SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00032028 00000031
Fecha (AMD): 2031-07-13 15:10:31 Folios: 12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

53
50

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH.**- Solicitud de Patente de Invención para **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE GLOBULOS CON UN CONTENIDO >=50% EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACEUTICA"**.- Clase A.61.- Expediente número 00-002.028.-

1. Me refiero a mi solicitud de 17 de Enero de 2000.

2. Atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la dirección correcta del inventor Dr. Iris Ziegler fue indicada inicialmente con un error tipográfico, motivo por el cual se rectifica a continuación:

Im Dickenbruch 6, D-52159
Rott-Roetgen, Almania

3. Anexo me permito presentar a usted documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representado, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 109959 y 109960 de 25 de Enero de 2000, junto con la traducción oficial número 7394 correspondiente a las legalizaciones de dicho documento, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 010794 de 2 de Febrero de 2000.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Grunenthal
3908-01

51

TRADUCCION OFICIAL NO.7394

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

****

(A continuación de un documento de cesión y poder escrito en inglés y español, por medio del cual se ceden a Grünenthal GmbH , domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen Alemania, todos los derechos y títulos sobre la invención denominada "Controlled release tramodol preparations having a storagestable release profile and process for the producction thereof" - DE 199 01 686.0 del 18 enero 1999. El cesionario acepta la cesión y confiere poder a Lloreda Camacho & Co. , domiciliados en la calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá. 2 firmas ilegibles: Dr. Pâque y Dr. Hellfeldt. En la hoja siguiente hay otras dos firmas de los doctores Johannes Heinrich Bartholomäus e Iris Ziegler.

En otra hoja la Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen Alemania, confiere poder a José Lloreda Camacho y/o José Antonio Loreda y/o Aura Dueñas Rdríguez y/o Gustavo Tamayo y/o Angela María Restrepo y/o Manfredo Muchall y/o Manfredo Baumatz. Certificación notarial de las firmas de Dr. Pâque y Dr. Hellfeldt por el notario de Aachen, Dr. Scheider, el 11 de noviembre de 1999.

LUZ ARPIAGA DE HAMBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No 559 Minjusticia

55
52

Protocolo notarial No. 1554 de 1999

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por los señores

1 **Dr. Eric Paul Pâques**
nacido el 16 de junio de 1954
domciliado en Ronheider Berg 255, 52076 Aachen
a quien conozco en persona,

2 **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt**
nacido el 31 de julio 1951
domiciliado en Hahnenweg 2, 51061 Colonia
a quien conozco en persona,

y quienes aquí obran en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen,

certifico también las firmas puestas ante mí por los señores

3 **Dr. Johannes Heinrich Antonius Bartholomäus**
nacido el 5 de junio de 1959
domiciliado en In den Atzenbenden 54, 52080 Aachen,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.699 MinJusticia

~~56~~
53

a quien conozco en persona,

4 **Dra. Iris Maria Ziegler**

nacida el 12 de abril de 1966

domiciliada en Dickenbruch 4, 52159 Roetgen,

quien se identificó con su carnet oficial con fotografía,

(hilo y oblea notarial en relieve)

Aachen, 11 de noviembre 1999

Fdo.: firma ilegible

Notario

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Aachen, Schneider, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario está facultado según las leyes alemanas para realizar ese acto oficial.

Aachen, 15 de noviembre de 1999

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(sello redondo en tinta:) (Gerber)

Tribunal Regional de Aachen

LUZ ARRIAGA DE HAASEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia

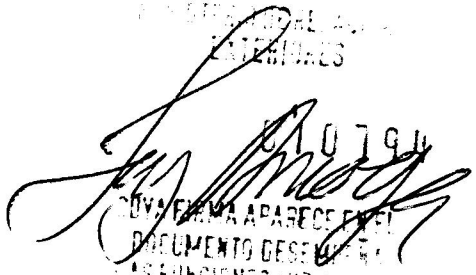
~~57~~ 54

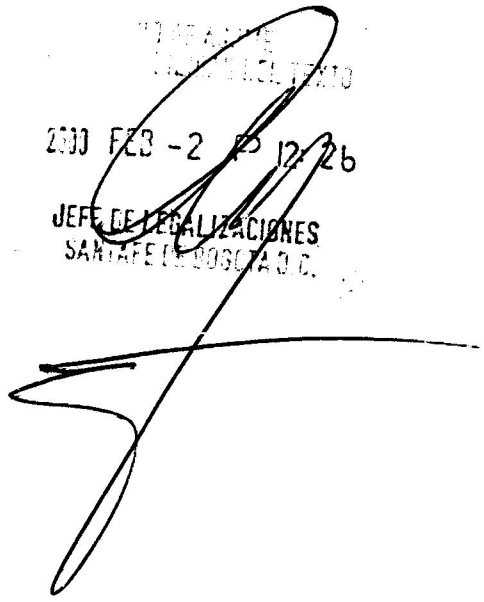
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes hasta por el Consulado de Colombia en Bonn, bajo el No. 245 del 25 de enero de 1999 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 109960.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Santafé de Bogotá, 27 de enero de 2000

LUZ ARRIAGA DE MENDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 699 Minjusticia


0794
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS


2000 FEB -2 P 12:26
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

JOSE [illegible] DA CAMACHO & CO.
PE 3708

58
55

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN

CERTIFICACION No. 105

La suscrita Cónsul de Colombia en Bonn, Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor GERBER, quien da fe de los apoderados abajo mencionados, ejercía las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Aachen en la fecha indicada y que la firma y el sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que la empresa GRÜNENTHAL GMBH domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple con su objeto conforme a las mismas.

3. Que los señores DR. ERIC PAUL PAQUES, DR. KLAUS DIETER KURT HELLFELDT, DR. JOHANNES HEINRICH ANTONIUS BARTHOLOMÄUS, Y DR. IRIS MARIA ZIEGLER; cuyas firmas fueron autenticadas ante JOHANNES SCHNEIDER, notario de Aachen, son sus representantes legales en este país.

Certificación expedida a petición de parte interesada, en Bonn, República Federal de Alemania, a los 29 días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y nueve (1999).

DERECHOS: US-$ 107,- = DM 214,-

Sara Valencia

SARA VALENCIA
II Secretario EFC
Res. 4309 del 28 de Oct. 99

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA ★ BONN ★

~~64~~
61

Die Echtheit der ~~amtlichen~~ Unterschrift des Notars
Schneider in Aachen
und die Echtheit des Dienst- siegels ~~/ stempels~~ werden beglaubigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung nach den deutschen Gesetzen befugt ist.
Aachen, den 15. Nov. 99
Der Präsident des Landgerichts

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS * AACHEN *

(Gerber)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Valor US $ 27
CONSULADO DE COLOMBIA
29. Nov. 1999 BONN
No. 245

La suscrita Cónsul de Colombia CERTIFICA, que el señor Gerber
que autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Aachen
y que la firma y el sello que en el documentoaparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

La Cónsul no asume responsabilidad alguna oara el contenido del documento

Sara Valencia
Cónsul
SARA VALENCIA
II Secretario EFC
Res 4309 del 28. Oct 99

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * BONN *

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

San

Valencia

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Mdavila

2008 JAN 25 P 12:17



T. Gutiérrez Ruiz

20040827182506

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002028 00010000 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-08-27 18:25:06
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

65
62

Ref: P1.-**GRUNENTHAL GmbH**.-Expediente No. **00-002.028.-**

1. Me refiero al asunto de la referencia.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **GRUNENTHAL GmbH**.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.

4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.

5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53215

Código 231

66
63

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref: P1.-**GRUNENTHAL GmbH** .-Expediente No.**00-002.028.-**

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **GRUNENTHAL GmbH**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Aachen, Alemania, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 231

...NTO Y PRESENTACION PERSONAL
25 AGO 2004
...PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA
Comparecieron: José Lloreda
quien (es) exhibió (exhibieron) cédula(s) de ciudadanía No. 17.159.681 y T.P. No. 10784
y declaró(aron) que el(los) nombre(s) que aparece(n) en el presente documento es (son) suyo(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia y se imprime

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

Pulido. Para dar brillo al producto final, los comprimidos cubiertos con azúcar deben ser pulidos. El pulido se logra aplicando mezclas de ceras (cera de abeja, cera carnauba, cera de candelilla o cera dura de parafina) a los comprimidos en una paila de pulido. Estas mezclas se pueden aplicar como polvos o como dispersiones en diversos solventes orgánicos.

Impresión. Para identificar los comprimidos revestidos con azúcar (más allá de su forma, tamaño y color) a menudo se los imprime con tintas farmacéuticas, por medio del proceso de *rotograbado offset*.

Problemas de la cobertura de azúcar. Al cubrir los comprimidos con azúcar, pueden surgir diversos problemas. Corresponde recordar que todo proceso en el que las unidades ruedan de manera constante puede plantear dificultades si éstas no son bastante resistentes como para soportar las fuerzas aplicadas. Los comprimidos demasiado blandos o que tienden de laminarse se pueden romper y los fragmentos adherirse a la superficie de otras unidades intactas.

Las pailas para cubrir con azúcar tienen malas características de mezclado inherentes. Si no se tiene cuidado durante la aplicación de los diversos líquidos de revestimiento, puede no haber una distribución uniforme del material de cobertura, de modo que los comprimidos del lote presenten diferencias de tamaño inaceptables.

El espolvoreado excesivo, sobre todo en la etapa de subcobertura, puede hacer que se forme un revestimiento cuya cantidad de partículas sólidas supere la capacidad cohesiva del polímero empleado en la formulación, lo que origina a una cubierta blanda o con mayor tendencia a agrietarse.

Las irregularidades de aspecto no son infrecuentes, y obedecen a la migración de color durante el secado, cuando se emplean tinturas hidrosolubles, o al "lavado", cuando la sobredosificación de jarabes coloreados hace que las capas de cobertura previamente secas se redisuelvan. Los comprimidos de superficie áspera darán un aspecto "marmolado" durante el pulido, por acumulación de cera en las pequeñas depresiones de la superficie.

Cobertura con película de formas farmacéuticas sólidas

Este tipo de cobertura consiste en depositar una película delgada, pero uniforme, en la superficie del sustrato. A diferencia de lo que sucede con la cobertura con azúcar, la flexibilidad lograda por la cobertura con película permite considerar otros sustratos más, aparte de los comprimidos (p. ej., polvo, gránulos, grageas, cápsulas). Básicamente, las coberturas se aplican de manera continua a un lecho móvil de material, en general con una técnica de rociado, aunque se utilizaron procedimientos de aplicación manual.

La cobertura con película fue introducida a principios de la década de 1950 para combatir las desventajas del proceso de revestimientos con azúcar que predominaba en esa época. Su éxito se debe a las numerosas ventajas que ofrece; por ejemplo:

1. Aumento mínimo de peso (en general, el 2 al 3% del peso del centro del comprimido).
2. Reducción significativa de los tiempos de procesamiento.
3. Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.
4. Mayor flexibilidad en las formulaciones.
5. Mejor resistencia al astillado de la cobertura.

En los primeros años de la cobertura con película, las ventajas principales de este proceso se debían a la mayor volatilidad de los solventes orgánicos empleados, aunque su uso creó muchos problemas potenciales, como:

1. Riesgos de inflamación.
2. Riesgos de toxicidad.
3. Preocupación por la contaminación ambiental.
4. Costo (relacionado con minimizar los ítem a 1-3, o el valor de los solventes en sí).

Sin embargo, desde la introducción de la cobertura con película, se lograron avances importantes en la tecnología del proceso y en el diseño del equipo. Ya no se pone el acento en los solventes muy volátiles (para lograr un secado rápido), sino en obtener el mismo resultado final con el diseño de equipos con características de secado más eficientes.

Así, hubo una transición de las pailas convencionales hacia otras con ventilación lateral y al equipo de lecho fluido, con el consiguiente abandono del problemático proceso basado en solventes orgánicos a la adopción de sistemas acuosos.

Materias primas para la cobertura con película. Los principales componentes de toda formulación de película para cobertura consisten de un polímero, plastificante, colorante y solvente (o vehículo).

Las propiedades ideales para el polímero son solubilidad en una amplia gama de sistemas solventes para dar la flexibilidad en la formulación, capacidad de producir coberturas con propiedades mecánicas adecuadas y solubilidad apropiada en líquidos gastrointestinales, de modo de no comprometer la biodisponibilidad del fármaco.

Los éteres de celulosa son los polímeros preferidos para la cobertura con película, en particular, la hidroxipropil-metilcelulosa. Los sustitutos adecuados son hidroxipropil-celulosa, que puede producir revestimientos algo más adherentes, y metilcelulosa, aunque se ha comunicado que ésta retarda la disolución de la droga.[10] Las alternativas a los éteres de celulosa son ciertos acrílicos, como los copolímeros de metacrilato y de metilmetacrilato.

La mayoría de los polímeros se emplean en soluciones acuosas o en sistemas basados en solventes orgánicos. Los sistemas alternativos utilizan dispersiones acuosas de polímeros insolubles en agua (p. ej., etilcelulosa). Por lo general, éstos se combinan con

soluciones acuosas de polímeros hidrosolubles para favorecer la liberación rápida de la droga.

Muchos de los polímeros utilizados con frecuencia se presentan en diversos grados de peso molecular, un factor que también hay que tener en cuenta al seleccionar el proceso. El peso molecular puede ejercer una influencia importante sobre diversas propiedades del sistema de cobertura y su rendimiento final, como viscosidad de la solución, resistencia mecánica y flexibilidad de la película resultante.

La incorporación de un plastificante a la formulación confiere flexibilidad a la cobertura, reduce el riesgo de agrietamiento de la película y quizá mejore la adherencia de ésta al sustrato. Para asegurarse de que se obtengan estos beneficios, el plastificante debe mostrar un alto grado de compatibilidad con el polímero y ser retenido de modo permanente por la película, para que las propiedades de la cobertura se mantengan constantes durante el almacenamiento. Entre los plastificantes típicos figuran glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (p. ej., citrato de trietilo) y ésteres de ftalato (p. ej., ftalato de dietilo).

En general, los colorantes se utilizan para resaltar el aspecto del producto, así como para facilitar su identificación. Además, se pueden mejorar ciertas propiedades físicas de la cobertura (p. ej., su rendimiento como barrera contra la humedad). Al igual que en el caso del revestimiento con azúcar, los colorantes se pueden clasificar en tinturas hidrosolubles o pigmentos insolubles.

Las tinturas hidrosolubles no se pueden usar en películas basadas en solventes orgánicos, porque no se disuelven en el sistema solvente. Así, los pigmentos, en particular las lacas de aluminio, brindan el medio más útil para colorear sistemas de cobertura con película. Aunque puede parecer obvio el empleo de tinturas hidrosolubles en las formulaciones acuosas, se prefieren los pigmentos porque:

1. Es improbable que interfieran con la biodisponibilidad,[11] como sucede con algunas tinturas hidrosolubles.
2. Ayudan a reducir la permeabilidad de la cubierta a la humedad.[12]
3. Sirven como agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en la dispersión de cobertura.
4. Tienden a ser más estables a la luz.

Los solventes principales usados en la cobertura con película pertenecen a alguna de estas clases: alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y agua. Éstos cumplen una función importante en el proceso de cobertura con película porque facilitan la aplicación del revestimiento a la superficie del sustrato. Se requiere una buena interacción entre el solvente y el polímero para asegurar la obtención de las propiedades óptimas de la película cuando la cobertura se seca. Esta interacción inicial entre el solvente y el polímero determina la mayor extensión de la cadena del último y produce películas de una fuerza cohesiva máxima, por ende, se obtienen las mejores propiedades mecánicas. Asimismo, una función importante de los sistemas solventes es asegurar un depósito controlado del polímero en la superficie del sustrato para lograr una película coherente y adherente.

Aunque es muy difícil dar ejemplos típicos de formulaciones para cobertura con película, dado que éstas dependen de las propiedades de los materiales usados, pero se suelen basar en el 5 al 15% (p/p) de sólidos de cobertura en el vehículo requerido (para las formulaciones acuosas se prefiere un rango de concentraciones más alto), de los cuales el 60 al 70% es polímero, el 6 al 7% plastificante y el 20 al 30% pigmento.

Cobertura con películas para liberación modificada

Los productos se pueden cubrir con película para modificar la liberación de droga. La USP describe dos tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada: las de *liberación retardada* y las de *liberación prolongada*. Las unidades de liberación retardada se suelen diseñar para impedir la dispersión de la droga en la parte superior del tracto gastrointestinal (GI). Las coberturas con películas utilizadas para este tipo de forma farmacéutica suelen denominarse *cubiertas entéricas*. Los productos de liberación prolongada tienen por objeto extender la liberación de la droga durante un período, resultado que se puede alcanzar al aplicar una cubierta con película de *liberación sostenida* o *controlada*.

Cubiertas entéricas. Las cubiertas entéricas son las que se mantienen intactas en el estómago, pero que se disuelven y liberan el contenido de la forma posológica una vez que llegan al intestino delgado. El propósito de una cubierta entérica es retardar la liberación de drogas que son inactivadas por el contenido gástrico (p. ej., pancreatina, eritromicina) o que pueden provocar náuseas o hemorragia por irritación de la mucosa gástrica (p. ej., aspirina, esteroides). Además, estas cubiertas se pueden emplear para ejercer un simple efecto de repetición cuando se aplica más droga sobre la cubierta entérica que se libera en el estómago, mientras que el resto se disemina luego, en el tracto gastrointestinal.

La acción de las cubiertas entéricas obedece a una diferencia en la composición de los medios gástrico e intestinal con respecto a pH y propiedades enzimáticas. Aunque hubo intentos reiterados de producir cubiertas que sean atacadas por las enzimas intestinales, este enfoque no se difundió porque la descomposición enzimática de la película es bastante lenta. Así, la mayor parte de las cubiertas entéricas empleadas en la actualidad son las que no se disocian en el bajo pH gástrico, pero se ionizan con facilidad cuando el pH asciende a 4 o 5. Los polímeros entéricos más efectivos son poliácidos que tienen un pK_a de 3 a 5. En el presente, se consideran revestimientos sujetos a degradación enzimática como cubiertas protectoras

adecuadas para la administración colónica de fármacos polipeptídicos.

Las primeras cubiertas entéricas se hacían con gelatina tratada con formalina, pero eran confiables porque no se podía controlar con exactitud la polimerización de la gelatina y, a menudo, la droga no era liberada ni siquiera en el tracto intestinal inferior. Otra de las primeras candidatas fue la goma laca, pero también en este caso la desventaja principal era la polimerización adicional que tenía lugar durante el almacenamiento, por lo que muchas veces no se liberaba el contenido activo. En el presente, los formuladores farmacéuticos prefieren utilizar polímeros sintéticos para preparar cubiertas entéricas más efectivas.

El polímero sintético más empleado es el ftalatoacetato de celulosa (FAC), que funciona de manera efectiva como cubierta entérica. Sin embargo, se suele requerir un pH mayor de 6 para que se disuelva, de modo que puede tardar en liberar la droga. También, es relativamente permeable a la humedad y al líquido gástrico que la mayoría de los polímeros entéricos. De esta manera, es susceptible a la descomposición hidrolítica, durante la cual se pueden separar los ácidos ftálico y acético, lo que determina un cambio de las propiedades poliméricas y, por lo tanto, entéricas.

Otro polímero útil es el ftalatoacetato de polivinilo (FAPV), menos permeable a la humedad y al jugo gástrico, más estable a la hidrólisis y capaz de ionizarse a un pH más bajo, de modo que libera antes el principio activo en el duodeno.

Otros polímeros entéricos adecuados son el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (que tiene propiedades similares al FAPV), el ácido metacrílico-ácido metacrílico, copolímeros ésteres (algunos de los cuales tienen una constante de disociación elevada[13]), trimelitato de acetato de celulosa (TAC, que tiene propiedades similares al FAC), carboximetiletilcelulosa (CMEC) y succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

En época reciente, se introdujeron sistemas que permiten aplicar muchos de estos polímeros entéricos como dispersiones acuosas, lo que facilita el uso de tecnología de revestimiento con película acuosa para la cobertura entérica de formas farmacéuticas.

Cubiertas de liberación sostenida. Se desarrolló el concepto de formulaciones de liberación sostenida para eliminar la necesidad de indicar regímenes de dosis múltiples, sobre todo para las drogas que requieren niveles sanguíneos relativamente constantes por un período prolongado. Además, se lo adoptó para las drogas que se administran en dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables (p. ej., la ulceración que sobreviene cuando se libera con rapidez el cloruro de potasio en el tracto gastrointestinal).

Los métodos de formulación empleados para obtener la velocidad de disponibilidad deseada de las formas posológicas farmacéuticas de acción sostenida son:

1. Aumentar el tamaño de las partículas de la droga.
2. Incluir la droga en una matriz.
3. Cubrir la droga o la forma farmacéutica que la contiene.
4. Formar complejos de la droga con materiales como resinas de intercambio iónico.

Este capítulo sólo abarca los métodos que implican alguna forma de cobertura.

Los materiales apropiados para producir revestimientos de liberación sostenida son:

1. Mezclas de ceras (cera carnauba, cera de carandaí, etc.) con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ácido palmítico, monopalmitato de glicerilo y alcohol cetílico. Estas mezclas forman cubiertas que se disuelven con lentitud o se descomponen en el tracto GI.
2. Goma laca y ceína –polímeros que permanecen inalterados hasta que el pH del contenido gastrointestinal se torna menos ácido–.
3. Etilcelulosa, que forma una membrana alrededor de la forma farmacéutica y se mantiene intacta en todo el tracto gastrointestinal, pero permite que el agua atraviese la película, disuelva la droga y vuelva al exterior por difusión.
4. Resinas acrílicas, que se comportan de manera similar a la etilcelulosa como material de revestimiento para liberación controlada de la droga por difusión.
5. Acetato de celulosa (diacetato y triacetato).
6. Elastómeros de siliconas.

Al igual que en el caso de las cubiertas entéricas, muchos de los polímeros sintéticos adecuados para la cubierta con película de liberación sostenida fueron preparados como dispersiones acuosas del polímero (denominadas a menudo látex o seudolátex), que se comercializan y facilitan el uso de tecnología de cobertura con película acuosa para la preparación de productos de liberación prolongada.[14]

Se recurrió a diversos métodos para preparar productos de liberación sostenida con técnicas de cobertura con película; por ejemplo, aplicación de revestimientos adecuados a:

1. Gránulos secos (irregulares o esferonizados).
2. Glóbulos (o grageas) cargados de droga.
3. Cristales de droga.
4. Complejos droga/resina de intercambio iónico.
5. Comprimidos.

En los primeros cuatro ejemplos, las partículas finales recubiertas pueden llenar cápsulas de gelatina dura de dos piezas o compactarse en comprimidos. Además, los complejos droga/resina de intercambio iónico recubiertos pueden dispersarse en líquidos viscosos para crear suspensiones líquidas.

Una aplicación bastante singular del comprimido de liberación sostenida cubierto con película es la bomba osmótica elemental. En este dispositivo, el centro de un comprimido (formulado para que contenga componentes osmóticamente activos) se recu-

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

FT 68

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 :		(11) International Publication Number:	WO 94/06416
A61K 9/24	A1	(43) International Publication Date:	31 March 1994 (31.03.94)

(21) International Application Number: PCT/EP93/02556

(22) International Filing Date: 21 September 1993 (21.09.93)

(30) Priority data:
MI92A002192 24 September 1992 (24.09.92) IT

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: JAGOTEC AG [CH/CH]; Seestrasse 47, CH-6052 Hergiswil (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)* : CONTE, Ubaldo [IT/IT]; Via Treviglio, 6, I-21052 Busto Arsizio (IT). LA MANNA, Aldo [IT/IT]; Via Lanfranco, 3, I-27100 Pavia (IT). MAGGI, Lauretta [IT/IT]; Via Folperti, 3, I-27100 Pavia (IT).

(74) Agent: GERVASI, Gemma; Notarbartolo & Gervasi, Viale Bianca Maria, 33, I-20122 Milano (IT).

(81) Designated States: AU, CA, JP, NZ, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published
With international search report.
Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: PHARMACEUTICAL TABLET CAPABLE OF LIBERATING ONE OR MORE DRUGS AT DIFFERENT RELEASE RATES

(57) Abstract

Pharmaceutical tablet consisting of a first layer containing one or more drugs with immediate or controlled release formulation, a second layer containing one or more drugs, either equal to or different from the first layer, with slow release formulation, and a low-permeability barrier-type layer coating said second layer or, alternatively, placed between the first and second layer and, if necessary, containing a drug.

PQ14 PQ12

CLAIMS

1. Pharmaceutical compressed tablet capable of releasing one or more drugs at different rates, consisting of three layers, wherein

- a first layer contains one or more drugs with immediate or controlled release formulation, composed of rapidly swelling and/or soluble and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids, and adjuvants;
- a second layer contains one or more drugs, either equal to or different from those of the first layer, with slow release formulation, composed of swelling and/or gelable and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids, and adjuvants;
- a low-permeability barrier-type layer coating said second layer or, alternatively, placed between the first and second layer, consisting of polymeric substances, adjuvants, plasticizing agents and, if necessary, a drug.

2. The compressed tablet according to claim 1, wherein said polymeric substances of said first layer are selected from the group consisting of cross-linked polyvinylpyrrolidone, low- and medium-molecular-weight hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, carboxymethyl starch, potassium methacrylate-divinylbenzene copolymer, polyvinyl alcohols, starches, starch derivatives, microcrystalline cellulose and

cellulose derivatives, β-cyclodextrin and dextrin derivatives.

3. The compressed tablet according to claim 1, wherein said polymeric substances of said first layer equal 1.0 to 90% by wt. of said layer.

4. The compressed tablet according to claim 1, wherein said adjuvants of said first layer are selected from the group consisting of starch, pregelled starch, calcium phosphate, mannitol, lactose, saccharose, glucose, sorbitol, microcrystalline cellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, starch solution, ethylcellulose, arabic gum, tragacanth gum, magnesium stearate, stearic acid, colloidal silica, glyceryl monostearate, hydrogenated castor oil, waxes, and mono-, bi-, and trisubstituted glycerides.

5. The compressed tablet according to claim 1, wherein said polymeric substances of said second layer are selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose having molecular weight from 1,000 to 4,000,000, hydroxypropyl cellulose having molecular weight from 2,000 to 2,000,000, carboxyvinyl polymers, polyvinyl alcohols, glucans, scleroglucans, mannans, xanthans, alginic acid and derivatives thereof, carboxymethylcellulose and derivatives thereof, poly(methyl vinyl ethers/maleic anhydride), ethylcellulose, methylcellulose, and cellulose derivatives.

6. The compressed tablet according to claim 1, wherein said polymeric substances of said second layer equal 5 to 90% by wt. of said layer.

US005645858A

United States Patent [19]

Kotwal et al.

[11] Patent Number: 5,645,858

[45] Date of Patent: Jul. 8, 1997

[54] **MULTILAYERED CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM**

[75] Inventors: **Pramod M. Kotwal**, Blue Bell, Pa.; **Stephen A. Howard**, Flemington, N.J.

[73] Assignee: **Ortho Pharmaceutical Corporation**, Raritan, N.J.

[21] Appl. No.: **568,907**

[22] Filed: **Dec. 7, 1995**

Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 319,186, Oct. 6, 1994, Pat. No. 5,474,786.

[51] **Int. Cl.**[6] **A61K 9/36**

[52] **U.S. Cl.** **424/495**; 424/490; 424/494; 424/497; 424/458; 424/461; 424/472

[58] **Field of Search** 424/490, 494, 424/495, 497, 458, 461, 472

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

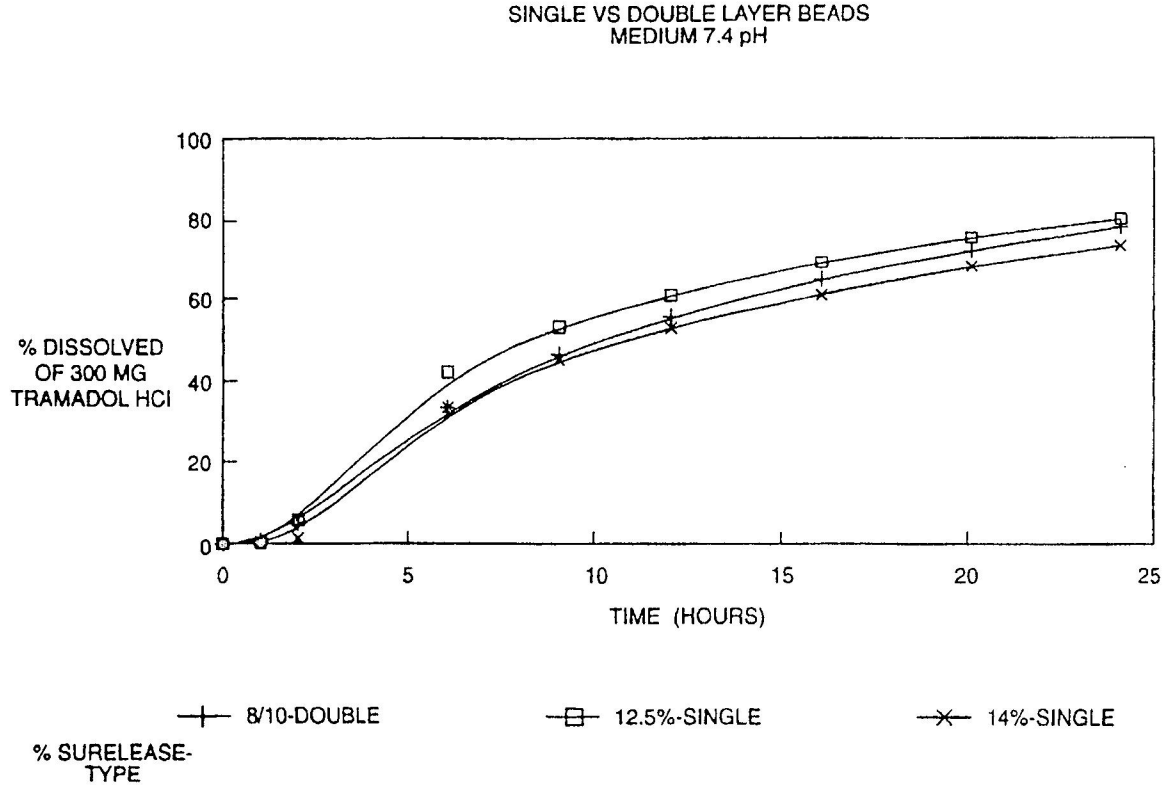
5,213,811	5/1993	Frisbee et al.	424/493
5,229,135	7/1993	Philippon et al.	424/494
5,320,853	6/1994	Noda et al.	424/472
5,395,626	3/1995	Kotwal et al.	424/472
5,407,686	4/1995	Patel et al.	424/468
5,474,786	12/1995	Kotwal et al.	424/472

Primary Examiner—Amy Hulina

[57] **ABSTRACT**

This invention is directed to a multilayered controlled release pharmaceutical dosage form. More particularly the dosage form is adapted for water soluble drugs and comprises a plurality of coated particles wherein each has multiple layers about a core containing a drug active whereby the drug containing core and at least one other layer of drug active is overcoated with a controlled release barrier layer and preferably an outer layer of additional drug is adapted for immediate release to preferably provide one immediate releasing layer and at least two controlled releasing layers of a water soluble drug from the multilayered coated particle.

10 Claims, 1 Drawing Sheet



MULTILAYERED CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

This is a division of application Ser. No. 08/319,186, filed Oct. 6, 1994, which is hereby incorporated by reference. U.S. Pat. No. 5,474,786.

FIELD OF THE INVENTION

This invention is directed to a multilayered controlled release pharmaceutical dosage form. More particularly, the dosage form is adapted for controlled release of water soluble drugs and comprises a plurality of multilayered coated particles, wherein each particle has multiple layers about a core containing a drug active. The drug containing core and at least one other layer of drug active is overcoated with a controlled release barrier layer and an outer layer of additional drug may be adapted for immediate release.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Controlled release pharmaceutical dosage forms are well known and provide distinct advantages for delivery of certain chemotherapies. Controlled release dosage forms are particularly useful for drugs which act optimally at certain levels of plasma concentration over extended periods of time. Controlled release systems may also avoid the presence of ineffective or toxic levels of drugs which result from periodic administration of immediate release dosage forms which provide high initial levels of drug but may leave only ineffectively small amounts of drugs in the plasma near the end of the administration periods (i.e. cycles) prior to subsequent administration of drug. Controlled release dosage forms are also desirable for providing continuous chemotherapy for chronic conditions or those with a long duration of therapy by providing drugs in a sustained released manner that only requires administration either once or twice daily instead of every four to six hours as may be indicated for a particular drug.

The administration of highly water soluble drugs in a controlled release dosage form presents particular problems. The introduction of such highly water soluble drugs in controlled release dosage forms into a patient's digestive system has met with limited success due to the normally unpredictable leaching out of the very water soluble drug active into the digestive system when using conventional sustained release techniques. It is also challenging to provide a substantially zero or constant rate of release for drugs that are highly water soluble for extended periods of time.

It is therefore an object of the present invention to provide a multilayered controlled release pharmaceutical dosage form system, particularly for very water soluble drugs. This system provides desirable plasma levels of drugs with a substantially constant rate of release of the drugs from controlled release layers over a preselected period of time.

SUMMARY OF THE INVENTION

To achieve the objects and objectives in accordance with the invention the present invention provides a multilayered controlled release pharmaceutical dosage form, preferably for water soluble drugs, comprising a plurality of coated particles each comprising: a drug active core which is sequentially overcoated with a first controlled release barrier layer; at least one additional layer containing drug active which is overcoated with an additional controlled release layer; and preferably an outer layer containing drug active which is intended for immediate release; whereby, the amount of drug active in the controlled release barrier material utilized in each coating layer thereof is provided in amounts effective to achieve a desirable plasma level of drug active in a patient over a preselected time period. In particularly preferred embodiments the time period is twelve or twenty-four hours (i.e. corresponding to once or twice daily administration).

In preferred embodiments of the invention the multilayered controlled release pharmaceutical dosage form for water soluble drugs comprises a plurality of coated particles each comprising:

a core comprising an inert material which is coated or granulated with a water soluble drug active;

a first coating layer over the drug containing core comprising a water soluble film forming polymer, preferably the film forming mixture additionally comprises a plasticizer;

a second coating layer over the first coating layer comprising a film forming dispersion or solution which forms a controlled release layer over the coated drug core, preferably a water-based dispersion;

a third coating layer comprising a water soluble film forming polymer and preferably a plasticizer;

a fourth coating layer comprising additional water soluble drug active;

a fifth coating layer comprising a water soluble film forming polymer and preferably a plasticizer;

a sixth coating layer comprising a film forming dispersion or solution which forms a controlled release layer over the coated drug core, preferably a water-based dispersion; and

a final coating layer of a water soluble film forming polymer and preferably a plasticizer.

In preferred embodiments of the invention the water soluble film forming polymer is hydroxypropyl methylcellulose and the plasticizer is polyethylene glycol.

Preferably the film forming polymer which forms the controlled release layer is provided as a water-based dispersion and comprises ethyl cellulose. Preferably the dispersion additionally comprises at least one of dibutyl sebacate, oleic acid, and sodium lauryl sulfate.

In preferred embodiments of the invention the water soluble drug active is selected from the group consisting of tramadol, pseudoephedrine and phenylpropanolamine and salts thereof. More preferably the drug active is very water soluble and is tramadol HCl or pseudoephedrine HCl. Most preferably the drug active is tramadol HCl. The invention is also intended to cover substantially pure active enamtiomers of these drug actives.

In a particularly preferred embodiment of the invention the controlled release layers of the second and sixth coating layers are provided at levels to obtain a substantially constant release profile of the drug active over about a twenty-four hour period.

In other embodiments the invention provides a method of achieving a desirable plasma level of a water soluble drug over a twenty-four hour period in a patient comprising the steps of:

preparing a multilayered controlled release dosage form by sequentially overcoating a drug active containing core with a first controlled release barrier layer;

providing at least one additional layer containing drug active over said first controlled release barrier layer which in turn is overcoated by an additional controlled release layer; and

providing an outer layer containing drug active which is intended for immediate release; whereby, the amount of drug

active and the controlled release barrier material utilized in each coating layer thereof is provided in an amount effective to achieve a desirable plasma level of drug active in a patient over a twenty-four hour period.

In preferred embodiments of the method of the invention the drug is tramadol HCl or pseudoephedrine HCl.

In other preferred embodiments of the method of the invention the sequential coatings are all applied in aqueous systems.

In particularly preferred embodiments of the method of the invention the multilayered dosage form comprises at least one additional coating layer of a water soluble film forming polymer interposed between one or more of the controlled release layers and the adjoining layer containing drug active to assure uniformity of the dosage form.

In other embodiments of the invention two or more drug actives may be provided in one or more of the drug containing layers of the multilayered dosage forms.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

FIG. 1 is a graph showing percent dissolved over time of single and double layer (controlled release layer) coated beads of the drug tramadol HCl.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

Reference will now be made in detail to preferred embodiments of the invention. Examples of the preferred embodiments are illustrated in the following example section.

As used herein the term water soluble refers to those compounds and compositions which range from slightly soluble to very soluble in water. Actives which are moderately to highly water soluble are particularly preferred for use in this invention because the multilayered approach taken herein provides barriers to premature leaching of water soluble actives which may, in clinical use, undesirably speed up the rate of release of such actives from conventional sustained release dosage forms. Examples of very or highly water soluble actives include tramadol HCl, pseudoephedrine HCl and phenylpropanolamine HCl.

The multilayered controlled release pharmaceutical dosage form of the invention is well suited for water soluble and very water soluble drugs. The plurality of coating layers including at least two controlled release layers and various sealing layers provide a dosage form which permits effective and desirable controlled release of drug substance from a plurality of coated pellets in a dosage form by providing at least two diffusion barriers through which drug active is slowly released. The multilayered coated particles of the invention are particularly well suited for very water soluble drugs since the multicontrol release barrier approach of the present invention mitigates the possibility of premature leaching out of very water soluble drug active in aqueous systems such as the digestive tract. While the present invention can be used for non-water soluble drugs it is particularly advantageous when applied to more water soluble drugs which are more prone to leaching as described above. The multilayered dosage form may contain more than one drug active in any or all of the drug containing layers thereof.

The drug active core of the multilayered controlled release pharmaceutical dosage form is generally a sugar sphere which is coated with a drug active. This core may however be a combination of a drug active and binder which is granulated into a sphere or the core may be some other non-active substance besides sugar. Each time drug active is provided in a layer it is first overcoated with a water soluble film forming polymer to inhibit the leaching of such drug active during processing into the next applied layer, e.g. controlled release layer. Such leaching into the controlled release layer may have the effect of contaminating the controlled release layer to provide for inconsistent results from layer to layer and/or batch to batch of the drug dosage form because the presence of the leached active would provide for premature release of the active as well as opening up excess space in the controlled release layer for further premature diffusion of the drug active therefrom. The inclusion of such a protective layer over the drug active is particularly indicated in the present invention because of the aqueous nature of the preferred water based polymer controlled release layer which is to be provided over each drug containing core. Further, in cases where the drug is particularly water soluble, undesirable leaching is a probable result absent provision of a protective coating of a water soluble film forming polymer over the drug containing layer.

It is preferred that the water soluble film forming polymer comprises a plasticizer to assure adequate flexibility of the film forming polymer layer. If the film forming polymer layer is comprised of a substance which inherently has adequate flexibility then a plasticizer may not be necessary. The water soluble film forming polymer is preferably hydroxypropyl methylcellulose but may be other suitable polymers such as hydroxypropyl cellulose or povidone and more preferably additionally comprises polyethylene glycol and or propylene glycol as plasticizer. Preferably this polymer is in a liquid solution. Other water soluble polymers may be applied as would be known to those skilled in the art.

The controlled release layer of the multilayered drug dosage form of the invention is a diffusion layer through which drug is released in a controlled manner. It is particularly desirable that the controlled release diffusion layer be water based for ease of processing and environmental concerns. The use of a water based dispersion to form a controlled release layer indicates the use of a protective undercoating as described above to protect against premature leaching of the underlying drug into the subsequently applied controlled release layer which may provide inconsistent release patterns for the drug. While the present invention preferably provides for two controlled released layers; three or more controlled release layers are contemplated and are a part of the present invention. The use of two or more controlled release layers and the underlying drug layers may also provide for customization of the multilayered drug pellets controlled release profile of one drug or for the release of a mixture of drug actives from the pellet.

In preferred embodiments of the invention an immediate release layer of drug is provided on the outside core of the multilayered pellet to provide for the immediate introduction of an effective amount of drug active to a patient. An effective level of drug active is then maintained through the gradual release of additional drug active by diffusion through the controlled release layers of the drug while it remains in the digestive system.

The controlled release layer may be a solution or dispersion of a film forming polymer. Preferably, the controlled release layer is applied as a water based dispersion comprising ethyl cellulose. More preferably, the dispersion additionally comprises plasticizer ingredients such as dibutyl sebacate and oleic acid. A particularly preferred water based controlled release dispersion is sold under the trademark

SURELEASE and comprises ethyl cellulose, dibutyl sebacate, oleic acid, ammoniated water, and fused silica.

The multilayered controlled release pellets of the invention are preferably provided in a hard gelatin capsule but may also be provided in any other suitable oral dosage form such as a matrix comprising such pellets agglomerated with an appropriate and compatible binder to form a unitary solid dosage form which will release the intact pellets in the digestive tract after swallowing.

The film forming process of the invention can be carried out in conventional pans, preferably pans with one way air flow to provide more control over the pan environment. More preferably the coating is accomplished in a fluidized bed which is an air suspension technique known as "Wurster" coating. Most preferably the pellets are coated in a rotor granulator with a top fluid bed which provides rotation of the pellets during coating to ensure a more uniform coat of the pellets. Examples of a preferred coating apparatus of the invention is a GLATT GPCG-5 rotor granulator. Other coating materials and techniques can be applied such as those disclosed in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy,* Lachman et al., 3d edition, 1986.

The invention will now be illustrated by examples. The examples are not intended to be limiting of the scope of the present invention but read in conjunction with the detailed and general description above, provide further understanding of the invention and outline a process for preparing the compositions of the inventions and methods of practicing the invention.

EXAMPLES

The following ingredients, processes and procedures for preparing the compositions of the present invention correspond to that described above. The procedure below describes with particularity the various formulation ingredients and procedures utilized. Any methods, starting materials, reagents or excipients which are not particularly described will be generally known and available to those skilled in the pharmaceutical formulation arts. All formulation percentages are provided in percent by weight by total weight of the composition.

Example 1

300 mg. tramadol sustained release capsules

A. Composition: Unit Dose

The theoretical quantitative composition (per unit dose) for tramadol HCl 300 mg sustained release capsules is provided below:

Components	% weight/weight (theoretical)	mg/Capsule (theoretical)
Tramadol HCl	68.34	300
(OPADRY ® Clear YS-3-7011)[1]	1.14	5.01
Purified Water, USP[2]	—	—
Sugar Spheres, NF	12.5	54.87
OPADRY ® Clear YS-1-7006[3]	4.48	19.66
SURELEASE ® E-7-7050[4]	13.54	59.44
Capsules[5]	—	—
Total	100.00%	438.98mg[6]

-continued

Components	% weight/weight (theoretical)	mg/Capsule (theoretical)

[1]A mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol and propylene glycol.
[2]Purified Water, USP is evaporated during processing.
[3]A mixture of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.
[4]Solid content only of a 25% aqueous dispersion of a mixture of ethyl cellulose, dibutyl sebacate, oleic acid, ammoniated water and fumed silica. The water in the dispersion is evaporated during processing.
[5]White, opaque, hard gelatin capsule, size 00.
[6]Each batch is assayed prior to filling and the capsule weight is adjusted as required to attain 300 mg tramadol hydrochloride per capsule.

The quantitative batch composition for tramadol hydrochloride 300 mg sustained release capsule is shown below (Theoretical batch quantity 25,741 capsules):

Components	Weight
Step 1: Preparation of Tramadol Hydrochloride Beads (bead Build-up #1)	
Opadry ® Clear YS-3-7011	12.000
Purified Water, USP	0.200
Sugar Spheres, NF	5.454
	4.000
Total Weight Tramadol Hydrochloride Beads (Bead Build-up #1)	16.200 kg
Step 2: Clear & Sustained Release Bead coating #1	
Tramadol Hydrochloride Beads (derived from Step 1)	8.000
Opadry ® Clear YS-1-7006	0.360
Purified Water, USP	5.928
Surelease ® E-7-7050	0.672
Total Weight Clear Coated Sustained Release Beads	9.032 kg
Step 3: Tramadol Hydrochloride Beads (Build-up #2)	
Sustained Release Beads (derived from Step 2)	8.000
Tramadol Hydrochloride	4.320
Opadry ® Clear YS-3-7011	0.072
Purified Water, USP	1.964
Total Weight Tramadol Hydrochloride Beads (Build-up #2)	12.392 kg
Step 4: Clear & Sustained Release Bead Coating #2	
Tramadol Hydrochloride Beads (derived from Step 3)	10.000
Opadry ® Clear YS-1-7006	0.250
Purified Water, USP	6.450
Surelease ® E-7-7050	1.050
Total Weigh Tramadol Hydrochloride Sustained Release Beads	11.300 kg
Step 5: Capsule Filling	—

B. Methods of Manufacturing and Packaging

NOTE: The drug substance and excipients may be deagglomerated, if needed, by milling or screening.

Step 1: Preparation of Tramadol Hydrochloride Beads (Bead Build-up #1)

a. Preparation of Tramadol Hydrochloride Build-up Solution

i. Admix the batch quantity of Purified Water, USP and the batch quantity of Opadry® Clear YS-3-7011.

ii. Add the batch quantity of tramadol hydrochloride and mix for approximately 1.5 hours.

b. Preparation of Tramadol Hydrochloride Beads

i. Load the bowl of a suitable bead coater such as the Glatt GPCG 5 Rotor-Granulator with the batch quantity of sugar spheres, NF and heat until the bed reaches approximately 40° C.–60° C.

ii. While maintaining the bed temperature at approximately 40°–60° C., spray the entire tramadol hydrochloride/Opadry® Clear YS-3-7011 solution prepared in Step 1.a. onto the sugar spheres.

iii. Remove the tramadol hydrochloride beads from the granulator and screen to remove any agglomerates and any fine powder.

Step 2: Clear and Sustained Release Bead Coating #1

a. Preparation of Clear Coat #1

Add 54.7% of the batch quantity of Purified Water, USP (3.240 kg) and the batch quantity of Opadry® Clear YS-1-7006 (0.360 kg) and mix for approximately 1–2 hours.

b. Preparation of Sustained Release Dispersion #1

Add 11.3% of the batch quantity of Purified Water, USP (0.672 kg) and 2.688 kg of Surelease® E-7-7050 dispersion and mix for approximately 1–2 hours.

c. Preparation of Coated Beads

i. Transfer the batch quantity of the tramadol hydrochloride beads prepared in Step 1. (8.0 kg) into a suitable bead coater such as the Glatt GPCG 5 Rotor-Granulator and heat until the bed reaches approximately 40° C.–60° C.

ii. Maintain the bed temperature at the following conditions and spray:

40° C.–60° C. 88.9% of the Opadry® Clear YS-1-7006 solution prepared in Step 2.a.

42° C.–50° C. the batch quantity of the Surelease® E-7-7050 dispersion prepared in Step 2.b.

40° C.–60° C. the remaining batch quantity (11.1%) of the Opadry® Clear YS-1-7006 solution prepared in Step 2.a.

iii. Remove the tramadol sustained release beads derived in Step 2.c.ii. from the granulator and screen the beads to remove any agglomerates and any remaining fine powder.

Step 3: Tramadol Hydrochloride Beads (Build-up #2)

a. Preparation of the Tramadol Hydrochloride Build-up Solution

i. Add the batch quantity of Purified Water, USP and the batch quantity of Opadry® Clear YS-3-7011.

ii. Add the batch quantity of tramadol hydrochloride and mix for approximately 1–2 hours.

b. Preparation of the Tramadol Hydrochloride Beads

i. Load the bowl of a suitable bead coater such as the Glatt GPCG 5 Rotor-Granulator with the batch quantity of sustained release beads from Step 2. (8.0 kg) and heat until the bed reaches approximately 40° C.–60° C.

ii. Spray on the entire tramadol hydrochloride/Opadry® Clear YS-3-7011 solution prepared in Step 3.a. onto the heated sustained release beads, while maintaining the bed temperature at approximately 40° C.–60° C.

iii. Remove the tramadol hydrochloride beads from the granulator and screen the beads to remove any agglomerates and any fine powder.

Step 4: Clear and Sustained Release Bead Coating #2

a. Preparation of Clear Coat

Add 34.9% of the respective batch quantity of Purified Water, USP (2.250 kg) and the respective batch quantity of Opadry® Clear YS-1-7006 (0.250 kg) and mix for approximately 1–2 hours.

b. Preparation of Sustained Release Dispersion #2

Add to a suitable stainless steel mixing tank 16.3% of the batch quantity of Purified Water, USP (1.050 kg) and 4.200 kg of Surelease® E-7-7050 dispersion and mix for approximately 1–2 hours.

c. Preparation of Coated Beads

i. Transfer the batch quantity of the tramadol hydrochloride beads prepared in Step 3. (10.0 kg) into a suitable granulator such as the Glatt GPCG 5 Rotor-Granulator and heat until the bed reaches approximately 40° C.–60° C.

ii. Maintain the bed temperature at the following conditions and sprays:

40° C.–60° C. 80% of the Opadry® Clear YS-1-7006 solution prepared in Step 4.a.

42° C.–50° C. the batch quantity of the Surelease®E-7-7050 dispersion prepared in Step 4.b.

40° C.–60° C. the remaining batch quantity (20.0%) of the Opadry® Clear YS-1-7006 solution prepared in Step 4.a.

iii. Remove the tramadol sustained release beads derived in Step 4.c.ii. from the granulator and screen the beads to remove any agglomerates and any remaining fine powder.

iv. Dry the beads in a 45° C.–55° C. dry heat oven for approximately 24 hours.

Step 5: Capsule Filing

a. Based on the in-process assay results, calculate the fill weight of the tramadol hydrochloride sustained release beads.

b. On a suitable filling machine or by hand, fill the calculated amount of tramadol hydrochloride sustained release beads into white, opaque, hard gelatin capsules (size 00).

Example 2

Preparation of Pseudophedrine sustained Release Capsules

Follow the procedure of Example 1 but replace the tramadol HCl with pseudophedrine HCl and reduce all of the ingredients to two-thirds to produce 200 mg pseudophedrine sustained release capsules.

The present invention provides for a heretofore unrealized consistent drug release pattern for very water soluble drugs such as tramadol HCl and pseudophedrine HCl from a sustained released pellet system. The advantages obtained by the multilayered pellets of the invention are indicated in the appended graph of FIG. 1 for comparing formulations for tramadol. The graph shows that the double layer bead of the invention (i.e. two controlled release layers, i.e. 8% and 10% controlled release layer amounts, by weight of the total weight of the beads) provides a more linear (i.e., more constant or uniform) release rate as compared to single layered beads with a single controlled release layer (i.e., 12.5% and 14% controlled release layer amounts by weight of the total weight of the beads).

The scope of the present invention is not limited by the description, examples or suggested uses herein and modifications can be made without departing from the spirit of the invention. The multilayered dosage forms of the invention may, for example, have other applications and uses in addition to those described herein, e.g. for vitamin supplements or for controlled delivery of diagnostic agents.

Applications of the compositions and methods of the present invention for medical or pharmaceutical uses can be accomplished by any clinical, medical, and pharmaceutical methods and techniques as are presently or prospectively known to those skilled in the art. Thus it is intended that the invention cover any modifications and variations of this invention provided that they come within the scope of the appended claims and their equivalents.

What is claimed is:

1. A multilayered controlled release pharmaceutical dosage form for water soluble drugs comprising a plurality of coated particles each comprising: a drug active core comprising a mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol and propylene glycol which is sequentially

overcoated with a first controlled release barrier layer comprising ethyl cellulose; and at least one additional layer containing drug active comprising a mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol and propylene glycol which is overcoated with an additional controlled release layer comprising ethyl cellulose; whereby, the amount of drug active and the controlled release barrier material utilized in each coating layer thereof is provided in amounts effective to achieve a desirable plasma level of drug active in a patient over a preselected twelve to twenty-four hour period.

2. The multilayer dosage form of claim 1 additionally comprising an outer layer containing drug active which is intended for immediate release.

3. The multilayer dosage form of claim 1 comprising at least one additional coating layer of a water soluble film forming polymer interposed between one or more of the controlled release layers and the adjoining layer containing drug active.

4. A method of achieving a desired plasma level of a water soluble drug over a desired time period in a patient comprising the steps of:

preparing a multilayered controlled release dosage form by sequentially overcoating a drug active containing core comprising a mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol and propylene glycol with a first controlled release barrier layer comprising ethyl cellulose; and

providing at least one additional layer containing drug active comprising a mixture of hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol and propylene glycol over said first controlled release barrier layer which is overcoated by an additional controlled release layer comprising ethyl cellulose; whereby, the amount of drug active and the controlled release barrier material utilized in each coating layer thereof is provided in an amount effective to achieve a desirable plasma level of drug active in a patient over a desired period of time.

5. The method of claim 4 additionally comprising an outer layer containing drug active which is intended for immediate release.

6. The method of claim 4 wherein the desired time period is about twelve or twenty-four hours.

7. The method of claim 4 wherein the drug is tramadol HCl or pseudoephedrine HCl.

8. The method of claim 4 wherein the sequential coatings are all applied in aqueous systems.

9. The method of claim 4 wherein the multilayered dosage form comprises at least one additional coating layer of a water soluble film forming polymer interposed between one or more of the controlled release layers and the adjoining layer containing drug active.

10. The method of claim 4 wherein two or more different drug actives are provided in the dosage form.

* * * * *

80 77

375
2005-07-24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Febrero 11 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	00 002 028
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430 12252
	Oficio No.	
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 6 a 20 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 21 a 22 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un procedimiento preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua y un tamaño de glóbulo homogéneo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/22 // 9/24.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania (DE) No. 19901692.5 del 18 de enero de 1999, con respecto a la cual la fecha de

presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad de la Solicitud

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero las reivindicaciones mencionan un procedimiento pero no se caracterizan por ningún paso o etapa con alguna condición específica. Sino que menciona los ingredientes de la composición a obtener, lo cual no caracteriza al procedimiento. Debe aclararse y escribir aparte la reivindicación de producto y aparte la reivindicación de procedimiento.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico 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.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el articulo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18 de enero de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D2	WO 94 06416	Tableta Farmacéutica capaz de liberar una ó más drogas con diferentes velocidades de liberación	Mar 31, 1994
D3	US 5 645 858	Formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada multicapa	Jul 8, 1997

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, 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.*

Las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC.

D1 enseña los polímeros para recubrir con una película la superficie de un sustrato como polvo o gránulos (ver folio 67). Enseña que se desarrollaron las formulaciones de liberación sostenida para eliminar las dosificaciones múltiples y para drogas que se administran en dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables. Agrega que los métodos de formulación empleados para obtener la velocidad de liberación deseada son (1) aumentar el tamaño de partícula de la droga, (2) incluir la droga en una matriz, (3) cubrir la droga o la forma farmacéutica que la contiene, (4) formar complejos de la droga con materiales poliméricos.

D2 enseña una forma de dosificación de liberación controlada. Divulga composiciones que liberan una o más drogas a diferentes velocidades, las cuales tienen tres capas de polímeros entre los que se mencionan celulosa microcristalina y HPC (ver folio 72).

D3 enseña formas de dosificación de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, con el fin de que su velocidad de liberación sea constante. En estas, las partículas comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl.

Se observa que lo enseñado las anterioridades es: D1: gránulos que contienen un compuesto activo y polímeros de liberación controlada; D2: composiciones que contienen un compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC; D3: partículas que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con HPMC, PEG y PG y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl. Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades, como p. ej. D1 y D3 ó D2 y D3 sugiere la contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, que es objeto de esta solicitud. Porque conociendo (D2) las composiciones que contienen un compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC y (D3) las partículas de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, que comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC, donde el compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl; para una

persona conocedora de la materia era obvio el elaborar de manera similar, partículas que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) la conformación de las composiciones de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque los sustratos que son un compuesto activo muy soluble en agua mencionado en las anterioridades sugieren el sustrato de esta solicitud y los excipientes de las anterioridades sugieren la celulosa microcristalina y HPC, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar las composiciones de esta solicitud de manera similar; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban la forma de mezclar sustratos con celulosa microcristalina y HPC, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era es la necesidad de proporcionar glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, glóbulos que son evidentes para una persona conocedora de la materia; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Libro (*)	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	WO 94 06416	1 a 7	Nivel inventivo
D3	US 5 645 858	1 a 7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 24 FEB. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 270	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007