

3

5

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

"Cápsulas duras resistentes al ácido con bajo contenido de coadyuvantes de gelificación"

RESUMEN

10

La presente invención pertenece al campo farmacéutico; revela una cápsula dura para administración oral con propiedades ácido-resistentes, compuesta por un polímero principal de celulosa o gelatina, dispersantes y plastificantes, y por una mezcla de agentes gelificantes en proporciones mínimas, apta para transportar productos farmacéuticos, veterinarios, nutracéuticos y suplementos dietarios.

15

El polímero principal se selecciona del grupo de las celulosas, preferiblemente hipromelosa, carboximetilcelulosa, o del grupo de las gelatinas, preferiblemente de carnaza, mientras que la mezcla de agentes gelificantes puede comprender gomas del tipo gellana, guar, tragacanto, carrageninas, agar, alginato y peptina, con preferencia por una combinación de goma gellana y kappa carragenina. Adicionalmente, la cápsula puede comprender colorantes, edulcorantes y saborizantes.

20

En su realización preferida, la cápsula dura está basada en un polímero de celulosa del tipo hipromelosa, en un rango comprendido entre 80% y 95 %, un agente dispersante en un rango comprendido entre el 0.05 % y 2%, un plastificante en un rango comprendido entre el 1% y 5%, y una mezcla de agentes gelificantes en un rango comprendido entre el 0.04% y 3.5 %.

25

TC

Delegatura de Propiedad Industrial

Dirección de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO CÁPSULAS DURAS RESISTENTES AL ÁCIDO CON BAJO
CONTENIDO DE COADYUVANTES DE GELIFICACIÓN

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE NOVAMED S.A.

DOMICILIO Carrera 79B No. 78C – 21
Barranquilla – Colombia.

74. APODERADO: Juan Pablo Reyes Villamizar

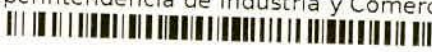
22. BOGOTÁ, D.C., _____

NC 2017 / 0007322



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2017/0007322 Folios 13

Dependencia: 2020 Fecha: 2017-07-24 10:35:55

Tipo aplicación: Solicitud de Patente

Reservado de radicación

1

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
"CÁPSULAS DURAS RESISTENTES AL ÁCIDO CON BAJO CONTENIDO DE COADYUVANTES DE GELIFICACIÓN"					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
1 NOVAMED S.A.				800093391-5	NIT
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN		Carrera 79B No. 78C – 21		No. TELÉFONO	
CIUDAD		BARRANQUILLA		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		ATLANTICO		NACIONALIDAD O	
PAÍS DE RESIDENCIA		COLOMBIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
				COLOMBIANA	
				BOGOTA D.C.	
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1 GILINSKI MENDAL		JOHATHAN		COLOMBIANA	
2					
3					
4					
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1 COLOMBIA		ATLANTICO		BARRANQUILLA	
2				DIRECCIÓN	
3				Carrera 79B No. 78C – 21	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
REYES VILLAMIZAR		JUAN PABLO		C.C .80.419.709 T.P .92189	
DIRECCIÓN		Carrera 17 No. 88 – 23 Of. 205		No. TELÉFONO	
CIUDAD		Bogotá D.C.		6212542	
PAÍS		Colombia		CORREO ELECTRÓNICO	
				info@reyes-abogados.com	
				No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.					
2.					
3.					

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS	
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.		
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES	
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.		
12	REDUCCIÓN DE TASAS	
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>		
☐ SI ☒ NO		
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.		
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐		
Universidades públicas o privadas ☐		
Entidades sin ánimo de lucro ☐		
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos		
13	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO	
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.		
14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:	15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
Si es Patente de Invención ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro Cual:		Si es Patente de Modelo de Utilidad ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ Otro Cual:
		N° Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>	
 JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR		
17	ANEXOS	
Documentación Técnica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		
4. ☒ Resumen.		
5. ☐ Documento de Prioridad.		
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.		
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		
9. ☐ Arte final 12 x 12.		
10. ☐ Anexo formato digital.		
Documentación Jurídica		
11. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.		
14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso.		
15. Reducción de tasas		
Micro, pequeñas o medianas empresas		
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
Universidades públicas o privadas		
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
Entidades sin ánimo de lucro		
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
☐ Hoja de información complementaria.		
☐ Otros, especificar		
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
19. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

13

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 17 - 0057476

Bogotá 1/2 D.C., Julio 24 de 2017 - 10:27:06

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS

NI 900.048.328

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	766445396	24/07/2017	86.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	86.000.00	86.000.00
			\$86.000.00

=====

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2017/0007322 Folios: 13
Dependencia: 2020 Fecha: 2017-07-24 10:35:55
Tipo aplicación: Solicitud de Patente

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá 1/2, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 24 de 2017 - 10:27:06

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Como se ha precisado, la presente invención pertenece al campo farmacéutico; revela una cápsula dura para administración oral con propiedades ácido-resistentes, basada en la combinación de un polímero principal con dispersantes y plastificantes, y una mezcla de agentes gelificantes en proporciones mínimas, apta para transportar productos farmacéuticos, veterinarios, productos nutracéuticos y suplementos dietarios.

La cápsula está basada en un polímero o mezcla de polímeros de celulosa del tipo Hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente en rangos comprendidos entre el 80% y el 95%, la cual contiene porcentajes de Hidroxipropoxil entre 4,5 y 12 %, con mejores resultados si se usa en porcentajes menores al 6,6% y en grupos metoxi entre el 20% y 30%. También puede usarse como polímero principal la gelatina y la carboximetilcelulosa; un agente dispersante hasta en un 2% tales como dióxido de silicón, silicato de calcio; un agente plastificante en un 5% máximo, del grupo de los glicoles tales como sorbitol, glicerina, etilenglicol y polietilenglicol; y una mezcla de agentes gelificantes hasta en un 3.5% los cuales pueden ser goma gelana, goma guar, goma tragacanto, carragenina, agar, alginato, peptina la mezcla de agente gelificante con mejores comportamientos son preferiblemente la Goma Gelana de alto metoxilo y la Goma Carragenina de tipo de las Kappa Carragenina las cuales tienen la propiedad de disolverse en agua fría, adicional puede contener colorantes y saborizantes.

El proceso de fabricación de estas capsulas duras se realiza mediante la inmersión de moldes en una solución de HPMC para luego ser secado por un tiempo cercano a 2 horas.

Así pues, está demostrado que usando el porcentaje mínimo de la formulación anteriormente mencionada, el cual, se reitera, había sido mencionado como indeseable y descartable en US 8,852,631B2, las cápsulas presentan una gastro resistencia mayor a 20 minutos cuando se realiza la prueba de desintegración siguiendo las directrices de la USP en el aparato A del capítulo <701> utilizando jugo gástrico simulado a pH 1,2. Los tiempos de desintegración pueden ser modificados hasta obtener 2 horas de gastroresistencia variando los porcentajes en la mezcla de agentes gelificantes usados en los rangos anteriormente mencionados.

4
4

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención revela una cápsula dura resistente al ácido, cuyas propiedades de desintegración retardada se logran a partir de la mezcla de polímeros de celulosa con una cantidad mínima de una específica mezcla de agentes gelificantes, la cual es apta para transportar productos farmacéuticos o veterinarios, suplementos dietarios y productos nutracéuticos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las cápsulas duras son ampliamente conocidas en la industria como vehículos idóneos para la administración de productos farmacéuticos y veterinarios, especialmente de aquellos que por sus propiedades farmacotécnicas u objetivos terapéuticos deben resistir los efectos desintegrantes iniciales de la saliva y de los jugos gastrointestinales, de tal manera que su biodisponibilidad se inicie y se produzca en el tracto intestinal, es decir, después de su ingesta, paso por la boca y tránsito por el sistema digestivo superior.

Como regla general, las cápsulas duras diseñadas y aptas para resistir el ácido, están fabricadas con componentes conocidos en la industria, principalmente por polímeros de celulosas resistentes al ataque de ácidos, tales como la hipromelosa ftalato, hipromelosa acetato, hipromelosa succinato y/o hipromelosa acetato succinato y la hipromelosa acetato succinato, y en proporciones menores por goma xantan, pectinas, alginatos, agar, goma gelana y carragenina tipo lambda como componentes secundarios.

En el diseño de esta clase de formulaciones resulta crucial la definición de los rangos de cada uno de sus componentes, pues de la relación o ratio entre ellos, depende el logro de las condiciones de desintegración requerida, y por ende, los perfiles de disolución requeridos en medio ácido y/o básico, especialmente en presencia de formulaciones basadas en principios activos acido-sensibles. De igual manera, la determinación de los ratios permite además de definir la oportunidad del efecto terapéutico deseado, manejar los parámetros de estabilidad, viscosidad y tiempos de desintegración.

Generalmente, cuando las formulaciones de cápsulas contienen algunos de los agentes gelificantes de los arriba mencionados, las cápsulas pueden tener efectos no deseados, altos costos de manufactura por el tipo y cantidad de polímero utilizado, incompatibilidades con las formulaciones obtenidas y/o ser no reproducibles a escala industrial.

Uno de los efectos más estudiados al diseñar cápsulas duras es que el aumento de los tiempos de desintegración con las gomas puede generar complejos insolubles o con problemas en los perfiles de disolución, es decir *cross linking* (reticulación entre el principio activo, el polímero y/o el agente gelificante) lo que trae como consecuencia la no-liberación del principio activo y la inhibición del efecto terapéutico deseado.

5 Es habitual encontrar en la industria farmacéutica cápsulas duras elaboradas con componentes principales tales como Gelatinas, Celulosas, Pululan, Almidón de maíz, y como componente secundario, en proporciones menores, agentes gelificantes tales como gomas del tipo gellana, guar, tragacanto, carrageninas, agar, alginato y pectinas. Es conocido que a mayor cantidad de agente gelificante se incrementa el tiempo de desintegración.

10 Por ello, las formulaciones de esta índole disponibles en la industria suelen incluir un rango superior al 3.5% y máximo del 10 % de coadyuvantes de gelificación, calculado sobre la cantidad del componente principal (el polímero formador de la película), pues el empleo de cantidades o rangos mayores genera los problemas de desintegración anteriormente mencionados, que de acuerdo a las cantidades usadas puede llegar a la no desintegración de la capsula en ningún
15 medio, causando la inhibición de los efectos terapéuticos. Las bajas concentraciones del polímero formador y/o de los agentes gelificantes pueden generar la ruptura de la cápsula antes de los tiempos requeridos de tránsito hasta el intestino para evitar el efecto del medio ácido sobre el principio activo contenido en la capsula.

De igual manera, el empleo de cantidades de coadyuvantes de gelificación superiores al 3.5%
20 suele generar dificultades industriales durante el proceso de fabricación, generalmente referidas a un incremento indeseado de la viscosidad de la solución del proceso de fabricación de las cápsulas duras, lo que dificulta su manipulación y almacenamiento. Este efecto dificulta también la adecuada deglución de las cápsulas y el adecuado control de su disolución y de la biodisponibilidad del principio activo que transportan.

25 Debido al empleo extendido de esta clase de formulaciones, son profusas las publicaciones referidas a las mismas, incluyendo diversas referencias patentarias que incorporan esta tecnología.

Es del caso mencionar, en primer término, la publicación internacional **WO2013/150331**, la cual revela una composición de anillamiento gastrorresistente, con tiempos de desintegración
30 superiores a una hora, en forma de cápsulas formadas por polímeros especiales muy específicos, y por ello de alto costo, resistentes al ácido. Estas cápsulas, sin embargo, y debido a la característica del polímero y al proceso de fabricación, resultan muy sensibles a los cambios de humedad, lo que las hace inestables, e incompatibles por ende, con sustancias higroscópicas. Esta limitación impone también muy especiales condiciones de fabricación y almacenamiento, lo
35 que eleva notablemente sus costos de producción.

Por el contrario, las cápsulas duras de la presente invención se fabrican a partir de polímeros convencionales, con costos reducidos, y no requieren almacenamiento especial, pues toleran con plena estabilidad su exposición al medio ambiente no-controlado, con una resistencia al ácido menor a 2 horas, incluso cuando se emplean para transportar sustancias higroscópicas.

5 De otra parte, la publicación **WO 2007/098612** revela una composición gástrico-resistente, basada en un 30% a 60% de gelatina de origen animal, exclusivamente, preferiblemente porcina, bovina o de pescado, en presencia de entre el 0,1% y el 10% de un agente de funcionalización que contiene grupos carboxilatos que se unen covalentemente con la gelatina, 0,1% a 10% de un polisacárido cargado negativamente y 0,5% a 15% de un lípido, además de 0,5% a 10% de un emulsionante
 10 seleccionado de fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol. Sin embargo, por ser la gelatina el polímero principal en esta formulación, se presenta el llamado efecto de reticulación (*cross linking*) el cual, pese a favorecer la resistencia al ácido, incrementa correlativamente el riesgo de la no-liberación del principio activo una vez la cápsula atraviesa la barrera gástrica. Por el contrario, el uso de HPMC como polímero principal en la presente
 15 invención, por sus condiciones de alta solubilidad, impide el entrecruzamiento referido y garantiza la liberación del principio activo transportado en el momento deseado en el proceso de diseño de la formulación correspondiente.

En tercer lugar, es relevante mencionar la patente de los Estados Unidos **US 2012/0301546**, la
 20 cual describe una matriz de cápsula blanda vacía / cáscara (*Shell*) de gelatina que comprende una película formadora soluble en agua que consiste de gelatina, derivados de celulosa, almidones modificados, polímeros naturales o sintéticos, un polímero insoluble en ácido, y opcionalmente, un plastificante seleccionado de sorbitol o glicerol, entre otros grupos equivalentes, sin emplear agentes gelificantes ni dispersantes, que generalmente son empleados para garantizar la debida
 25 uniformidad en la película. Además de que esta referencia proporciona una cápsula blanda, cuyo método de manufactura y utilidad son por completo diferentes a los revelados en la presente invención, referida, como ya se ha dicho, a cápsulas duras ácido-resistentes, útiles para transportar principios activos sensibles a pH ácidos, los cuales pueden ser encapsulados directamente sin tratamientos previos, con mayor facilidad para su llenado, incluso en polvo, con
 30 menores costos de fabricación y mayor resistencia a las variaciones de temperatura.

Por su parte, la publicación internacional **WO 2014/136038** revela una cápsula dura resistente a los ácidos, que no tiene recubrimiento entérico, e incorpora un agente inhibidor de la invasión de fluido gástrico, seleccionado de goma guar, pectina, ι(iota) carragenano tipo, λ (lambda) de tipo
 35 carragenano, goma de xantano, goma de algarroba, alginato, ácido algínico, goma de tamarindo, el glucomanano, agar, curdlan, goma gellan, y colágeno, entre otros, y un agente farmacéutico incluyendo proteínas, enzimas o bacterias viables. Aunque este documento incorpora HPMC, gelatina y pululan como polímeros principales, no revela el uso de una mezcla de agente gelificantes como la Kappa carragenina y la goma gelana, la cual, pese a aparecer individualmente
 40 en la formulación, se emplea en un porcentaje preferiblemente comprendido entre el 9% y el 25% sobre el peso total de ésta, lo que dificulta la manufactura de las cápsulas y transmite a éstas perfiles de disolución superiores a dos horas.

7

5 Por el contrario, los agentes gelificantes que hacen parte de la formulación reivindicada siempre están presentes en porcentajes inferiores al 3.5%, e incorporan, además, agentes dispersantes y plastificantes ausentes en la anterioridad explicada. El empleo de porcentajes mínimos de agentes plastificantes en la presente invención permite disminuir los costos de fabricación, facilita la manufactura de las cápsulas y permite que éstas sean más resistentes, homogéneas y flexibles.

10 De otro lado, la patente de los Estados Unidos **US 6,413,463** describe un método de fabricación de cápsulas duras que comprende, principalmente, la dispersión de un derivado de celulosa soluble en agua y la adición y disolución de un agente gelificante en dicha solución, en presencia de un adyuvante de gelificación, generando cápsulas con resistencia a la desintegración inferior a 10 minutos. Por el contrario, la cápsula de la presente invención es fabricada mediante la dispersión del polímero principal y los coadyuvantes en agua caliente, y la inmersión del pin en frío, con la presencia esencial de un agente ayudante de gelificación, lo que permite obtener cápsulas con tiempos de desintegración superiores en todo caso a 20 minutos, ventaja técnica de la mayor importancia para la encapsulación de principios activos sensibles a pH ácidos, los cuales, pueden ser encapsulados directamente, sin tratamientos previos como granulación o micro encapsulación, lo que hace más eficientes los procesos de producción y reduce los costos finales de la formulación.

20 Por último, es especialmente relevante mencionar la patente de los Estados Unidos **US 8,852,631B2**, considerada el arte anterior más cercano, revela una cápsula ácido resistente con presencia de goma gelana de 4% al 5 % por cada 100 partes del polímero, la cual descarta expresamente la posibilidad de emplear rangos menores, por estimarlos inviables desde la perspectiva farmacotécnica.

30 En efecto, desde el *abstract* de dicha patente se menciona que las cápsulas duras reveladas, así como el proceso de fabricación de las mismas, comprenden entre 4 a 15 partes de Gellan Gum por cada 100 partes del polímero formador de película (PFP) sin plantearse siquiera la posibilidad de que la resistencia al ácido deseada para la cápsula dura, que es de al menos de una hora pueda lograrse empleando rangos inferiores a los mencionados. En una de sus presentaciones preferidas la cápsula dura incorpora una relación de peso Gellan Gum/PFP de 4/100 a 15/100, al paso que en las líneas 36 a 44 se establece nuevamente dicho rango, para luego precisarse que los rangos preferidos están entre cerca de 4.5 a 8 partes (4.5 es luego el límite inferior reivindicado), y más preferiblemente de 4.5 a 6, o con la posibilidad, en otra presentación, de emplear el rango de 5 a 5.5 partes por 100 del PFP, pero jamás en cantidades inferiores.

40 Las cápsulas así obtenidas presentan un porcentaje de humedad comprendido en el rango del 2 al 16% del peso del *Shell* (cápsula vacía), en valores que varían dependiendo del empleo de HPMC o Gelatina como único polímero formador de película. (Líneas 24 a 36 de la columna 6).

- 5 Según US 8,852,631B2, líneas 45 a 54 de la columna 4, el empleo de menores rangos de Gellan Gum/PPF impediría que las cápsulas duras obtenidas logren la resistencia deseada al ácido en una prueba a pH 1.2,. Desde el punto de vista industrial, el empleo de esos rangos menores podría ocasionar excesivas viscosidad y gelificación, imposibilitando la fabricación de las mismas en las condiciones de velocidad y calidad deseadas y requeridas.
- 10 En este sentido, la Tabla 1 de la columna 7 de la patente, referida a los Ejemplos ("Examples 1-5"), revela cinco (5) formulaciones experimentales según sus conformaciones cuantitativas, en los siguientes términos:

TABLE 1

Example	1	2	3	4	5
Gellan gum/HPMC weight parts ratio	2.0/100	3.0/100	4.5/100	6.0/100	8.0/100
Gellan gum (g)	20	29.4	42.5	54	68
HPMC (g)	1000	980	940	900	850
Deionised water (g)	4000	4020	4060	4100	4100
Total concentration	20.3	20.1	19.5	18.9	18.3

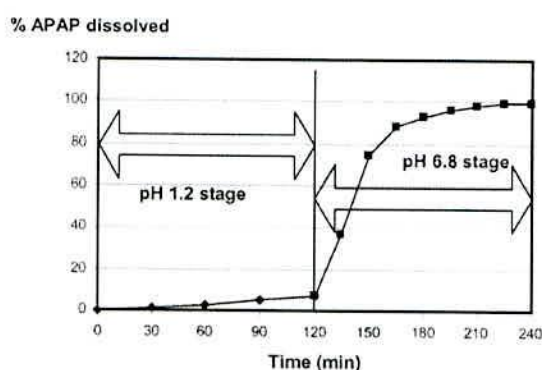
- 15 Como puede apreciarse, los ejemplos 1 y 2 mencionan la fabricación de cápsulas duras con rangos Gellan Gum/HPMC de 2.0/100 y 3.0/100, respectivamente.
- Por su parte, la Tabla 2 de la misma Columna 7, reporta los resultados de desintegración obtenidos para las formulaciones experimentales 1 a 5 de la referida Tabla 1, fabricadas de acuerdo con el proceso revelado en las líneas 18 a 45, mencionando que la primera filtración (*leak*) para los cápsulas de los ejemplos 1 y 2, es decir, para aquellas basadas en una relación menor de Gellan Gum/HPMC ocurre, respectivamente, a los 21 y 24 minutos de su exposición al ácido, resultado que riñe con el propósito y el objeto de la patente, referido, como ya se ha establecido, a proveer cápsulas duras que resistan al menos una hora dicha exposición en las condiciones allí establecidas, resultado que en la misma Tabla 2 sí es logrado por los ejemplos 3, 4 y 5, los cuales
- 25 no presentan filtraciones (*leaks*) después de una hora:

TABLE 2

	Example				
	1	2	3	4	5
USP disintegration of capsules at 37 ± 2° C. and pH 1.2					
First leak time (min)	21	24	No leaks after 1 hour		

5 En consonancia con esta conclusión, la propia patente provee el **ejemplo 6**, con una formulación obtenida a partir del proceso aplicado a los ejemplos 1 a 5, pero partiendo de 5 kg de Gellan Gum por 100 kg de HPMC (es decir, de una relación 5/100 entre tales componentes)¹ en 480 litros de agua desionizada a 75°C, y señala que éstas según el test de desintegración a pH 1.2, no revelaron fugas o filtraciones luego de una (1) hora en el fluido gástrico simulado, confirmando la

10 buena resistencia estructural de las cápsulas en medio ácido y que se disolvieron, ahora bajo el método de la farmacopea japonesa **JP2**, en los tiempos que se establecen en la figura 1, inicialmente bajo pH 1.2 en ambiente gástrico, y luego bajo pH 6.8 en ambiente intestinal, cumpliendo con la definición de cápsulas duras de liberación entérica según la JP2:



15 Así las cosas, los ejemplos 3 a 5, y 6, basados en las relaciones de GG/HPMC revelados en la reivindicación 1 (es decir, entre 4.5/100 y 15/100), son los que permiten alcanzar los niveles y tiempos de disolución planteados como objetivo de la patente, al paso que los ejemplos 1 y 2, basados en rangos diversos e inferiores a los patentados, impedirían alcanzar los resultados en cuestión y dificultarían, según el propio titular, la reproducción industrial de las cápsulas.

20 En contra de la evidencia revelada en la patente referida, en los cual incluso se manifiesta que el empleo de rangos de agentes gelificantes inferiores al 4.5% frente al componente principal impiden una adecuada disolución y biodisponibilidad del principio activo, a la vez que presentan características indeseadas de viscosidad y gelificación, conforme a la presente solicitud se ha determinado, en forma sorprendente, que una combinación adecuada de los agentes gelificantes

25 en muy bajas concentraciones, mínimas, e inferiores a las que descarta US 8,852,631B2, puede lograr e incluso potenciar los efectos de dichos agentes, logrando los tiempos de desintegración requeridos y garantizando la manufacturabilidad y reproducibilidad industrial de las cápsulas duras así fabricadas.

5

REIVINDICACIONES

10

1. Una cápsula dura vacía para administración oral, con propiedades ácido-resistentes, apta para transportar principios activos sensibles al ácido, caracterizada por comprender:

15

- a) Un polímero principal, seleccionado de un polímero de celulosa o de una combinación de polímeros de celulosa, o de una gelatina de origen animal o vegetal, en un rango comprendido entre el 80% y el 95% sobre el peso total de la formulación
- b) Un agente dispersante en un rango comprendido entre el 0.05 % y 2% sobre el peso total de la formulación;
- c) Un agente plastificante en un rango comprendido entre el 1% y 5% sobre el peso total de la formulación;

20

- d) Un agente gelificante consistente en goma gellana, guar, tragacanto, carrageninas, agar, alginato o peptina, o una combinación de cualquiera de los anteriores, en un rango comprendido entre el 0.04% y 3.5.% sobre el peso total de la formulación, y
- e) Excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como colorantes, edulcorantes y saborizantes, sumando todos ellos un rango comprendido entre el 0.01% y el 6% sobre el peso total de la formulación.

25

2. La cápsula de la reivindicación 1, en donde el polímero principal de celulosa se selecciona entre hipromelosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja sustitución, o una combinación de cualquiera de los anteriores, en un rango comprendido entre el 80% y el 95% sobre el peso total de la formulación.

30

3. La cápsula de la reivindicación 1, en donde el polímero principal de gelatina es una gelatina de carnaza de origen animal, en un rango comprendido entre el 80% y el 95% sobre el peso total de la formulación

35

4. La cápsula de la reivindicación 2, en donde el polímero o mezcla de polímeros son del tipo HPMC, preferiblemente en rangos comprendidos entre el 80% y el 95% en solución, o una combinación de polímeros de HPMC que contengan grupos Hidroxipropilos en un porcentaje comprendido entre el 4,5% y el 12%, más preferiblemente en porcentaje inferior al 6,6% y los grupos metoxi están comprendidos entre el 20% y 30%.
5. La cápsula dura de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente dispersante se selecciona entre dióxido de silicón o silicato de calcio, en un rango comprendido entre el 0.5 % y 1% sobre el peso total de la formulación.

- 5 6. La cápsula dura de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente plastificante se selecciona del grupo de los glicoles tales como sorbitol, glicerina, etilenglicol y polietilenglicol, en un rango comprendido entre el 1% y el 5% sobre el peso total de la formulación
- 10 7. La cápsula dura de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la mezcla de agentes gelificante pueden ser goma gelana, goma guar, goma tragacanto, carragenina, agar, alginato, peptina y en un rango comprendido entre el 0.04% y 3.5 % sobre el peso total de la formulación.
- 15 8. La cápsula dura de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por no presentar rompimiento en medio ácido a pH 1,2 al someterla a la prueba revelada en la farmacopea USP 40.
- 15 9. La cápsula dura de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por presentar un contenido de humedad comprendido entre el 4% y el 16% sobre el peso total de la cápsula vacía.
- 15 10. El proceso de fabricación de las cápsulas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 precedentes, caracterizado por comprender los pasos de inmersión de una solución fría para posterior secado con un molde caliente.