida de una segunda capa que corresponde a la fase oleosa, en donde particularmente D2 no divulga un polímero mucoadhesivo.

De hecho, si una persona medianamente versada en la materia estuviera motivada a seguir las sugerencias de D2, particularmente el ejemplo 1.2.2, en donde se prepara una partícula de una solución de alginato y agente activo (lipasa) que cae directamente sobre una solución de quitosano e iones de calcio, dando como resultado la formación de un hidrogel de alginato-quitosano que encapsula el agente activo. Por lo tanto, si una persona medianamente versada en la materia preparara una emulsión de agua en aceite que comprenda el agente, el producto resultante sería una emulsión atrapada en un polímero de alginato-quitosano, en lugar de un agente activo + polímero mucoadhesivo que se encuentra atrapado en aceite como en la presente invención.

Por todo lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D2 para diseñar el método como el de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional, puesto que ésta tiene un gran número de diferencias estructurales con respecto a D2. De hecho, se requieren múltiples cambios del método divulgado en D2 para llegar al método actual, que incluyen una primera capa en donde el agente bioactivo se mezcla con el polímero mucoadhesivo, seguida de una segunda capa que corresponde a la fase oleosa. Estos cambios no son divulgados por las enseñanzas generales o los ejemplos de D2.

iii) Además, vale la pena resaltar lo señalado en la declaración del Dr. Kambalapally (ANEXO 1). Particularmente, me permito resaltar que la declaración no se refiere directamente al arte previo citado, sin embargo esta muestra evidencias que pequeñas diferencias en la estructura de las partículas como las tienen las de la presente invención, D1 y D2, y por lo tanto el método de preparación de las mismas también, tienen efectos significativos sobre la eficacia y el rendimiento. Por ejemplo, se observa que las partículas de la presente invención tienen solo un 10% de pérdida de actividad, mientras que las partículas de la técnica anterior tienen un 60% de pérdida de actividad, lo cual corresponde a otro efecto técnico sorprendente e inesperado, y que además representa otro indicio del cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los métodos que se reclaman en la presente solicitud no podrían haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues el proceso de producción de las composiciones y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos procesos de fabricación de composiciones

En conclusión, el nivel inventivo de las invenciones debería reconocerse cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo, lo cual se evidencia en este caso. Por lo tanto, considero respetuosamente que la materia aquí reclamada resulta inventiva frente a las enseñanzas de D2.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo. De lo contrario y teniendo en cuenta todo lo anterior,

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁵ *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.

considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su segundo examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Hoja sustituta de la página 10 del Capítulo Descriptivo;
- ANEXO 1: Declaración de uno de los inventores en idioma original con datos.
- Pago correspondiente al examen adicional

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una composición para administración oral de un agente bioactivo a especies acuáticas o terrestres, que comprende partículas cada una de las cuales comprende un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo entrecruzado dispersado en gotas de aceite, dichas gotas de aceite están incrustadas o están recubiertas por una matriz que comprende un polímero de recubrimiento entérico entrecruzado, en donde el polímero mucoadhesivo es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en carragenano, chitosan, ácido hialurónico, alginato, derivados o modificaciones de cualquiera de los anteriores, polímeros funcionalizados con grupos carboxílicos, polímeros funcionalizados con grupos sulfato y polímeros funcionalizados con grupos amino y, en donde el polímero de recubrimiento entérico es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poli(meta)acrilatos, alginato, pectinas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa, en donde el agente bioactivo está presente en una cantidad de 0,1 a 40% del peso de las partículas, en donde el polímero mucoadhesivo está presente en una cantidad de 10 a 50 % del peso de las partículas, en donde el aceite está presente en una cantidad de 10 a 40% del peso de las partículas, en donde el polímero de recubrimiento entérico esta presente en una cantidad de 10 a 70% del peso de las partículas.
2. La composición de la Reivindicación 1, en donde las partículas son mayores a 50 μm de diámetro.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente bioactivo es un inmunógeno.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite es uno o más de los aceites seleccionados del grupo que consiste en grasas, aceites y ceras.
5. La composición de la Reivindicación 4, en donde el aceite es un aceite animal o vegetal.
6. Un método para preparar la composición de la Reivindicación 1, que comprende la siguiente secuencia:
 - a) Formar una mezcla acuosa que comprende un agente bioactivo dispersado o disuelto;
 - b) Homogenizar la mezcla acuosa del paso anterior a) en el aceite para producir una emulsión de la mezcla acuosa en el aceite;
 - c) Formar una lechada del producto del paso anterior b) en una solución acuosa que comprende un polímero de recubrimiento entérico, y

d) Formar las partículas a partir de la lechada descrita en el paso c), en donde el paso b) incluye además formar gotas de la emulsión en un polímero mucoadhesivo acuoso y entrecruzar el polímero mucoadhesivo para formar partículas intermedias;

en donde la emulsión del paso b) comprende una proporción de agua a aceite de 1:1,1 a 1:5.

7. El método de la Reivindicación 6, en donde el paso de formación de las partículas comprende secado por congelación y trituración del producto del paso (c).

8. El método de la Reivindicación 6, en donde el paso para formación de las partículas comprende un secado por rocío del producto del paso (c).

EJEMPLOS

Ejemplo la**Preparación de la composición del invento**

Una composición innovadora fue preparada de la siguiente manera. Se disolvieron 3 g de polímero mucoadhesivo (Chitosan, FMC Biopolyliners Inc.) en 100 ml de una solución de ácido acético glacial de 0.5N a 50 °C. El pH de la solución fue ajustado a 5.8 con hidróxido de sodio y la solución permitió el enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadió Tween 80 (0.2%, Sigma, St Louis, MO) y Antiespuma (0.5%, Sigma, St Louis, MO) y la solución de Chitosan se mantuvo a 4 °C hasta su uso. Una solución de 30 ml que contenía 300 mg de ovalbumina ("OVA ", una vacuna modelo) fue añadida a la solución de chitosan para producir una mezcla. La solución resultante fue añadida a 195 g de aceite de oliva que contenía 5% de Span-80 (Sigma) y homogenizada a 10,000 rpm por 30 minutos en un baño de hielo para formar una emulsión de agua en aceite. Un tripolifosfato de sodio acuoso de 20 ml (5%) y 0.5N NaOH fueron añadidos lentamente, mezclando a la emulsión de agente bioactivo que contenía la ovalbumina y entrecruzando las micropartículas de chitosan en una fase de aceite continua. Se permitió el endurecimiento de las partículas por al menos dos horas pero no fueron removidas de la fase de aceite.

La dispersión de las partículas de aceite fue revuelta en 330 ml de una solución acuosa de bajo grado de viscosidad de alginato de sodio de 9% (FMC Biopolymers Inc.), la cual también contenía 66 g de oligosacáridos (instant inulin, Cargill, Minneapolis, MN), 10 g de lecitina y 3 g de Tween-80. La dispersión acuosa resultante fue inyectada en una solución entrecruzada que contenía 5% CaCl_2 para formar burbujas de matriz de alginato, cada una conteniendo múltiples gotas de aceite que a su vez contenían micropartículas de ovalbumina y chitosan entrecruzado. Las burbujas fueron secadas en congelado y trituradas a partículas por debajo del tamaño de 150 pm para tener una composición en seco del actual invento.

Ejemplo lb

Un método alternativo de formar composiciones de la invención utiliza una emulsión de una solución acuosa de bioactivo en un aceite. Se combinaron 10 ml de una solución acuosa que contenía 100 mg de ovalbumina con 15 g de aceite de canola que contenían 5% de Span-80 y se homogenizó para formar un agua fina en una emulsión de aceite. La emulsión fue mezclada con 100 ml de una solución de chitosan acuoso del 3%, y la dispersión fue inyectada en una solución entrecruzada que contenía 5% de solución de tripolifosfato (5% TPP). Se les permitió las partículas endurecer por al menos dos horas. Las partículas sólidas de chitosan entrecruzadas resultantes contenían gotas de aceite incrustadas, y cada una de estas gotas de aceite a su vez contenía gotas más pequeñas de 10 μm dispersas de ovalbumina acuosa. Las partículas sólidas fueron aisladas por filtración y fueron finamente dispersadas en 400 ml de una solución acuosa de alginato de bajo grado de viscosidad de 9%. La dispersión acuosa resultante fue inyectada en una solución entrecruzada que contenía 5% CaCl_2 para formar burbujas de matriz de alginato. Fueron secadas en congelado y trituradas a partículas de un tamaño por debajo de 150 pm para tener una composición seca del actual invento.