

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94046, Bogotá de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (071) 6162061 - 6162062 - 6161660 - 6161660

2377/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

I

Radicación : 00073349 00000001

Folios: 106

Fecha (ACD): 2000-11-28 15:36:34

Trámite : 032 PATENTES D I REGISTRO/ 444 REMESA

Dependencia: 2060 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00073349

Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 3458 del 21 de noviembre de 2000, relacionado con el concepto técnico 1886 del 21 de noviembre, me permito manifestar lo siguiente:

Acompaño al presente memorial la copia certificada de la solicitud de Patente Número 9923045.0 presentada en Gran Bretaña el día 29 de septiembre de 1999, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuáles son los requisitos faltantes. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio y que de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P.. 68.228
Cód. 5376



INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

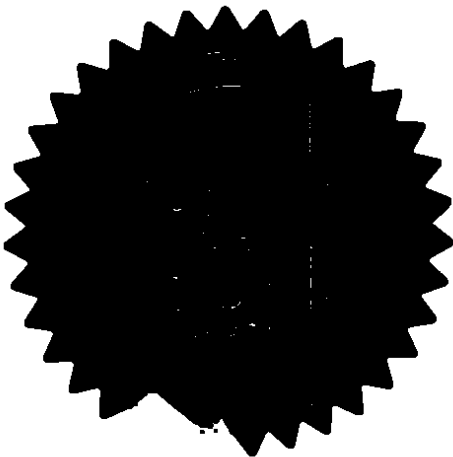
2377

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

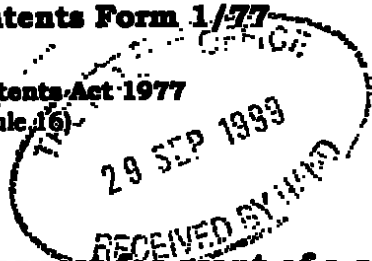
In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

Dated 15 September 2000



The
**Patent
Office**

1/77

30 SEP 99 E4804-1 00052
P42/7700 0.00 - 9923045.0

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

29 SEP 1999

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your reference	4-31158P1		
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	9923045.0		
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND		
	Patent ADP number (if you know it)			
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND		
4.	Title of invention	New oral formulations		
5.	Name of your agent (if you have one)			
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001		
6.	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)	
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. (see note (d))	Yes		

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 37

Claim(s) 5

Abstract 1

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination and search (*Patents Form 9/77*) One

Request for substantive examination (*Patents Form 10/77*)

Any other documents (please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B.A. Yorke & Co

B.A. Yorke & Co.

29.09.99

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

New oral formulations

This invention relates to a controlled release oral pharmaceutical composition and more particularly to a unit dosage that upon administration releases an active agent in a time-controlled fashion.

Controlled release formulations may be formulated with following aspects in mind:

- a) the time until the release of active agent (lag time or delay time)
- b) the rate of release of active agent (fast or slow)
- c) the duration of release of active agent (long or short)

Such aspects may be observed in standard in vitro dissolution tests, e.g., in water or if desired in body fluids, e.g., artificial gastric juices.

Little has been published on reliable time-controlled release formulations allowing a release at a pre-determined time of a single or repeated doses of active agents. There exists a need for such formulations which are commercially acceptable.

After extensive testing, we have now found that it is possible to produce a pharmaceutical composition capable of releasing at a specific time, i.e., with a time delay or lag time, a pharmaceutical active agent or active agent mixture, e.g., substantially independently of the concentration and type of ions present in the gastro-intestinal environment, e.g., hydrogen ions and hydroxyl ions, i.e., independently of pH, phosphate ions, and also independently of enzymes, present into the surrounding body fluid.

The present invention provides in one aspect a pharmaceutical composition comprising a first component comprising a first active agent dose wherein on contact with water (or body fluid) 70 to 95 % of said dose is released in water within 3 to 4 hours, and a second component comprising a second active agent dose, a water soluble osmosis inducing agent and a water swellable excipient, said second component having a water (or body fluid) permeable coating which, in use upon penetration by water, ruptures after a certain delay time, e.g., due to the swelling of the swellable excipient, and releases (at a pre-determined time) the active agent (hereafter referred to additionally as pharmaceutical compositions of the present invention).

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a first component comprising an active agent wherein 70 to 95 % of said active agent in first component is released in water within 3 to 4 hours, and a second component comprising the active agent, a water soluble osmosis inducing agent and a swellable excipient in water, said second component having a coating which, upon penetration by the aqueous fluids, breaks after a certain period due to the swelling of the swellable excipient, and releases the active agent at a pre-determined time.

By "within 3 to 4 hours" is meant that at the end of a period of 3 to 4 hours the specified dose of active agent, e.g., >80% or > 85%, has been released.

The active agent may be a single active agent or may be a mixture. The active agent may be the same in the first and second doses or different in each dose. Preferably the active agent is the same.

In one embodiment, the coating for the second component is a film, e.g., semi-permeable membrane. The swellable excipient swells in presence of water or body fluid which penetrates through the coating and creates mechanical pressure within the second component thereby causing the coating to rupture or break and the system to open, e.g., like a lid of a box. Also, the swellable excipient may act as an osmotic agent drawing the water into the second component. The thickness of the coating is one of the parameters that controls the time delay, with more coating resulting in a longer time delay.

It will be appreciated that the term "rupture" preferably refers to breaching but it may also refer to any film system which rapidly (e.g. over 30 minutes or less) dissolves or disappears or changes its properties to permit egress of the active agent

In another aspect there is provided a controlled release formulation, e.g., the second component, for releasing an active agent dose after a lag time wherein the active agent is released 6 to 12 hours, e.g., 8 hours, after ingestion.

The second component may be coated with two films. A first film is directly in contact with the second component and is preferably a semi-permeable membrane. The second film may be a semi-permeable (e.g., allowing the passage of e.g. water or active agent in one

84
81

direction) or permeable. The films used in this embodiment may be, e.g., 2 to 5 times, thinner than the one used in a one-film embodiment. Such a composition may provide if desired longer delay times for the second component with a good release of the second dose of active agent. It further provides certain advantages as, e.g., reducing the amount of coating used.

By "first component" is meant a component capable of releasing immediately or in a controlled manner, e.g., sustained release, a first therapeutically effective dose of active agent when said first component is put in contact with water or body fluids.

By "second component" is meant a component capable of releasing immediately or in a controlled manner, e.g., sustained release, a second therapeutically effective dose of active agent when said second component is contacted to water or body fluids.

By "semi-permeable membrane" is meant a membrane suitable for the passage of the water (or body fluid) into an active agent containing core which is coated with said membrane and hinders egress of a dissolved active agent out of the core.

By "film", "film-coating" or "membrane" is meant, unless stated otherwise, a coating which is applied onto a core component, e.g., the first or second component.

By "delay time or lag time" is meant the duration of time between administration of the composition and the release of an effective dose of active agent from the first or second component.

A person skilled in art will appreciate that various plasma profiles may be obtained by varying, e.g., :

- the composition of the first and/or second components, e.g., the nature and amount of excipients and/or active agent(s)
- the delay time
- the type of semi-permeable and/or non semi permeable membrane
- the speed and nature of the active agent release onset (e.g. fast, slow, exponential, logarithmic, linear), which may depend on the rate of rupture of the membrane.

The composition according to the invention may be used for administrating a wide variety of active agents.

The composition according to the invention is suitable for example for water-soluble and also water-insoluble, solid, pharmaceutical active ingredients, which may be inorganic or in particular organic active substances, and are to be used in accordance with their indication as analgesics, antipyretics, antirheumatics, sedatives, hypnotic agents, anti-epileptics, depressants and stimulants, anaesthetics, neuroleptic analgesics, antihistamines, antihypertensive agents, anticoagulants, antithrombotic agents, psychopharmacological agents, psycholeptics, chemotherapeutic agents, e.g. antibiotics, sulphonamides, antituberculosis agents (tuberculostatic agents) or also chemotherapeutic agents against tropical infections, diuretics, spasmolytics, cardiovascular agents, e.g. sympathomimetics, antihypertensive agents, cardiac stimulants, e.g. cardiac glycosides and digitaloids, parenteral sugar therapeutics, analeptics acting on the central nervous system, geriatric agents, tonolytics (of striated muscles), anti-Parkinson agents, cytostatic agents, immunosuppressants, tonics and vitamins, according to B. Helwig (Moderne Arzneimittel), 1980.

As antibiotics, penicillin, tetracycline, chlorotetracycline, bacitracin, nystatin, streptomycin, neomycin, polymyxin, gramicidin, oxytetracyclin, chloramphenicol, erythromycin, rifampicin, cefazolin, cefoxitin, cefsulodin, cefotiam and mefoxin may be used, and as chemotherapeutic agents sulfamethazine, sulfamerazine, sulfamethizole and sulfisoxazole may be used, as solid active ingredients for the presentation according to the invention. In addition, e.g. as sedatives and hypnotic agents chloral hydrate, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, codeine and carbromal may be used, and as cardiac glycosides and digitaloids digitoxin and digoxin may be used, and as sympathomimetics epinephrine may be used as the solid active substance in water-soluble form or water-insoluble form.

In particular, antipyretics, analgesics and antirheumatics may be used as the solid active ingredient in the presentation according to the invention in suitable water-soluble form or water-insoluble form, for example propyphenazone, aminophenazone, aspirin (ASA), antipyrine, methyl nifenazine, melaminsulfone, sulfenazone, phenacetin, pentazocine, lactophenin, paracetamol, quinine, flufenamic acid, mefenamic acid, tolfenamic acid, meclofenamic acid, niflumic acid, clonixin or clonixidin, flunixin, ibuprofen, suprofen,

ketoprofen, fenoprofen, piroprofen, diclofenac, ibufenac, proctidic acid, naproxen, cicloprofen, tolmetin, cloniprac, tiaprofenic acid, oxaprozin, fenclozic acid, fentiazac, clidanac, fendonac, fenoprofen, flurbiprofen, carprofen, sulindac, cinmetacin, fenbuten, etodolac, butifufen.

Most advantageously, psychopharmacological agents may be used as the solid active ingredient in the presentation according to the invention, e.g. neuroleptics, antidepressants, thymoleptics, thymorethical drugs and tranquilisers in water-soluble form or water-insoluble form, such as thioridazine, imipramine, desimipramine, clomipramine, ketimipramine, opipramol, amitriptyline, nortriptyline, reserpine, aromazine, chlorpromazine, fluopromazine, methopromazine, trimeprazine, diethazine, promethazine, aminopromazine, mepazine, pipamazine and maprotiline.

In addition, antihypertensive agents, such as oxprenolol and metoprolol may be used as the solid active ingredient in the presentation.

In a preferred embodiment a composition according to the present invention is used for administering Rivastigmine (Exelon®) which is useful in the treatment of patients with mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type, also known as Alzheimer's Disease.

Rivastigmine may be administered as the hydrogen tartrate (hta) in unit dosage form, e.g., an immediate release capsule, at a dose of from 0.5 mg to 6 mg twice a day.

Little has been published in detail on Rivastigmine's biopharmaceutical properties in humans. It is rapidly and completely absorbed. We have found that it is metabolised mainly through hydrolysis by esterases, e.g., acetyl and butyryl cholinesterase and has a plasma half life of 1 hour. It is subject to pre-systemic and systemic metabolism. We now have found that sustained release formulations of Rivastigmine may be produced with advantageous properties, e.g., better tolerability. Suitable test may be effected in fasted beagle dogs.

According to the present invention, Rivastigmine may be used in the form of the free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferably the hydrogen tartrate (hta) is used.

The composition of the invention allows, e.g., the manufacture of once a day pharmaceutical oral forms for patients who have to take more than one dose of an active agent per day, e.g.,

at specific times, so that their treatment is simplified. With such compositions tolerability may be improved, e.g., with Rivastigmine, and this may allow a higher starting dose and a reduced number of dose titration steps.

In a further aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising rivastigmine adapted so that in use on oral administration a therapeutically effective dose of rivastigmine is released only after 6 hours (hereafter referred to additionally as pharmaceutical compositions of the present invention).

In a further aspect the invention relates to a pharmaceutical composition capable of releasing twice on administration a therapeutically effective dose of rivastigmine at different intervals upon oral administration (hereafter referred to additionally as pharmaceutical compositions of the present invention).

In preferred pharmaceutical composition of the invention, a first therapeutically effective dose of rivastigmine is released within 3 to 4 hours of ingestion and, subsequently, a second therapeutically effective dose of rivastigmine is released 6 to 12, preferably 8 to 10 hours, after ingestion.

The first component may be produced, e.g., by any conventional methods to provide the desired controlled release characteristics. It may be produced in solid form, e.g., a tablet, (e.g., a matrix-tablet), coated particles (e.g., non-pareilles) or pellets, e.g., coated pellets.

In one embodiment of said first component, the active agent is incorporated in a hydrophilic substance forming a gel substance on contact with water, e.g., which may be present in a ratio of from 10 to 50%, e.g., 15 to 45%, by weight of the first component, e.g., in the form of a controlled release tablet formulation, e.g., a matrix-tablet.

Hydrophilic gel forming substances commonly used in tablet formulations may be used and reference is made to the extensive literature on suitable substances, see in particular Fiedler's "Lexicon der Hilfstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996 and "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade and Weller Ed.(1994) the contents of which are incorporated herein by reference.

56
83

Preferred hydrophilic gel forming substances which may be used for the first component include one or more natural, partially or totally synthetic, anionic or, preferably, non-ionic hydrophilic gums, modified cellulose substances or protein aqueous substances such as, for example, acacia, gum tragacanth, locust bean gum, guar gum, karaya gum, agar, pectin, carrageen, soluble and insoluble alginates, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, carboxypolymethylene, gelatin. Preferred are cellulose which include methylcellulose, hydroxypropylcellulose and especially hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose.

Especially preferred hydrophilic gel forming substances which may be used for the first component comprises high-viscosity hydrophilic swellable substances, e.g. substances having a viscosity in the range of 10,000 to 200,000 mPa-s, e.g. 50,000 to 150,000 mPa-s, e.g., 100,000 mPa-s. A preferred swellable substance which may be used is hydroxypropylmethylcellulose, e.g., Methocel, e.g., K100M (100,000 mPa-s / 2% solution in water at 20°C), having a methoxyl content of, e.g., 15 to 30%, e.g., 19 to 24%, and a hydroxypropoxyl content of, e.g., 5 to 15%, e.g., 7 to 12%. Swellable substances with diverse viscosities may be prepared as disclosed in "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade and Weller Ed.(1994).

The weight portion of hydrophilic gel forming substances in the formulation may be from 10 to 50%, e.g., 25 to 50%, preferably 40%.

Said first component may comprise 3 to 20%, e.g. 5 to 15%, e.g. 6 to 13% by weight of the active agent, e.g., rivastigmine hydrogen tartrate (hta).

It may be also convenient to incorporate in the first component at least one of other soluble or insoluble pharmaceutical excipients as tablet diluents such as calcium sulphate, calcium phosphate, lactose, mannitol, sucrose. For example, microcrystalline cellulose in granular powder and/or fine powder may be incorporated e.g. from 10 to 50%. For example, microcrystalline cellulose fine powder may be present in a range of 20 to 50%, e.g. 30 to 40% by weight of the first component and microcellulose granular powder in a range of 10 to 40%, e.g., 20 to 30% by weight of the first component.

At least one glidant, e.g., dispersed silicon dioxide, talc, may be present in a range of 0.1 to 1% by weight of the first component and at least one tablet lubricant, e.g., magnesium stearate, stearic acid, hydrogenated castor oil, polyethethylene glycol, may also be present in a range of 0.1 to 1% by weight of the first component, preferably 0.5%.

For example, the first component in this specific embodiment may have the following active agent, e.g., rivastigmine, release characteristic in water or artificial stomach juices (e.g. 0.1 N HCl) :

time (minutes)	amount (percentage)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90
240	80-95
300	88-98
360	>92

In a further embodiment of the first component, the active agent is incorporated in coated particles comprising a diffusion coating. The coating may be adapted to provide the controlled release of the active agent. Coating aids, conveniently used in coating formulation may be used. These coatings may include further binders, lubricants, glidants, stabilising agents, fillers or diluents, surfactants and the like. As disintegrants one can particularly mention CMC-Ca, CMC-Na, crosslinked PVP (Crospovidone, Polyplasdone or Kollidon XL), Alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP, Crospovidone, crosslinked CMC and Ac-Di-Sol.

As binders which may be used in these coatings one can particularly mention polysaccharides, e.g. potato starch, wheat starch, corn starch, hydroxypropylmethylcellulose, e.g., products known under the registered trade marks Avicel[®], Filtrak[®], Heweten[®] or Pharmacel[®].

Preferably cores which may be used for the first component are inert and water soluble. Typically the diameter is about 0.5 to 1.5 millimetres.

89
84

The coatings which may be used for the first component may comprise for example a cellulose derivative, e.g., which may be applied as a film. Common cellulose coatings may be used and reference is made to the extensive literature on suitable diffusion controlling substances.

As a preferred cellulose coating for the first component, one may use a coating comprising ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose (hereafter HPMC).

The ethyl cellulose has preferably a molecular weight 10,000 to 15,000,000, e.g., 50,000 to 1,000,000, e.g., 75,000 to 80,000, Daltons . It is preferably cellulose substituted by ca 2 to 3 ethoxy groups per unit saccharide. Preferably it has an ethoxy content of 44-51 %.

Ethyl cellulose as used in the examples preferably is ethyl cellulose N10 Brand Aqualon[®] N10 (available from Dow Chemicals Company).

Hydroxypropyl methyl cellulose has preferably a viscosity of from 1 to 10 cps, e.g., 2 to 8 cps. Preferably it has a molecular weight of from 10,000 to 1,500,000 Daltons, e.g., 100,000 to 1,000,000, e.g., 300,000 to 800,000. It is preferably cellulose substituted by ethyl and hydroxypropyl groups.

Hydroxypropyl methyl cellulose preferably has a viscosity of 3 cps or 5 cps.

The particles may have a diffusion coating preferably comprising ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, e.g., in a ratio of from 15:1 to 1:1, e.g., from 9:1 to 1:1, e.g., from 8:1 to 2:1, e.g., from 7:1 to 3:1.

The particles may have a drug (active agent) coating preferably comprising hydroxypropyl methylcellulose. The drug coating may contain about 50 to 90% by weight of said active agent, e.g., rivastigmine, for example from 50 to 80% by weight of rivastigmine. The amount of drug may comprise, e.g., 3-15% of the core.

Typically, the drug coating to diffusion coating ratio is from 3:1 to 1:1.

If desired a protective coating may be present between the diffusion coating and the drug coating. It may comprise hydroxypropylmethylcellulose or ethyl cellulose. The protective coating / diffusion coating ratio may be, e.g., from 1:1 to 1:10, e.g., from 1:2 to 1:8.

Silica may be present, e.g., in 10 to 70% by weight of the film coating.

For example, the first component in this specific embodiment may have one or more, e.g., all of the following active agent, e.g., rivastigmine, release characteristic in water or artificial stomach juices (e.g. 0.1 N HCl) :

time (minutes)	amount (percentage)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

As a further example, the first component in this specific embodiment may have the following active agent, e.g., rivastigmine, release characteristic in water or artificial stomach juices (e.g. 0.1 N HCl) :

time (minutes)	amount (percentage)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

85

In a further embodiment of the first component, the active agent is incorporated into pellets, e.g. extruded pellets, which may be coated with a diffusion coating as previously described. The pellets may comprise the active agent, e.g., rivastigmine, in the same form as for the particles. It may further comprise binders as those mentioned above and diluents as calcium sulphate, calcium phosphate, lactose, mannitol or sucrose.

For example, the first component in this specific embodiment may have one or more, e.g., all of the following active agent, e.g., rivastigmine, release characteristics in water or artificial stomach juices (e.g. 0.1 N HCl) :

time (minutes)	amount (percentage)
30	1-40
60	10-60
120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

It may have preferably the following release characteristics:

time (minutes)	amount (percentage)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	>99

The present invention further relates to a controlled release oral pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective dose of Rivastigmine and pharmaceutically acceptable excipients, e.g., the first component (hereafter referred to additionally as pharmaceutical compositions of the present invention).

The present invention further relates to a controlled release oral pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective dose of Rivastigmine wherein in use 50 to 95 %, e.g., 50 to 80%, 60 to 90 %, 70 to 95%, of rivastigmine is released in water or body fluids, e.g., artificial stomach juices within 3 hours (hereafter referred to additionally as pharmaceutical compositions of the present invention).

The delay time for the second component may be determined precisely, e.g., :

by the type and amount of water soluble excipients in the core

by the water permeability and the number of film(s) coated on the second component

by the mechanical strength, i.e., elasticity and tearing strength, of the film,

by the type and amount of swellable excipient incorporated in the core.

An appropriate coating for the second component may be a semi-permeable membrane which is adapted to allow in use the passage of water (in use gastro-intestinal juices) into the core and to hinder egress of the dissolved active agent out of the core.

Water is drawn through the semi-permeable membrane at a rate which may be controlled by the composition of the membrane. The water which has penetrated the core dissolves at least part of the active agent. Osmotic pressure is thereby produced. The greater the pressure, the more molecules or ions go into solution, until under normal circumstances a saturated solution is produced.

In one embodiment, upon penetration by water or body fluid, the osmotic pressure, which as a consequence also induces swelling of the swellable excipient, may be produced by the active agent, e.g., rivastigmine, itself. However, a carrier which is soluble in water may be added in order to produce the necessary osmotic pressure. In this way, the osmotic pressure necessary for inducing the operating principle of the second component can be attained in such a way that the body fluid entering to balance the osmotic gradient produces the desired swelling of the swellable excipient (disintegrant) and after a certain delay time the rupturing or breaking of the film coating allows the release of the active agent. By optionally adding a water-soluble carrier in the core of the tablet, the second component may be produced in almost pH-independent form, i.e., independent of the concentration of hydrogen ions and hydroxyl ions and/or independent of other ions, such as phosphate ions, and also enzymes, for example in the alimentary tract.

89
86

Appropriate semi-permeable membranes for the film layer include the semi-permeable membranes described in literature, for example in US patents 3 916 899 and 3 977 404, which are suitable for passage of the water (body fluid) and not the dissolved active agent and are thus suitable for bringing about osmosis. For example, artificially produced membranes may be used, which consist of cellulose acetate, cellulose triacetate, agar acetate, amylose acetate, cellulose acetate ethyl carbamate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate methyl carbamate, cellulose acetate succinate, cellulose acetate dimethylamino acetate, cellulose acetate ethyl carbonate, cellulose acetate chloroacetate, cellulose acetate ethyl oxalate, cellulose acetate methyl sulphonate, cellulose acetate butyl sulphonate, cellulose ether, cellulose acetate propionate, cellulose acetate diethylamino acetate, cellulose acetate octate, cellulose acetate laurate, methyl cellulose, cellulose acetate-p-toluenesulphonate, hydroxylated ethylene vinyl acetate, cellulose acetate butyrate and of other cellulose acetate derivatives. Other appropriate semi-permeable membranes are also hydroxypropylmethyl cellulose and polymeric epoxides, copolymers of alkylene oxide and alkyl glycidyl ether, polyglycols or polylactic acid derivatives and further derivatives thereof. In addition, mixtures may also be used, e.g. of water-insoluble acrylates, e.g., copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

Generally, all semi-permeable membranes which are known from literature and have water-permeable properties are suitable for producing the film for the second component.

Coating of, e.g., tablets, e.g., compressed tablets, core particles or pellets, with a film comprising, e.g., a semi-permeable membrane of required thickness, may be effected in fluidised beds, coating pans or coating may be effected using, e.g., tableting machines (dry coated tablet).

The second component may for example also be contained in a capsule, e.g., a gelatin capsule, which contains the active agent, e.g., rivastigmine, a swellable excipient, optionally a water-soluble carrier and other excipients, such as lubricants and sustained release agents in powder form, and is coated with the semi-permeable membrane as a film.

Appropriate films which may be used as a second coating for the second component include membranes which may be permeable or semi-permeable to water or body fluid, e.g.,

sustained release membranes, as described in literature. This second film-coating may be applied in the same manner as for the first film.

A preferred second film-coating for the second component comprises ethylcellulose, e.g., Ethylcellulose Brand Aqualon[®] N10 (available from Dow Chemicals Company). It may be applied, e.g., by spraying a solution comprising Ethylcellulose and HPMC 5cps in a weight ratio of from e.g., 15:1 to 1:1, e.g., 9:1 to 1:1, e.g., from 8:1 to 2:1, e.g., from 7:1 to 3:1.

The ethyl cellulose has preferably a molecular weight 10,000 to 15,000,000, e.g., 50,000 to 1,000,000, e.g., 75,000 to 80,000, Daltons . It is preferably cellulose substituted by ca 2 to 3 ethoxy groups per unit saccharide. Preferably it has an ethoxy content of 44-51 %.

Hydroxypropyl methyl cellulose has preferably a viscosity of from 1 to 10 cps, e.g., 2 to 8 cps, preferably 3 cps or 5 cps. Preferably it has a molecular weight of from 10,000 to 1,500,000 Daltons, e.g., 100,000 to 1,000,000, e.g., 300,000 to 800,000. It is preferably cellulose substituted by ethyl and hydroxypropyl groups.

In a preferred embodiment, the weight ratio between the first and the second film applied on the second component is 20:1 to 1:5, e.g., 15:1 to 1:1, e.g., 10:1 to 2:1.

In a preferred embodiment of the invention, the film thickness for the second component may be in a range of from 50 to 800 micrometers (μm), e.g., 100 to 600 μm . For a second component having one film a preferred thickness is in the range of from 300 to 500 μm , e.g., 350 to 400 μm . For a second component having two films a preferred thickness is in the range of from 100 to 300 μm , e.g., 150 to 200 μm .

The nature and the amount of the excipients and the active agent of the second component (excluding film-coating(s) to be ruptured) may be the same or not as the first component.

Suitable swellable excipients or disintegrating agents for the second component may be inert substances which swell rapidly upon contact with aqueous liquids, e.g., alginic acid and derivatives, agar-agar, cellulose such as microcrystalline or microfine cellulose, methyl cellulose, crosslinked carboxymethyl cellulose, carboxymethyl starch, modified starch, crosslinked polyvinyl polypyrrolidone, Colloidal silicon dioxide, high molecular weight

polymers comprising ethylene oxide, bentonite, Veegum, montmorillonite, dried citrus pulp, xylans and also cationic and anionic exchangers such as cholestyramines.

Further excipients may be used to produce or induce the osmosis in the swelling process in the second component are water-soluble carriers (osmosis-inducing substances), e.g., substances that do not irritate the gastric or intestinal mucous membranes, e.g. inorganic or organic salts such as sodium chloride, sodium hydrogen phosphate, sodium nitrate and sodium acetate, or also acids such as tartaric, citric or also succinic acid and also sugars, especially e.g. mannitol, glucose, fructose, lactose and dextran compounds with different molecular weights. The amount of carrier may vary from a fragment to many times the quantity of rivastigmine employed.

The lubricants which may be an optional further excipient for the second component may be e.g., magnesium stearate, silicon aerogel, talc, stearic acid, hydrogenated castor oil, polyethylene glycol (PEG).

Optional additives for the second component may be, e.g., anti-oxidants, e.g. a-tocopherol or butylated hydroxytoluene (BHT).

Optional additives in film coating for the second component may be, e.g., pigments such as coloured iron oxides or titanium dioxide and/or flavourings, e.g., sweeteners, e.g., saccharine, Na cyclamate or sugar.

A preferred second component comprises ,e.g., (weight%):

Core

Rivastigmine hta	0.5 to 25%
Sodium Chloride	10 to 35%
Avicel PH 102	5 to 25%
PVPP-XL	20 to 70%
a-tocopherol	0.01 to 5%
Aerosil 200	1 to 15%
Magnesium Stearate	0.1 to 5%

First Coating :

Cellulose Aceate	1 to 20%
-------------------------	-----------------

HPMC	0.1 to 1%
<u>Second Coating :</u>	
Ethylcellulose	0.5 to 10%
HPMC	0.1 to 2%

The invention further relates to a pharmaceutical composition comprising a core coated with two films, the first inner film being a semi-permeable to water or body fluids film applied directly on said core and comprising cellulose acetate, e.g., cellulose acetate E320 or 398-10, the second outer film being a permeable to water or body fluids film comprising ethylcellulose, e.g., Ethylcellulose N10.

The cores in question, comprising the active agent, e.g., rivastigmine, and excipients, e.g., may be the compressed tablets, capsules and pellets that are usual in galenics and may be produced by known processes. For example, the tablet mass may be produced by mixing the active agents disintegrant and optional further excipients, such as carriers, lubricants and if desired also sustained release excipients as required. Production of the compressed tablets and pellets may be effected, e.g., using the tableting machines which are known for the preparation of for example round and rod-shaped compressed tablets and pellets, and the capsules are filled using known capsule filling machines.

The sustained release excipients that are used may be essentially water-insoluble excipients or mixtures thereof, e.g., lipids, *inter alia* fat alcohols, e.g. cetyl alcohol, stearyl alcohol and cetostearyl alcohol; glycerides, e.g. glycerin monostearate or mixtures of mono, di- and triglycerides of vegetable oils; hydrogenated oils, such as hydrogenated castor oil or hydrogenated cottonseed oil; waxes, e.g. beeswax or carnauba wax; solid hydrocarbons, e.g. paraffin or mineral wax; fatty acids, e.g. stearic acid; certain cellulose derivatives, e.g. ethyl cellulose or acetyl cellulose; polymers or copolymers, such as polyalkylenes, e.g. polyethylene, polyvinyl compounds, e.g. polyvinyl chloride or polyvinyl acetate, as well as vinyl chloride - vinyl acetate copolymers and copolymers with crotonic acid or polymers and copolymers of acrylates and methacrylates, e.g. copolymers of ethyl acrylate and methyl methacrylate.

A person skilled in the art may use other excipients than those disclosed above to obtain the desired effect. Reference is made to the extensive literature on suitable excipients provided in the art in particular Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996 and

"Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade and Weller Ed.(1994) the contents of which are incorporated herein by reference.

As already stated initially, the release which is to be effected at different time intervals may be controlled precisely by the composition and the layer thickness of the coating (film) used for the second component, mechanical strength and elasticity and optionally through the quantity and swelling property of the swelling or disintegrating agent.

The second component, e.g., with one film, according to the invention may have one or more, e.g., all of the following release characteristics in water :

time (minutes)	amount (percentage)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	>99.5

The second component, e.g., with two films, according to the invention may have one or more, e.g., all of the following release characteristics in water :

time (minutes)	amount (percentage)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	0-99.5
420	0-100
480	70-100
540	75-100
600	85-100
660	90-100
720	>50

The rupture time may lead to 85% or more, e.g., 90%, of the active agent in the second component released within 30 minutes.

The pharmaceutical composition according to the invention preferably comprises from 0.5 to 25%, e.g., 1 to 10%, e.g., 2 to 5%, by weight of rivastigmine of the total composition.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful in the known indications of the particular active agent incorporated therein.

The exact amounts of active agent doses and of the formulation to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of treatment and the rate of release of active agent.

For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known in vitro or in vivo techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect.

For example, for rivastigmine, dosages in the range of 1 mg to 12 mg of active agent per day for a 70 or 75 kilogram mammal, e.g., humans, and in standard animal models, may be used. A surprisingly increased tolerability of rivastigmine provided by the compositions may be observed in standard animal tests and in clinical trials.

The pharmaceutical compositions of the invention are, e.g., administered , e.g., orally once-a-day, if two active agent doses are present and twice-a-day if a second active agent dose is present.

In a further aspect, the present invention provides the use of an active agent, e.g., rivastigmine, and excipients as defined above in the manufacture of a medicament for a once-a-day treatment of patients with, e.g., mild to moderately severe Dementia of the Alzheimer's type by oral administration.

In the following non-limitative examples, the invention is more fully clarified. If not otherwise stated, the parts are parts by weight. Temperatures are given in degrees Celsius.

92
89**Preparation of the first component**

The first component may be produced in conventional manner by mixing the components. Below are examples of specific forms of first component allowing various release profile of the active agent contained therein.

Example 1 : First component in the form of a matrix tablet

The resultant mixture may be in powder form which may be pressed to form a tablet in conventional tableting machines at compression pressures of, e.g., 2000 to 16000 lbs/sq.in.

A. Preparation of a granulate:**Ingredients**

- rivastigmine, e.g., hta
- microcrystalline-cellulose, e.g., fine powder
- purified water for dissolving the drug substance

Rivastigmine hta is dissolved in 10 to 20%, e.g., 16.3 % by weight of purified water of the total granulate and the solution stirred until clear. A crossbar stirrer may be used at ,e.g., 150-200 rpm ,e.g., 180 rpm for 10-20 minutes, e.g., 15 minutes.

Microcrystalline-cellulose fine powder is sieved, e.g., through a manual or vibration sieve fitted with a screen and having a mesh width of, e.g., 1600 micrometers, and a wire diameter of, e.g., 500 micrometers, into a vessel of, e.g., a Collette Gral® 10 high shear mixer.

At mixer setting I and chopper setting I, the powder is wet granulated in the high shear mixer with the aqueous drug substance solution (granulation liquid) which is added at a rate of 0.5 to 1l/min, e.g. 0.75 l/min.

The dissolving vessel (used for the preparation of the granulation liquid) is rinsed with the purified water and the rinsing liquid added at mixer setting I and chopper setting I at a rate of 0.5 to 1l/min, e.g. 0.75 l/min.

The chopper setting is then increased to II and approximately 1 minute mixing is applied. The granulation stopped and the wall of the Collette Gral® vessel cleaned. The wet granulate is mixed for an additional minute at mixer setting I and chopper setting II.

The wet granulate is then dried by e.g. transferring it from the high shear mixer to a fluidized bed dryer bowl and applying an inlet air temperature from 40 to 60 °C, e.g. 50°C, until a LOD (loss of density) of 2.5 - 5.0% is reached (corresponding to a product temperature of approx. 31°C).

The dried granulate is then broken by e.g., passing it through an oscillator with a screen (e.g. mesh width 800 micrometers and wire diameter 320 micrometers) into the container of a free fall mixer (e.g. Turbula® T10A).

B . Preparation of the tablet mixture:

Ingredients

- hydroxypropylmethyl-cellulose K100M
- microcrystalline cellulose, e.g., granular powder
- highly dispersed silicon dioxide

Microcrystalline cellulose (MCC) granular powder, hydroxypropylmethyl-cellulose and silicon dioxide highly dispersed may be premixed manually in a plastic bag or in a free fall mixer for approximately two minutes. The silicon dioxide may be dispersed into the HPMC and MCC in order to reduce any dedusting during the subsequent sieving step.

The pre-mixture may be sieved by passing it through a sieve (or vibration sieve). The mesh width used may be, e.g., 800 micrometers and wire diameter 320 micrometers.

The dry pre-mixture may be transferred into the container of the free fall mixer (e.g. Turbula T10A) and mixed with the granulate until 100 rotations are reached, e.g., 20 rpm for 5 minutes.

Magnesium stearate may be manually premixed with about 10 parts of the dry pre-mixture in plastic bag or in a free fall mixer for about two minutes. The magnesium stearate may be dispersed in order to prevent any re-agglomeration after the subsequent sieving step.

The premixture may be sieved by, e.g., passing it manually through a sieve (or vibration sieve). The mesh width used may be for example 800 micrometers and the wire diameter 320 micrometers.

93
90

The magnesium stearate pre-mixture is transferred into, e.g., the container of a free fall mixer (e.g. Turbula® T10A) containing the rest of pre-mixture and the whole tablet mixture is mixed until 100 rotations are reached, e.g., at 20 rpm for 5 minutes.

C. Tableting

Tablets are formed by compression on, e.g., an excentric single punch tableting machine (e.g. Comprax®) or a rotary tablet press (e.g., Betapress®, Korsch® PH250) using, e.g., 6 mm punches (round, convex, bevelled edges).

Non-limitative examples of the first component which may be prepared by the process disclosed above are provided in the following table :

Composition No.	1	2	3
rivastigmine hta (mg)	7.2	7.2	7.2
micocristalline cellulose fine powder (mg)	25.95	25.95	25.95
hydroxypropylmethylcellulose K100M (mg)	18.75	22.50	30.05
microcristalline cellulose granular powder (mg)	22.35	18.60	11.05
magnesium stearate (mg)	0.375	0.375	0.375
silicon dioxide highly dispersed (mg)	0.375	0.375	0.375
Total weight	75 mg	75 mg	75 mg

The compositions No. 1, 2 and 3 provide the following release profile when dissolved into water:

Composition 1 :

Time (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Drug release (%)	29.3	42.6	60.5	73.3	82.6	89.4	93.5	96.4	97.8

Composition 2 :

Time (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Drug release (%)	33	51.9	72.6	84.5	92.3	96.8	98.9	99.9	100

Composition 3 :

Time (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
-------------	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Drug release (%) 32.1 46 64.3 77.6 85.5 91.7 95.1 97.2 97.8

Example 2: First component in the form of coated particles

The preparation protocol of the film solutions is given hereafter. A non-limitative Example of a composition obtained according to this protocol will illustrate the invention.

A/ INGREDIENTS:

The ingredients for the preparation of the film solutions are provided in the following table :

Component	Comment	Supplier
Rivastigmine hta	rivastigmine hydrogen tartrate	Novartis
Non-pareilles	sugar spheres 0.85 - 1.0 mm (USP)	H. G. Werner
HPM-cellulose 3	Hydroxypropyl methylcellulose 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
Ethylcellulose N10	Ethylcellulose N10	Dow Chemicals Company
HPM-cellulose 5	Hydroxypropyl methylcellulose 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	silicon dioxide highly dispersed	Degussa AG
Magnesium stearate	-	FACI SRL
Hardgelatine capsules	size 3, Cap+Body: rich yellow opaque, CONISNAP 6 dimple	Capsugel N.V.

B/ PREPARATION OF FILM SOLUTIONS

The % are expressed by weight of the solution prepared (qsp. purified water for 1, 2 and 3).

1. Preparation of the aqueous HPMC-solution (5%)

HPMC 3 cps is dispersed in purified water in a stainless steel vessel while stirring approximately 2 min at 500 rpm in a crossbar stirrer. The solution is stirred until clear (30 min) at a speed of 250 rpm. The obtained solution is allowed to stand still for 12 h in a stainless steel vessel.

2. Preparation of the aqueous Rivastigmine / HPMC film solution

Rivastigmine hta (15-25%) is dissolved in the HPMC-solution (3-5%) while stirring (Rivastigmine/HPMC solution). The solution obtained is stirred until clear (approx. 15 min) in a stainless steel vessel (crossbar stirrer speed: 250 rpm). Then, silicon dioxide (1-3%) is dispersed in the Rivastigmine /HPMC-solution while stirring in a stainless steel vessel (crossbar stirrer speed: 250 rpm). The solution obtained is stirred for approximately 10 minutes. If needed the silicon dioxide may be dispersed in 2 parts of the Rivastigmine /HPMC-solution using a mortar and pestle before adding the rest of the solution.

3. Preparation of the aqueous HPMC film solution

Silicon dioxide (1.5-3%) is dispersed in the HPMC-solution 3 cps (3-7%) while stirring in a stainless steel vessel (crossbar stirred speed: 250 rpm). The solution is stirred for approximately 10 minutes. If needed, the silicon dioxide is dispersed in 2 parts of the Rivastigmine /HPMC-solution using a mortar and pestle before adding the rest of the solution.

4. Preparation of the organic solvent

Ethanol 94% (w/w) and acetone are mixed (see proportions in paragraph 5) during approximately 2 minutes in a stainless steel vessel acetone (crossbar stirrer speed : 250 rpm).

5. Preparation of the organic polymer film solution

Ethylcellulose N10 (5-10%) and the HPMC 5 cps (0.5-2%) are dispersed in a stainless steel vessel in the organic solvent (acetone (45-65%) and ethanol 94%(35-45%)) while stirring approximately 1 minute in a crossbar stirrer speed: 500 rpm stir the solution until clear approximately 30 minutes (speed: 250 rpm) in stainless steel vessel. The solution is let stand still for 12 h.

C/ COATING

1. Aqueous coating

A fluidized bed dryer Glatt WST 5 (batch size: approximately 1.5 kg) is adjusted to the required inlet air temperature (60°C) and the spray rate to 15 g/min (pressure : 2.5 bar) by means of the variation of the peristaltic pump with a silicon tube (internal diameter 4.0 mm). The Wurster column (6 inch) with a binary spray nozzle (1.0-1.2 mm diameter) in the center of the base plate that sprays in line with the air stream, is pre-warmed to 45°C. The non-pareilles are added and the air flap is adjusted to the airflow required for gentle fluidization of

the non-pareilles inlet air quantity approximately 325 m³/h.). The Rivastigmine /HPMC-solution from step A is then sprayed immediately in order to minimise abrasion of the no stainless steel vessel non-pareilles. The product temperature is approximately 45°C.

Then, the stainless steel vessel and the silicon tubing are rinsed with the HPMC-solution 3 cps (approximately 25 g). For the protective coating, the aqueous HPMC-solution is sprayed (rinsing liquid - first; the rest of the HPMC-solution - second). The stainless steel vessel and the silicon tubing are then rinsed with purified water (approximately 25 g) and then the rinsing water sprayed.

2. Organic coating

A fluidized bed dryer Glatt WST 5 (batch size: approximately 1.5 kg) is adjusted at the inlet air temperature (50°C) and the spray rate to 25 g/min (pressure : 2.5 bar) by means of the variation of the peristaltic pump with silicone tube (internal diameter 4.0 mm). The Wurster column (6 inch) with a binary spray nozzle (1.0-1.2 mm diameter) in the center of the base plate that sprays in line with the air stream is used. The organic solvent is sprayed to remove the rest of the purified water from the tubing system and the nozzles (to prevent crystallisation of ethylcellulose (organic polymer film solution) in the tubes). The product temperature is approximately 40°C.

Then, the organic polymer film solution is sprayed. The stainless steel vessel and the silicon tubing are rinsed with approximately 50 g of the organic solvent ethanol/acetone and the rinsing liquid is sprayed. The coated non-pareilles are dried at an inlet air temperature of 50°C until the product temperature increases by 2°C.

The coated non-pareilles are dried manually in a Waldner tray dryer (inlet air temperature : 30°C) for 6 hours to remove any residue of the organic solvent from the coating and passed through a sieve (sieve size 1250 mm and wire diameter 400 mm) to remove agglomerates.

3. Preparation of the capsule filling mixture:

Magnesium stearate is manually passed through a sieve having a mesh width of 800 mm and a wire diameter of 320 mm. The sieved magnesium stearate is then mixed with the coated pellets in a free fall mixer (Turbula 10l) at 20 rpm for 5 minutes, i.e., 100 rotations.

95
92**4. Capsule filling**

The capsule filling mixture is filled on a automatic capsule filling machine (Zanasi LZ 5) into empty hardgelatine capsule shells (CONI-SNAP 6 dimple, size 3). The nominal fill weight is as mentioned above.

The process parameters are as follows:

speed : 3000 HK/h

dosator / piston:

- size : # 4

- height : 12 - 14 mm

vacuum : 0.7 bar

feed hopper : none

D/ PREPARATION OF A COMPOSITION OF EXELON MR BID 4.5 MG HKP

The composition is prepared according to the process described above. The ingredients are given in the table below :

Phase	Components	weight (mg)	weight (mg)
aqueous drug substance / polymer solution ^{1,3} (drug loading)	rivastigmine hta	7.20	7.20
	hydroxypropyl methylcellulose 3 cps	1.50	1.50
	silicon dioxide highly dispersed	0.75	0.75
	purified water	28.50	28.50
aqueous polymer solution ^{1,3} (protective coating)	hydroxypropyl methylcellulose 3 cps	1.50	1.50
	silicon dioxide highly dispersed	0.75	0.75
	purified water	28.50	28.50
organic polymer solution ^{2,3} (diffusion coating)	ethylcellulose N10	4.05	7.35
	hydroxypropyl methylcellulose 5 cps	0.45	3.15
	ethanol 94% (w/w)	16.20	37.80
	acetone	24.30	56.70

¹ 5% HPMC-solution

² 10% polymer-solution / organic solvent (60% acetone, 40% ethanol 94% (w/w))

³ 5% excess (loss on spraying)

Composition of a capsule of Exelon MR BID 4.5 mg HKP

Total film quantity (% of the theoretical capsule content (= 150 mg))		3.0	
Diffusion coating (ethylcellulose : hydroxypropyl methylcellulose)		90:10	70:30
<u>Phase</u>	<u>Component</u>	i)	ii)
Core	non-pareilles (placebo)	134.40	129.15
Coating 1	rivastigmine hta	7.20	7.20
(drug loading)	hydroxypropyl methylcellulose 3 cps	1.50	1.50
	silicon dioxide highly dispersed	0.75	0.75
Coating 2	hydroxypropyl methylcellulose 3 cps	1.50	1.50
(protective coating)	silicon dioxide highly dispersed	0.75	0.75
Coating 3	ethylcellulose N10	4.05	7.35
(diffusion coating)	hydroxypropyl methylcellulose 5 cps	0.45	3.15
lubricant	magnesium stearate	0.15	0.15
Total fill weight		150.75	151.50
capsules	CONISNAP size 3	49.00	49.00
TOTAL (mg)		199.5	200.50

The following release profile is obtained

Time (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Drug release i)	32.5	55.1	76.4	84.1	88.0	90.6	92.4	93.8	94.9
(% in 0.1 HCl)									
ii)	15.5	36.3	61.2	72.9	79.7	83.4	86.5	89.1	90.6

E / DOSAGE STRENGTHS:

For all dosage strengths the same coated non-pareilles (with the same drug load) are used. Different dosage strengths (1.5 mg - 9 mg) are obtained by varying the capsule fill weight, as outlined in the table below.

Dosage strengths	capsule fill weight (approx.)	capsule size
1.5 mg	50 mg	4
3.0 mg	100 mg	3
4.5 mg	150 mg	3
6.0 mg	200 mg	2

9.0 mg	300 mg	2
--------	--------	---

For the dosage strengths 6.0 mg, 3.0 mg and 1.5 mg, placebo non-pareilles could be added to optimise the filling degree of the capsules if needed.

Example 3 : First component in the form of coated pellets

A/ Ingredients:

- Rivastigmine hydrogen tartrate
- Microcrystalline cellulose Avicel® PH-101 (FMC Corporation, Philadelphia, USA)
- Lactose 200 mesh (DMV, Vehgel, Netherlands)
- Ethylcellulose N10 (Dow Chemicals Company, USA)
- Hydroxypropyl methylcellulose 5 cps (Dow Chemicals Company, USA)
- Magnesium stearate
- Hardgelatine capsules : size 3, Cap+Body: rich yellow opaque, CONISNAP® 6 dimple (Capsugel N.V.).

The amounts of the ingredients to be used are provided in the protocol description or in paragraph G/ below.

B/ Preparation of the drug and film solutions

The % mentioned below in 1, 2 and 3 are expressed by weight of the solution prepared:

1. Preparation of the aqueous Rivastigmine solution

Rivastigmine is dissolved in water, e.g., in a stainless steel vessel, while stirring and the solution is stirred until clear approximately 15 min at 250 rpm in, e.g., a crossbar stirrer. The amount of water is about 39% of the dry core weight which are prepared as described below.

2. Preparation of the organic solvent

Ethanol 94% (w/w) and acetone are mixed (acetone (60%)/ethanol 94%(40%)) during approximately 2 minutes in a stainless steel vessel (crossbar stirrer speed : 250 rpm).

3. Preparation of the organic polymer film solution

Ethylcellulose N10 (8%) and the HPMC 5 cps (2%) are dispersed in a stainless steel vessel in the organic solvent (90%) while stirring approximately 1 minute in a crossbar stirrer (speed: 500 rpm). The solution is stirred until clear approximately 30 minutes (speed: 250 rpm) in, e.g., stainless steel vessel. The solution is allowed to stand for 12 h.

C/ Preparation of the pellets

The lactose and Avicel® are loaded in a Collette Gral® (10 or 25 L) and mixed for 2 minutes (plow-slow, Chopper-slow). The rivastigmine solution is added into the mix of Avicel® and lactose in the Collette Gral® with the plow at slow speed (Chopper-off).

After the drug solution is pumped into the Collette Gral®, additional water is added to the same container for rinsing. The quantity of the additional water is 18.5% of the dry weight of the core. This additional water is pumped into the mix from above with plow at slow speed (Chopper-off).

The mix from above is granulated in the Collette Gral® for about 15 minutes (Plow slow, Chopper-off). The machine is stopped at 5 minute intervals and the walls of the vessel scraped. The chopper is turned on at slow speed for the last two to three minutes.

The wet mass from above is extruded into thin strands (Parameters : Twin screw extruder from Gabler®, screen size : 1 mm, screw speed : 50 rpm, dosage machine position : 1.8, pressure of the mass : 10 bar).

The extruded mass is spheronized, i.e., formed into pellets, using a 3 kg charge at a time (Parameters : Spheronizer from Wyss Pharmex®, charge in the spheronizer : 3 kg, rotational speed : 870 rpm, spheronization time : 6 minutes).

The wet pellets are dried (Parameters : Aeromatic® fluid bed drier, Inlet air temperature : 60° C, exhaust temperature : 47 to 49°C, dry to LOD (loss of drying) of 2.5 to 3.0%).

The dried pellets are manually sieved to exclude the agglomerates. All that passes through the sieve is collected for coating (sieve size: 1600 micrometers).

D/ Coating

1. Organic coating

A fluidized bed dryer Glatt® WST 5 (batch size: approximately 1.5 kg) is adjusted at the Inlet air temperature (50°C - 325m³/h) and the spray rate to 25 g/min (pressure : 2.5 bar) by means of the variation of the peristaltic pump with silicone tube (Internal diameter 4.0 mm).

The Wurster column (6 inch) with a binary spray nozzle (1.0-1.2 mm diameter) in the center of the base plate that sprays in line with the air stream is used. The organic solvent is sprayed to remove the rest of the purified water from the tubing system and the nozzles (to prevent crystallisation of ethylcellulose (organic polymer film solution) in the tubes). The product temperature is approximately 40°C.

97
94

Then, the organic polymer film solution is sprayed. The stainless steel vessel and the silicon tubing are rinsed with approximately 50 g. of the organic solvent ethanol/acetone and the rinsing liquid is sprayed. The coated pellets are post-dried at an inlet air temperature of 50°C until the product temperature increases by 2°C.

The coated pellets are dried manually in a Waldner® tray dryer of type HW 15/2N (inlet air temperature : 30°C) for 6 hours to remove any residue of the organic solvent from the coating and then passed through a sieve (sieve size 1600 micrometers and wire diameter 400 micrometers) to remove agglomerates.

E/ Preparation of the capsule filling mixture:

Magnesium stearate is passed through a sieve having a mesh width of 800 micrometers and a wire diameter of 320 micrometers. The sieved magnesium stearate is then mixed with the coated pellets in a free fall mixer (Turbula® 10l) at 20 rpm for 5 minutes, i.e., 100 rotations.

F/ Capsule filling :

The capsule filling mixture is filled on a automatic capsule filling machine (Zanasi® LZ 5) into empty hardgelatine capsule shells (CONI-SNAP® 6 dimple, size 3). The nominal fill weight is as mentioned above (Process parameters : speed : 3000 HK/h, dosator / piston: size # 4 and height : 12 - 14 mm, vacuum : 0.7 bar, feed hopper : none).

G/ Composition of Exelon MR BID 4.5 mg HKP

The composition is prepared according to the process described above.

Total film quantity (% of the theoretical capsule content (= 150 mg))	3.0
Diffusion coating (ethylcellulose : hydroxypropyl methylcellulose)	80 : 20

Phase	Component	weight (mg)
Core	rivastigmine hta	7.20
	lactose 200 mesh	60.30
	microcristalline cellulose (Avicel®)	67.5
Diffusion coating	ethylcellulose N10	3.24
	hydroxypropyl methylcellulose 5 cps	0.81

lubricant	magnesium stearate	0.15
Total fill weight		139.20
capsules	CONISNAP® size 3	49.00
TOTAL		188.20

The following release profile is obtained :

Time (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420
Drug release	4.2	21.9	57.8	84.8	94.5	97.9	99.4	99.9
(% in 0.1N HCl)								

H / Dosage strengths:

For all dosage strengths the same pellets (with the same drug load) are used. Different dosage strengths (1.5 mg - 9 mg) are obtained by varying the capsule fill weight, as outlined in the table below.

Dosage strengths	capsule fill weight (approx.)	capsule size
1.5 mg	48.4 mg	4
3.0 mg	92.8 mg	3
4.5 mg	139.2 mg	3
6.0 mg	185.6 mg	2
9.0 mg	278.4 mg	2

For the dosage strengths 6.0 mg, 3.0 mg and 1.5 mg, placebo pellets could be added to optimise the degree of filling of the capsules if needed.

Preparation of the second component

The second component may be produced in conventional manner by mixing the components, e.g., in order to obtain coated particles or pellets as for the first component and then by applying one or more film coatings as above described.

Example 4: Second component in the form of a matrix tablet coated with one film

A second component which contains 4.8 mg rivastigmine hta as the rivastigmine in the pressed core, e.g. compressed tablet, is coated with an appropriate film. This system, that

218
95

releases the rivastigmine after a pre-determined time when placed in an aqueous fluid, may be produced as follows:

A. Preparation of the core:

The mass for 5000 cores is prepared as follows. 24 g of rivastigmine hta are dissolved in 1000g of purified water. 400g of Polypiasdone (polyvinylpolypyrrolidone crosslinked) and 221g of sodium chloride are placed in a mixer cum granulation machine, e.g., Diosana. This mixture is mixed for 5 minutes and the solution of rivastigmine hta added to this slowly and wet-granulated. The wet mass is then passed through a 2 millimetres sieve and dried using a fluidised-bed drier at 60°C. After drying, the granules are passed through a sieve of 1 millimetre. The granules are weighed and mixed with the appropriate amounts of silica gel, e.g., Aerosil 200®, and microcrystalline cellulose for 20 minutes in a tumbling mixer (Turbula® mixer) and pressed as indicated above into cores each of 178 mg total weight. A 8 mm concave punch (R=12) in a tablet press having only one punch, e.g., Kilian EKO®, may be used.

B. Preparation of film lacquer:

4000 compressed cores are coated with a semi-permeable film (or membrane) of the composition below using the fluidised bed process in a current of air, e.g., Glatt-wurster

cellulose acetate containing 32% acetyl	139.5 g
cellulose acetate containing 39.8% acetyl	145.5 g
hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)	15.0 g
methylene chloride	6750 g
methanol	750 g

The film-coating (semi-permeable membrane coating) is effected with the above mentioned organic lacquer which contains 4% solid film constituent in a solvent mixture of methylene chloride methanol. However, other solvent mixture such acetone/alcohol/water instead of methylene chloride/methanol may also be used.

The cores are coated with layers of film of differing thicknesses, i.e., different weights, for example with approximately 55mg, 70mg, 80mg/core, or more for obtaining lag-times of, e.g., 3-4, 5-6 or 7-8 hours, and dried in the current of air in a fluidised bed drier for 48 hours at 40°.

C. Compositions

<u>1/ Ingredients</u>	<u>Quantity/tablet (mg)</u>
Polyp lasdone-XL or Crosspovidone	80.0
Colloidal Silicone Dioxide	5.0
Sodium Chloride	44.2
Rivastigmine hta	4.8
Polyp lasdone-XL or Crosspovidone	20.0
Avicel PH 102	23.0
Magnesium Stearate	1.0
Core Weight	178.0
Cellulose Acetate E320	25.52
Cellulose Aceate 398-10	26.74
HPMC 603	2.74
Total Weight	233.0
<u>2/ Ingredients</u>	<u>Quantity/tablet (mg)</u>
Polyp lasdone-XL or Crosspovidone	80.0
Colloidal Silicone Dioxide	5.0
Sodium Chloride	44.2
Rivastigmine hta	4.8
Polyp lasdone-XL or Crosspovidone	20.0
Avicel PH 102	23.0
Magnesium Stearate	1.0
Core Weight	178.0
Cellulose Acetate E320	32.48
Cellulose Aceate 398-10	34.03
HPMC 603	3.49

Total Weight

248.0

D. Determination of the release of rivastigmine:

Film-coated tablets as described above having two different film thicknesses (coated with a film of different weight) are placed in a beaker containing 200 ml of deionised (desalted) water of 37°C, and the time taken for the breaking of the film (semi-permeable membrane) of the two tablets is determined. The details are given in Tables 1 and 2:

Table 1 : drug release DR (%) in water, 50 rpm, film thickness : 55mg

minutes	cell 1	cell 2	cell 3	cell 4	cell 5	cell 6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
120	0.8	0.7	0.9	0.9	0.7	0.7
150	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
180	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
210	53.4	1.4	0.9	0.7	46.9	0.6
240	64.0	64.4	67.0	0.7	57.5	0.7
300	76.6	81.7	89.5	69.8	69.7	82.1
360	83.1	92.2	94.5	77.7	78.4	86.8

Table 2 : drug release DR (%) in water, 50 rpm, film thickness : 70mg

min	cell 1	cell 2	cell 3	cell 4	cell 5	cell 6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
240	0.6	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2
270	0.5	1.0	1.3	0.8	0.5	0.6
300	45.6	0.3	42.9	46.8	0.5	2.2
330	63.7	59.1	61.8	61.0	33.0	45.1
360	72.7	71.2	69.8	70.1	51.2	56.0
420	84.7	84.0	81.6	81.8	65.7	69.5

Example 5: Second component in the form of a matrix tablet coated with two films**A. Preparation of the core:**

The mass for 70,000 cores is prepared as follows. 336 g of rivastigmine hta is dissolved in about 6400 g of purified water and 12 g of alpha-tocopherol is dissolved in about 388 g

ethanol (In case of BHT a similar solution would also be prepared). 6938 g of Polyplasdone-XL, 1660 g of Microcrystalline Cellulose, 3094 g of Sodium Chloride (previously milled), and 350 g of colloidal silicon dioxide (Aerosil 200) are sieved through a 1600 µm sieve and are transferred into a 75 L Collette Gral High Shear Mixer. In the Collette Gral the dry powders are mixed for one minute with Plow at slow speed and Chopper off. After that the alpha-tocopherol solution and the rivastigmine solutions are added slowly with the Plow and Chopper both operating at a slow speed. Additional purified water is added to form granules. After that the Collette Gral is operated for 2 minutes with the Plow at slow and Chopper at fast speeds. Then the granules are dried in the fluidized bed dryer with inlet air temperature of about 70°C, till a Loss on Drying of less then 4% is achieved. After that the dried granules are sieved through an 800µm sieve and mixed with the magnesium stearate (previously sieved) for 5 minutes in a free fall blender. This mixture is then compressed into tablets of 178 mg using oblong tooling of size 10x5.2 mm using a suitable tablet press.

B. Film Coating:

First the two solutions for the two films are prepared. 499 g of Cellulose Acetate 398-10, 499 g of Cellulose Acetate 320S and 53 g of 3 cps HPMC are dissolved in a solvent mixture of 70% Acetone, 20% Ethanol and 10% Purified Water to form a 7.5% solution by weight of solid components. 441 g of Ethyl Cellulose N10 and 49 g of 5 cps HPMC are dissolved in a solvent mixture of 60% Acetone and 40% Ethanol to form a 5% solution by weight of the solid components. Up to 5% extra solution may be prepared to account for the loss from spray drying during the coating process. The tablets prepared above are coated in a suitable Perforated Coating Pan by spraying first the Cellulose Acetate solution and then the Ethyl Cellulose solution, to target film weights. Other solvent systems such as methylene chloride/methanol may also be used.

C. Compositions

<u>Ingredients</u>	<u>Quantity/tablet (mg)</u>	
Rivastigmine hta	4.8	4.8
Sodium Chloride	44.2	44.2
Avical PH 102	23.712	23.712
PVPP-XL	99.11	99.11

100
97

a-tocopherol	0.178	0.178
Aerosil 200	5.0	5.0
Magnesium Stearate	1.0	1.0
Core Weight	178.0	178.0
Cellulose Aceate 398-10	7.125	7.125
Cellulose Acetate E320	7.125	7.125
HPMC 603	0.750	0.750
Ethylcellulose N10	4.5	6.3
HPMC 5 cps	0.5	0.7
Total Weight	198	200

In a further composition a-tocopherol may be replaced by BHT (butylated hydroxytoluene):

<u>Ingredients</u>	<u>Quantity/tablet (mg)</u>
Rivastigmine hta	4.8
Sodium Chloride	44.2
Avicel PH 102	23.0
PVPP-XL	99.11
BHT	0.890
Aerosil 200	5.0
Magnesium Stearate	1.0
Core Weight	178.0
Cellulose Aceate 398-10	9.5
Cellulose Acetate E320	9.5
HPMC 603	1.0
Ethylcellulose N10	2.7
HPMC 5 cps	0.3
Total Weight (mg)	201

D. Determination of the release of rivastigmine:**Table 1 : drug release DR (%) in water, 50 rpm, oblong tablet (approximate size 10.25 mm (millimeters) x 5.5mm x 4.80-4.85mm)**

minutes	cell 1	cell 2	cell 3	cell 4	cell 5	cell 6
240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
300	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
360	58.1	0.0	0.0	59.8	0.0	0.0
420	89.6	62.4	58.9	83.4	0.0	60.6
480	92.0	96.0	85.4	97.2	97.1	85.5
540	99.0	97.9	95.2	100.9	95.8	97.6
600	99.4	100.2	102.7	101.0	100.2	99.9
660	100.4	100.9	103.0	102.3	102.1	102.5
720	102.1	101.8	103.2	99.4	104.2	101.6

Table 2 : drug release DR (%) in water, 50 rpm, round tablet (approximate size: 8.57x 5.58 millimeters)

minutes	cell 1	cell 2	cell 3	cell 4	cell 5	cell 6
240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
300	0.0	0.0	0.0	0.0	96.5	0.0
360	92.5	0.0	0.0	0.0	99.4	0.0
420	100.9	0.0	0.0	0.0	99.8	0.0
480	101.6	89.5	0.0	0.0	100.3	0.0
540	101.5	98.0	0.0	0.0	100.2	88.7
600	100.9	100.1	94.4	0.0	99.4	97.0
660	101.7	101.7	100.1	0.0	98.8	101.0
720	102.1	100.7	101.8	76.2	99.2	102.1

Example 5: Capsule filling

The capsule filling mixture comprising first and second component together (or alone if desired) is filled on a automatic capsule filling machine (Zanasi® LZ 5) into empty hardgelatine capsule shells (CONISNAP® 6 dimple, size 3). The nominal fill weight is as mentioned above. The process parameters are as follows:

Case 4-31158 P1

- 37 -

speed : 3000 HK/h

dosator / piston:

- size : # 4

- height : 12 - 14 mm

vacuum : 0.7 bar

feed hopper : none

101
98

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising
a first component comprising a first active agent dose wherein on contact with water 70 to 95 % of said dose is released within 3 to 4 hours, and
a second component comprising a second active agent dose, a water soluble osmosis inducing agent and a water swellable excipient, said second component having a water permeable coating which, in use on contact with water, ruptures after a delay, and releases the active agent.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the coating in the second component is a semi-permeable membrane.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the second component releases an effective dose of the active agent 6 to 12 hours after ingestion.
4. A pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 3 wherein the first component comprises a cellulose derivative coating.
5. A pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the cellulose derivative coating comprises ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose.
6. A pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 3 wherein the first component comprises the active agent in a matrix.
7. A pharmaceutical composition according to Claim 6 wherein in the first component the active agent is in a hydrophilic gel forming substance.
8. A pharmaceutical composition according to Claim 7 wherein the hydrophilic gel forming substance is present in a ratio of 10 to 50% by weight of the first component.

102
99

9. A pharmaceutical composition according to Claim 7 or 8 wherein the hydrophilic gel forming substance comprises hydroxypropylmethylcellulose having a viscosity of 100,000 mPa-s.
10. A pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 9 wherein the second component has the following release characteristics in water :

time (minutes)	amount (percentage)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-75
300	0-95
360	>99

11. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 10 wherein the active agent is rivastigmine.
12. A pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 11 comprising from 0.5 to 25% by weight of rivastigmine as active agent of the total composition.
13. A pharmaceutical composition according to any one of Claims 1 to 12 wherein the second component comprises a second coating.
14. A pharmaceutical composition comprising rivastigmine adapted so that in use on oral administration a therapeutically effective dose of rivastigmine is released only after 6 hours.
15. A pharmaceutical composition capable of releasing on administration twice a therapeutically effective dose of rivastigmine at different intervals upon oral administration.
16. A pharmaceutical oral controlled release tablet composition comprising rivastigmine.

17. A pharmaceutical composition comprising Rivastigmine having the following release characteristics in water :

time (minutes)	amount (percentage)
30	1-40
60	10-60
120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

18. A controlled release, oral pharmaceutical composition containing rivastigmine having the following release characteristic in water or artificial stomach juices :

time (minutes)	amount (percentage)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	>99

19. A controlled release, oral pharmaceutical composition containing rivastigmine having the following release characteristic in water or artificial stomach juices :

time (minutes)	amount (percentage)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90

420	85-95
480	85-95

20. A controlled release, oral pharmaceutical composition containing rivastigmine having the following release characteristic in water or artificial stomach juices :

time (minutes)	amount (percentage)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

21. A controlled release, oral pharmaceutical composition containing rivastigmine wherein in use 50 to 80 % of said rivastigmine is released in artificial stomach juices within 3 hours.
22. A composition according to any one of Claims 16 to 21 comprising coated particles.
23. A composition according to any one of Claims 16 to 22 comprising coated pellets.
24. A composition according to Claim 22 or 23 wherein the coating comprises a cellulose derivative.
25. A composition according to Claim 24 wherein the cellulose derivative comprises ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose.
26. A pharmaceutical composition according to Claim 16 or 17 wherein rivastigmine is in a hydrophilic swellable substance.

27. A pharmaceutical composition according to Claim 26 wherein the hydrophilic swellable substance comprises hydroxypropylmethylcellulose 100,000 cps.
28. A pharmaceutical oral controlled release tablet composition comprising rivastigmine having the following release characteristic in water or artificial stomach juices :

time (minutes)	amount (percentage)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90
240	80-95
300	88-98
360	>92

29. A pharmaceutical oral controlled release tablet composition comprising rivastigmine wherein in use 60 to 90% of said rivastigmine is released in artificial stomach juices within 3 hours.
30. Use of rivastigmine and excipients as defined in any one of Claims 1 to 29 in the manufacture of a medicament for the treatment of patients with mild to moderately severe Dementia of the Alzheimer's type by oral administration.
31. A pharmaceutical composition comprising a core coated with two films, the first inner film being a semi-permeable to water or body fluids film applied directly on said core and comprising cellulose acetate, the second outer film being a permeable to water or body fluids film comprising ethylcellulose.

Abstract

Pharmaceutical composition capable of releasing a therapeutically effective dose of active agent, e.g., rivastigmine, in a time-controlled manner.

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las

- 106
103

referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 15 de septiembre de 2000.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

107
104

1/77

30SEP99 E4804(Ilegible)-1 D0052

P01/7700 0.00 - 9923045.0

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES
29 DE SEPTIEMBRE DE 1999
RECIBIDO PERSONALMENTE) .

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma). 29 SEP 99

1. Su referencia: 4-31158P1
2. Número de Solicitud de Patente:
(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

9923045.0

105

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante (*subraye todos los apellidos*):

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes (*si lo conoce*):

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

4. Título de la invención:

Formulaciones Orales Novedosas

5. Nombre de su agente (*si tiene alguno*):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (*incluyendo el código postal*):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

110
107

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	37
Reivindicaciones	5
Resumen	1
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad:	--
Traducción de documentos de prioridad:	--
Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente (Forma de Patentes 7/77):	--
Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77):	Una
Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77):	--
Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):	--

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 29 de septiembre de 1999

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

0181 560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

FORMULACIONES ORALES NOVEDOSAS

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, y más particularmente, a una dosificación unitaria que, después de su administración, libera un agente activo en una forma de tiempo controlado.

Las formulaciones de liberación controlada se pueden formular con los siguientes aspectos en mente:

- a) el tiempo hasta la liberación del agente activo (tiempo de retardo o tiempo de demora),
- b) la velocidad de liberación del agente activo (rápida o lenta),
- c) la duración de liberación del agente activo (larga o corta).

Estos aspectos se pueden observar en pruebas de disolución *in vitro* convencionales, por ejemplo en agua, o si se desea, en fluidos corporales, por ejemplo jugos gástricos artificiales.

Se ha publicado poco sobre formulaciones de liberación de tiempo controlado confiables que permitan una liberación en un tiempo previamente determinado de una sola dosis o de dosis repetidas de agentes activos. Existe una necesidad de estas formulaciones que sean comercialmente aceptables.

Después de una extensa prueba, ahora hemos encontrado que es posible producir una composición farmacéutica capaz de liberar, en un tiempo específico, es decir, con una demora de tiem-

HA
III

po o un tiempo de retardo, un agente activo farmacéutico o una mezcla de agentes activos, por ejemplo, de una manera sustancialmente independiente de la concentración y tipo de iones presentes en el medio ambiente gastrointestinal, por ejemplo iones de hidrógeno y iones de hidroxilo, es decir, independientemente del pH, de los iones de fosfato, y también independientemente de las enzimas presentes en el fluido corporal circundante.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una composición farmacéutica que comprende un primer componente que comprende una primera dosis de agente activo, en donde, después de su contacto con agua, (o con el fluido corporal), se libera del 70 al 95 por ciento de la dosis en agua dentro de 3 a 4 horas, y

un segundo componente que comprende una segunda dosis del agente activo, un agente inductor de ósmosis soluble en agua, y un excipiente hinchable por agua, teniendo este segundo componente un recubrimiento permeable al agua (o al fluido corporal) que, en el uso después de la penetración de agua, se rompe después de cierto tiempo de demora, por ejemplo, debido al hinchamiento del excipiente hinchable, y libera (en un tiempo previamente determinado) el agente activo,

(referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

La presente invención también proporciona una composición

farmacéutica que comprende:

un primer componente que comprende un agente activo, en donde del 70 al 95 por ciento de este agente activo en el primer componente, se libera en agua dentro de 3 a 4 horas, y

un segundo componente que comprende al agente activo, un agente inductor de ósmosis soluble en agua, y un excipiente hinchable en agua, teniendo el segundo componente un recubrimiento que, después de la penetración de los fluidos acuosos, se rompe después de cierto período debido al hinchamiento del excipiente hinchable, y libera al agente activo en un tiempo previamente determinado.

"Dentro de 3 a 4 horas", significa que al final de un período de 3 a 4 horas, se ha liberado la dosis especificada del agente activo, por ejemplo, >80 por ciento ó >85 por ciento.

El agente activo puede ser un solo agente activo, o puede ser una mezcla. El agente activo puede ser el mismo en las primera y segunda dosis, o diferente en cada dosis. De preferencia, el agente activo es el mismo.

En una modalidad, el recubrimiento para el segundo componente es una película, por ejemplo una membrana semipermeable. El excipiente hinchable se hincha en la presencia de agua o de fluido corporal que penetra a través del recubrimiento y crea una presión mecánica adentro del segundo componente, haciendo de esta manera que se rompa el recubrimiento y se abra el sistema, por ejemplo como la tapa de una caja. También, el exci-

piente hinchable puede actuar como un agente osmótico dirigiendo el agua hacia el segundo componente. El espesor del recubrimiento es uno de los parámetros que controla la demora de tiempo, dando como resultado más recubrimiento una demora de tiempo más larga.

Se apreciará que el término "ruptura" de preferencia se refiere a violación, pero también puede referirse a cualquier sistema de película que se disuelva o desaparezca rápidamente (por ejemplo, durante 30 minutos o menos), o cambie sus propiedades para permitir el egreso del agente activo.

En otro aspecto, se proporciona una formulación de liberación controlada, por ejemplo, el segundo componente, para liberar una dosis del agente activo después de un tiempo retardado, en donde el agente activo se libera de 6 a 12 horas, por ejemplo, 8 horas, después de la ingestión.

El segundo componente puede estar cubierto por dos películas. La primera película está directamente en contacto con el segundo componente, y de preferencia es una membrana semipermeable. La segunda película puede ser semipermeable (por ejemplo, que permita el paso de, por ejemplo, agua o agente activo en una dirección) o permeable. Las películas utilizadas en esta modalidad pueden ser, por ejemplo, de 2 a 5 veces más delgadas que la utilizada en la modalidad de una película. Esta composición puede proporcionar si se desea, tiempos de demora más largos para el segundo componente con una buena liberación

de la segunda dosis del agente activo. Además proporciona ciertas ventajas, como por ejemplo, reduce la cantidad de recubrimiento utilizado.

"Primer componente" significa un componente capaz de liberar inmediatamente o de una manera controlada, por ejemplo, en liberación sostenida, una primera dosis terapéuticamente efectiva del agente activo, cuando se pone en contacto el primer componente con agua o con los fluidos corporales.

"Segundo componente" significa un componente capaz de liberar inmediatamente o de una manera controlada, por ejemplo en liberación sostenida, una segunda dosis terapéuticamente efectiva del agente activo, cuando se pone en contacto el segundo componente con agua o con los fluidos corporales.

"Membrana semipermeable" significa una membrana adecuada para el paso de agua (o fluido corporal) hacia adentro de un núcleo que contenga al agente activo, que esté recubierto con esta membrana, e impida el egreso de un agente activo disuelto hacia afuera del núcleo.

"Película", "recubrimiento de película", o "membrana" significa, a menos que se informe de otra manera, un recubrimiento que se aplica sobre un componente de núcleo, por ejemplo el primero o el segundo componente.

"Tiempo demorado o tiempo retardado" significa la duración de tiempo entre la administración de la composición y la liberación de una dosis efectiva del agente activo a partir del

primero o segundo componente.

Una persona experta en la materia apreciará que se pueden obtener diferentes perfiles en plasma variando, por ejemplo:

- la composición del primero y/o segundo componentes, por ejemplo la naturaleza y cantidad de excipientes y/o agentes activos,
- el tiempo de demora,
- el tipo de membrana semipermeable y/o no semipermeable,
- la velocidad y naturaleza del establecimiento de liberación del agente activo (por ejemplo, rápida, lenta, exponencial, logarítmica, lineal), que puede depender de la velocidad de ruptura de la membrana.

La composición de acuerdo con la invención se puede utilizar para administrar una amplia variedad de agentes activo.

La composición de acuerdo con la invención es adecuada, por ejemplo, para ingredientes activos farmacéuticos sólidos solubles en agua, y también insolubles en agua, los cuales pueden ser inorgánicos, o en particular sustancias activas orgánicas, y que se van a utilizar de acuerdo con su indicación como analgésicos, antipiréticos, antirreumáticos, sedantes, agentes hipnóticos, antiepilépticos, depresores y estimulantes, anestésicos, analgésicos neurolépticos, antiestaminas, agentes antihipertensivos, anticuagulantes, agentes antitrobóticos, agentes psicofarmacológicos, psicolépticos, agentes quimioterapéu-

116

ticos, por ejemplo antibióticos, sulfonamidas, agentes antituberculosis (agentes tuberculostáticos), y también agentes quimioterapéuticos contra infecciones tropicales, diuréticos, espasmolíticos, agentes cardiovasculares, por ejemplo simpatomiméticos, agentes antihipertensivos, estimulantes cardíacos, por ejemplo glicósidos cardíacos y digitaloides, terapéuticos de azúcar parenteral, analépticos que actúan sobre el sistema nervioso central, agentes geriátricos, tonolíticos (de músculos estriados), agentes anti-Parkinson, agentes citostáticos, inmunosupresores, tónicos y vitaminas, de acuerdo con B. Helwig (Moderne Arzneimittel), 1980.

Como antibióticos, se pueden utilizar penicilinas, tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomina, neomicina, polimicina, gramacidina, oxitetraciclina, clozamfenicol, eritromicina, rifampicina, cefazolina, cefoxitina, cefsulodina, cefotiam, y mefoxina, y como agentes quimioterapéuticos se pueden utilizar sulfametazina, sulfamerazina, sulfametizol, y sulfisoxazol, como los ingredientes activos sólidos para la presentación de acuerdo con la invención. En adición, por ejemplo, como sedantes y agentes hipnóticos, se pueden utilizar hidrato cloral, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, codeína, y carbromal, y como glicósidos cardíacos y digitaloides, se pueden utilizar digitoxina y digoxina, y como simpatomiméticos se puede utilizar epinefrina como la sustancia activa sólida en una forma soluble en agua o en una forma inso-

luble en agua.

En particular, se pueden utilizar antipiréticos, analgésicos, y antirreumáticos como ingrediente activo sólido en la presentación de acuerdo con la invención, en una forma soluble en agua o en una forma insoluble en agua adecuada, por ejemplo, propifenazona, aminofenazona, aspirina (ASA), antipirina, metil-nifenazina, melaminsulfona, sulfenazona, fenacetina, pentazocina, lactofenina, paracetamol, quinina, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, ácido niflúmico, clonixina o clonixidina, flunixinina, ibuprofeno, suprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, pirprofeno, diclofenac, ibufenac, ácido proctícico, naproxeno, cicloprofeno, tolmetina, clopirac, ácido tiaprofénico, oxaprozina, ácido fenclózico, fentiazac, clidanac, fenclonac, fenoprofeno, flurbiprofeno, carprofeno, sulindac, cinmetacina, fenbuteno, etodolac, butifufeno.

De una manera más conveniente, los agente psicofarmacológicos se pueden utilizar como el ingrediente activo sólido en la presentación de acuerdo con la invención, por ejemplo neurolépticos, antidepresores, timolépticos, fármacos timereticales y tranquilizantes en una forma soluble en agua o en una forma insoluble en agua, tales como tioridazina, imipramina, desimipramina, clomipramina, cetimipramina, opipramol, amitriptilina, nortriptilina, reserpina, aromazina, clorpromazina, fluopromazina, metopromazina, trimeprazina, dietazina, prometazina, ami-

121
118

nopromazina, mepazina, pipamazina, y maprotilina.

En adición, se pueden utilizar agentes antihipertensivos, tales como oxprenolol, y metoprolol como el ingrediente activo sólido en la presentación.

En una modalidad preferida, se utiliza una composición de acuerdo con la presente invención para administrar Rivastigmina (Exelon®), la cual es útil en el tratamiento de pacientes con demencia ligera a moderadamente severa del tipo Alzheimer, también conocida como Enfermedad de Alzheimer.

La Rivastigmina se puede administrar como el tartrato de hidrógeno (hta) en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula de liberación inmediata, en una dosis de 0.5 miligramos a 6 miligramos dos veces al día.

Se ha publicado poco con detalle sobre las propiedades biofarmacéuticas de la Rivastigmina en seres humanos. Se observa rápida y completamente. Hemos encontrado que se metaboliza principalmente a través de hidrólisis mediante esterasas, por ejemplo acetil y butiril colinesterasa y tiene una vida media en plasma de una hora. Esta sujeta al metabolismo presistémico y sistémico. Ahora hemos encontrado que se pueden producir formulaciones de liberación sostenida de Rivastigmina con propiedades convenientes, por ejemplo una mejor tolerabilidad. Se puede efectuar una prueba adecuada en perros beagle en ayunas.

De acuerdo con la presente invención, se puede utilizar

Rivastigmina en la forma de una base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De preferencia se utiliza el tartrato de hidrógeno (hta).

La composición de la invención permite, por ejemplo, la fabricación de formas farmacéuticas orales que se administran una vez al día para pacientes que tengan que tomar más de una dosis de un agente activo al día, por ejemplo en tiempo específicos, de modo que se simplifica su tratamiento. Con estas composiciones, se puede mejorar la tolerabilidad, por ejemplo, con Rivastigmina, y esto puede permitir dar una dosis inicial más alta y un número reducido de pasos de titulación de dosis.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Rivastigmina adaptada de tal manera que, en el uso después de su administración oral, se libere una dosis terapéuticamente efectiva de la rivastigmina solamente después de 6 horas (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

En una aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica capaz de liberar el doble, después de la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de Rivastigmina a diferentes intervalos después de su administración oral (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

En la composición farmacéutica preferida de la invención,

425
120

se libera una primera dosis terapéuticamente efectiva de Rivastigmina dentro de 3 a 4 horas de su ingestión, y subsecuentemente, se libera una segunda dosis terapéuticamente efectiva de Rivastigmina de 6 a 12, de preferencia de 8 a 10 horas después de su ingestión.

El primer componente se puede producir, por ejemplo mediante cualesquiera métodos convencionales para proporcionar las características de liberación controlada deseadas. Se puede producir en forma sólida, por ejemplo una tableta (por ejemplo, una tableta de matriz), partículas recubiertas (por ejemplo, no iguales) o gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos.

En una modalidad del primer componente, el agente activo se incorpora en una sustancia hidrofílica que forme una sustancia de gel al contacto con agua, por ejemplo, que puede estar presente en una proporción del 10 al 50 por ciento, por ejemplo del 15 al 45 por ciento en peso del primer componente, por ejemplo, en la forma de una formulación de tableta de liberación controlada, por ejemplo una tableta de matriz.

Se pueden utilizar las sustancias formadoras de gel hidrofílicas comúnmente utilizadas en las formulaciones de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre las sustancias adecuadas, ver en particular Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4ª edición, ECV Aulendorf 1996 y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade y Weller editores(1994), cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

124
121

Las sustancias formadoras de gel hidrofílicas preferidas que se pueden utilizar para el primer componente incluyen una o más gomas hidrofílicas naturales, parcial o totalmente sintéticas, aniónicas, o de preferencia no iónicas, sustancias de celulosa modificadas o sustancias acuosas de proteína, tales como, por ejemplo, acacia, goma de tragacanto, goma de semilla de algarrobo, goma de guar, goma de karaya, ágar, peptina, carrageno, alginatos solubles e insolubles, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxipolimetileno, gelatina. Se prefieren celulosa, que incluye metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y especialmente hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

Las sustancias formadoras de gel hidrofílicas especialmente preferidas que se pueden utilizar para el primer componente comprenden sustancias hinchables hidrofílicas de alta viscosidad, por ejemplo sustancias que tengan una viscosidad en la escala de 10,000 a 200,000 mPa-s, por ejemplo de 50,000 a 150,000 mPa-s, por ejemplo 100,000 mPa-s. Una sustancia hinchable preferida que se puede utilizar es hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo Methocel, por ejemplo K100M (100,000 mPa-s/solución al 2 por ciento en agua a 20°C) que tenga un contenido de metoxilo de, por ejemplo el 15 al 30 por ciento, por ejemplo del 19 al 24 por ciento, y un contenido de hidroxipropoxilo, por ejemplo del 5 al 15 por ciento, por ejemplo del 7 al 12 por ciento. Se

125
122

pueden preparar sustancias hinchables con viscosidades diversas, como se da a conocer en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller editores (1994).

La porción en peso de las sustancias formadoras de gel hidrofílicas en la formulación puede ser del 10 al 50 por ciento, por ejemplo del 25 al 50 por ciento, de preferencia del 40 por ciento.

El primer componente puede comprender del 3 al 20 por ciento, por ejemplo del 5 al 15 por ciento, por ejemplo del 6 al 13 por ciento en peso del agente activo, por ejemplo tartrato de hidrógeno (hta) de rivastigmina.

También puede ser conveniente incorporar, en el primer componente, cuando menos uno de otros excipientes farmacéuticos solubles o insolubles como diluyentes de tabletas, tales como sulfato de calcio, fosfato de calcio, lactosa, manitol, sacarosa. Por ejemplo, se puede incorporar celulosa microcristalina en polvo granular y/o en polvo fino, por ejemplo del 10 al 50 por ciento. Por ejemplo, puede haber polvo fino de celulosa microcristalina presente en una escala del 20 al 50 por ciento, por ejemplo del 30 al 40 por ciento en peso del primer componente, y polvo granular de microcelulosa en la escala del 10 al 40 por ciento, por ejemplo del 20 al 30 por ciento en peso del primer componente.

Puede haber cuando menos un abrillantador, por ejemplo dióxido de silicio dispersado o talco, en una escala del 0.1 al 1

por ciento en peso del primer componente, y también puede haber presente cuando menos un lubricante de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol, en la escala del 0.1 al 1 por ciento en peso del primer componente, de preferencia del 0.5 por ciento.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener la siguiente característica de liberación del agente activo, por ejemplo, rivastigmina, en agua en jugos estomacales artificiales (por ejemplo HCl 0.1 N):

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90
240	80-95
300	88-98
360	> 92

En una modalidad adicional del primer componente, el agente activo se incorpora en partículas recubiertas que comprendan un recubrimiento de difusión. El recubrimiento se puede adaptar para proporcionar la liberación controlada del agente activo. Se pueden utilizar auxiliares de recubrimiento, convenientemente utilizados en la formulación de recubrimiento.

Estos recubrimientos pueden incluir aglutinantes adicionales, lubricantes, abrillantadores, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, tensoactivos y similares. Como desintegrantes, se pueden mencionar particularmente CMC-Ca, CMC-Na, PVP reticulada (Crospovidona, Poliplasdon de Kollidon XL), ácido alginico, alginato de sodio y goma de guar, más preferiblemente PVP, reticulada, Crospovidona, CMC reticulada, y Ac-Di-Sol.

Como los aglutinantes que se pueden utilizar en estos recubrimientos, se pueden mencionar particularmente polisacáridos, por ejemplo almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo los productos conocidos bajo las marcas registradas Avicel®, Filtrak®, Hewet® o Pharmacel®.

De preferencia, los núcleos que se pueden utilizar para el primer componente son inertes y solubles en agua. Normalmente el diámetro es de aproximadamente 0.5 a 1.5 milímetros.

Los recubrimientos que se pueden utilizar para el primer componente puede comprender, por ejemplo un derivado de celulosa, por ejemplo que se pueda aplicar como una película. Se pueden utilizar los recubrimientos de celulosa comunes, y se hace referencia a la extensa literatura sobre sustancias de control de difusión adecuadas.

Como un recubrimiento de celulosa preferido para el primer componente, se puede utilizar un recubrimiento que comprenda etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (posteriormente e la

presente HPMC).

La etilcelulosa de preferencia tiene un peso molecular de 10,000 a 15,000,000, por ejemplo de 50,000 a 1,000,000, por ejemplo de 75,000 a 80,000 dáltones. De preferencia es celulosa sustituida por aproximadamente 2 a 3 grupos etoxilo por unidad de sacárido. De preferencia tiene un contenido de etoxilo del 44 al 51 por ciento.

La etilcelulosa, como se utiliza en los Ejemplos, de preferencia es etilcelulosa N10 Maraca Aqualon® N10 (disponible en Dow Chemicals Company).

La hidroxipropilmetilcelulosa de preferencia tiene una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps. De preferencia tiene un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 dáltones, por ejemplo de 100,000 a 1,000,000, por ejemplo de 300,000 a 800,000. De preferencia es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.

La hidroxipropilmetilcelulosa de preferencia tiene una viscosidad de 3 cps ó de 5 cps.

Las partículas pueden tener un recubrimiento de difusión que comprenda de preferencia etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo en una proporción de 15:1 a 1:1, por ejemplo de 9:1 a 1:1, por ejemplo de 8:1 a 2:1, por ejemplo de 7:1 a 3:1.

Las partículas pueden tener un recubrimiento de fármaco (agente activo) que comprenda de preferencia hidroxipropilme-

tilcelulosa. El recubrimiento de fármaco puede contener de aproximadamente el 50 al 90 por ciento en peso del agente activo, por ejemplo Rivastigmina, por ejemplo del 50 al 80 por ciento en peso de rivastigmina. La cantidad de fármaco puede comprender, por ejemplo del 3 al 15 por ciento del núcleo.

Normalmente, la proporción del recubrimiento de fármaco al recubrimiento de difusión es de 3:1 a 1:1.

Si se desea, puede haber un recubrimiento protector presente entre el recubrimiento de difusión y el recubrimiento de fármaco. Puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa. La proporción del recubrimiento protector/recubrimiento de difusión puede ser, por ejemplo, de 1:1 a 1:10, por ejemplo de 1:2 a 1:8.

Puede haber sílice presente, por ejemplo, en del 10 al 70 por ciento en peso del recubrimiento de película.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica, puede tener una o más características de liberación, por ejemplo de todo el siguiente agente activo, por ejemplo rivastigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0.1 N):

tiempo (minuto)	cantidad (porcentaje)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95

~~127~~
127

240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

Como un ejemplo adicional, el primer componente en esta modalidad específica puede tener la siguiente característica de liberación del agente activo, por ejemplo rivastigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0.1N):

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

En una modalidad adicional del primer componente, el agente se incorpora en gránulos, por ejemplo gránulos extruidos, que se pueden recubrir con un recubrimiento de difusión como se describió anteriormente. Los gránulos pueden comprender al agente activo, por ejemplo rivastigmina, en la misma forma que para las partículas. Además pueden comprender aglutinantes co-

mo los mencionados anteriormente, y diluyentes, como sulfato de calcio, fosfato de calcio, lactosa, manitol, o sacarosa.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener una o más características de liberación, por ejemplo de todo el siguiente agente activo, por ejemplo rivas-tigmina, en agua o en jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0.1 N):

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	1-40
60	10-60
120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

De preferencia puede tener las siguientes características de liberación:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95

300	95-98
360	97-99
420	>99

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende una dosis terapéuticamente efectiva de rivastigmina, y excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el primer componente (referida posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica oral de liberación controlada, la cual comprende una dosis terapéuticamente efectiva de rivastigmina, en donde, en el uso, se libera del 50 al 95 por ciento, por ejemplo del 50 al 80 por ciento, del 60 al 90 por ciento, del 70 al 95 por ciento de rivastigmina en agua o en los fluidos corporales, por ejemplo jugos estomacales artificiales, dentro de 3 horas (referidas posteriormente en la presente en adición como composiciones farmacéuticas de la presente invención).

El tiempo de demora para el segundo componente se puede determinar precisamente, por ejemplo:

por el tipo y cantidad de excipientes solubles en agua en el núcleo,

por la permeabilidad al agua y el número de películas recubiertas sobre el segundo componente,

por la resistencia mecánica, es decir, la elasticidad y la

resistencia al desgarre, de la película,

por el tipo y cantidad de excipiente hinchable incorporado en el núcleo.

Un recubrimiento apropiado para el segundo componente puede ser una membrana semipermeable que se adapte para permitir, en el uso, el paso de agua (en el uso, de jugos gastrointestinales) hacia adentro del núcleo, e impida el egreso del agente activo disuelto hacia afuera del núcleo.

Se dirige agua a través de la membrana semipermeable a una velocidad que puede ser controlada por la composición de la membrana. El agua que ha penetrado en el núcleo, disuelve cuando menos parte del agente activo. De esta manera se produce la presión osmótica. Mientras más presión haya, más moléculas o iones entran en solución, hasta que, bajo circunstancias normales, se produzca una solución saturada.

En una modalidad, después de la penetración de agua o fluido corporal, se puede producir la presión osmótica, que como consecuencia también induce el hinchamiento del excipiente hinchable, mediante el agente activo, por ejemplo rivastigmina, mismo. Sin embargo, se puede agregar un vehículo que sea soluble en agua con el objeto de producir la presión osmótica necesaria. De esta manera, se puede obtener la presión osmótica necesaria para inducir el principio operativo del segundo componente, de tal modo que el fluido corporal que entre para equilibrar el gradiente osmótico produzca el hinchamiento de-

seado del excipiente hinchable (desintegrante), y después de cierto tiempo de demora, la ruptura o rompimiento del recubrimiento de película permite la liberación del agente activo. Al agrega opcionalmente un vehículo soluble en agua en el núcleo de la tableta, se puede producir el segundo componente en una forma casi independiente del pH, es decir, independiente de la concentración de iones de hidrógeno y iones de hidroxilo, y/o independiente de otros iones, tales como iones de fosfato, y también enzimas, por ejemplo en el tracto alimenticio.

Las membranas semipermeables apropiadas para la capa de película incluyen las membranas semipermeables descritas en la literatura, por ejemplo en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 3,916,899, y 3,977,404, que son adecuadas para el paso del agua (fluido corporal) y no del agente activo disuelto, y por lo tanto, son adecuadas para provocar la ósmosis. Por ejemplo, se pueden utilizar membranas artificialmente producidas, las cuales consisten en acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de ágar, acetato de amilosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de acetato de celulosa, etilcarbonato de acetato de celulosa, cloroacetato de acetato de celulosa, etiloxalato de acetato de celulosa, metilsulfonato de acetato de celulosa, butilsulfonato de acetato de celulosa, éter de celulosa, propionato de acetato de celulosa,

135
132

dietilaminoacetato de acetato de celulosa, octato de acetato de celulosa, laurato de acetato de celulosa, metilcelulosa, p-toluensulfonato de acetato de celulosa, vinilacetato de etileno hidroxilado, butirato de acetato de celulosa, y de otros derivados de acetato de celulosa. Otras membranas semipermeables apropiadas son también hidroxipropilmetilcelulosa y epóxidos poliméricos, copolímeros de óxido de alquileo y alquilglicidiléter, poliglicoles o derivados de ácido poliláctico y otros derivados de los mismos. En adición, también se pueden utilizar mezclas, por ejemplo de acrilatos insolubles en agua, por ejemplo copolímero de acrilato de etilo, y metacrilato de metilo.

En general, todas las membranas semipermeables que se conocen de la literatura y tienen propiedades permeables al agua, son adecuadas para producir la película para el segundo componente.

El recubrimiento, por ejemplo de tabletas, por ejemplo tabletas comprimidas, partículas de núcleo, o gránulos, con una película que comprenda, por ejemplo una membrana semipermeable del espesor requerido, se puede efectuar en lechos fluidizados, charolas de recubrimiento, o el recubrimiento se puede efectuar utilizando, por ejemplo, máquinas formadoras de tabletas (tableta recubierta en seco).

El segundo componente, por ejemplo, también puede estar contenido en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina,

—

136
133

que contenga al agente activo, por ejemplo rivastigmina, un excipiente hinchable, opcionalmente un vehículo soluble en agua y otros excipientes, tales como lubricantes y agente de liberación sostenida en forma de polvo, y se recubre con la membrana semipermeable como una película.

Las películas apropiadas que se pueden utilizar como un segundo recubrimiento para el segundo componente incluyen membranas, que pueden ser permeables o semipermeables al agua o al fluido corporal, por ejemplo membranas de liberación sostenida, como se describen en la literatura. Este segundo recubrimiento de película se puede aplicar de la misma manera que para la primera película.

Un segundo recubrimiento de película preferido para el segundo componente comprende etilcelulosa, por ejemplo etilcelulosa Marca Aqualon® N10 (disponible en Dow Chemicals Company). Se puede aplicar, por ejemplo, rociando una solución que comprende etilcelulosa y HPMC 5 cps, en una proporción en peso de, por ejemplo, 15:1 a 1:1, por ejemplo de 9:1 a 1:1, por ejemplo de 8:1 a 2:1, por ejemplo de 7:1 a 3:1.

La etilcelulosa de preferencia tiene un peso molecular de 10,000 a 15,000,000, por ejemplo de 50,000 a 1,000,000, por ejemplo de 75,000 a 80,000 dáltones. De preferencia es celulosa sustituida por aproximadamente 2 a 3 grupos etoxilo por unidad de sacárido. De preferencia tiene un contenido de etoxilo del 44 al 51 por ciento.

137
134

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene de preferencia una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps, de preferencia de 3 cps ó 5 cps. De preferencia tienen un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 dáltones, por ejemplo de 100,000 a 1,000,000, por ejemplo de 300,000 a 800,000. De preferencia es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.

En una modalidad preferida, la proporción en peso entre la primera y la segunda película aplicada sobre el segundo componente es de 20:1 a 1:5, por ejemplo de 15:1 a 1:1, por ejemplo de 10:1 a 2:1.

En una modalidad preferida de la invención, el espesor de película para el segundo componente puede estar en la escala de 50 a 800 micras (μm), por ejemplo de 100 a 600 micras. Para un segundo componente que tenga una película, un espesor preferido está en la escala de 300 a 500 micras, por ejemplo de 350 a 400 micras. Para un segundo componente que tenga dos películas, un espesor preferido está en la escala de 100 a 300 micras, por ejemplo de 150 a 200 micras.

La naturaleza y la cantidad de los excipientes y el agente activo del segundo componente (excluyendo los recubrimientos de película que se vayan a romper), pueden ser iguales o no a las del primer componente.

Los excipientes hinchables o agentes desintegrantes adecuados para el segundo componente puede ser sustancias inertes que se hinchen rápidamente después de su contacto con líquidos

135

acuosos, por ejemplo ácido alginico y sus derivados, ágar-ágar, celulosa, tal como celulosaminocristalina o microfina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada, almidón de carboximetilo, almidón modificado, polivinilpolipirrolidona reticulada, dióxido de silicio coloidal, polímeros de alto peso molecular que comprendan óxido de etileno, bentonita, Veegum, montmorillonita, pulpa de cítrico seca, xilanos, y también intercambiadores catiónicos y aniónicos, tales como colestiraminas.

Se pueden utilizar excipientes adicionales para producir o inducir la ósmosis en el proceso de hinchamiento en el segundo componente, como son vehículos solubles en agua (sustancias inductoras de ósmosis), por ejemplo sustancias que no irriten las membranas mucosas gástricas o intestinales; por ejemplo sales inorgánicas u orgánicas, tales como cloruro de sodio, fosfato ácido de sodio, nitrato de sodio, y acetato de sodio, y también ácidos tales como ácido tartárico, cítrico, o también succínico, y también azúcares, especialmente, por ejemplo, manitol, glucosa fructosa, lactosa, y compuestos de dextrano con diferentes pesos moleculares. La cantidad de vehículo puede variar desde un fragmento hasta muchas veces la cantidad de rivastigmina empleada.

Los lubricantes que pueden ser un excipiente adicional opcional para el segundo componente pueden ser, por ejemplo - estearato de magnesio, aerogel de silicio, talco, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol (PEG).

Los aditivos opcionales para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo un tocoferol o hidroxitolueno butilado (BHT).

Los aditivos opcionales en el recubrimiento de película para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, pigmentos, tales como óxidos de hierro coloreados o dióxido de titanio y/o saborizantes, por ejemplo edulcorantes, por ejemplo sacarina, ciclamato de Na o azúcar.

Un segundo componente preferido comprende, por ejemplo (% en peso):

Núcleo

hta de rivastigmina	0.5 a 25%
Cloruro de sodio	10 a 35%
Avicel PH 102	5 a 25%
PVPP-XL	20 a 70%
α -tocoferol	0.01 a 5%
Aerosil 200	1 a 15%
Estearato de Magnesio	0.1 a 5%

Primer recubrimiento:

Acetato de celulosa	1 a 20%
HPMC	0.1 a 1%

Segundo recubrimiento:

Etilcelulosa	0.5 a 10%
HPMC	0.1 a 2%

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un núcleo recubierto con dos películas, siendo la primera película interna una película semipermeable al agua o a los fluidos corporales aplicada directamente sobre el núcleo y que comprende acetato de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa E320 ó 398-10, siendo la segunda película externa una película permeable al agua o a los fluidos corporales, que comprende etilcelulosa, por ejemplo etilcelulosa N10.

Los núcleos en cuestión, que comprenden al agente activo, por ejemplo rivastigmina, y los excipientes, por ejemplo, pueden ser las tabletas comprimidas, cápsulas, y gránulos que son usuales en la técnica galénica, y se pueden producir mediante procesos conocidos. Por ejemplo, la masa de tabletas se puede producir mezclando los agentes activos, desintegrante, y excipientes adicionales opcionales, tales como vehículos, lubricantes, y si se desea, también excipientes de liberación sostenida, según se requieran. La producción de las tabletas comprimidas y gránulos se puede efectuar, por ejemplo, utilizando las máquinas formadoras de tabletas que se conocen para la preparación de, por ejemplo tabletas y gránulos comprimidos de forma redonda o alargada, y las cápsulas se rellenan utilizando máquinas llenadoras de cápsulas conocidas.

Los excipientes de liberación sostenida que se utilizan pueden ser esencialmente excipientes insolubles en agua o mezclas de los mismos, por ejemplo lípidos, entre otros, alcoholes

#11
138

grasos, por ejemplo alcohol cetílico, alcohol etearílico, y alcohol cetoestearílico; glicéridos, por ejemplo monoestearato de glicerina o mezclas de mono-, di-, y tri-glicéridos de aceites vegetales; aceites hidrogenados, tales como aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de algodón hidrogenado; ceras, por ejemplo cera de abejas, o cera de carnauba; hidrocarburos sólidos, por ejemplo parafina o cera mineral; ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico; ciertos derivados de celulosa, por ejemplo etilcelulosa o acetilcelulosa; polímeros o copolímeros, tales como polialquilenos, por ejemplo polietileno, compuestos de polivinilo, por ejemplo cloruro de polivinilo o acetato de polivinilo, así como copolímeros de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, y copolímeros con ácido crotonico, o polímeros y copolímeros de acrilatos y metacrilatos, por ejemplo copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Un persona experta en la materia puede utilizar otros excipientes diferentes de los dados a conocer anteriormente, para obtener el efecto deseado. Se hace referencia a la extensa literatura sobre los excipientes adecuados proporcionados en la técnica, en particular Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4ª edición, ECV Aulendorf 1996, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller Editores (1994), cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

Como ya se mencionó inicialmente, la liberación que se va a efectuar a diferentes intervalos de tiempo, se puede contro-

lar precisamente mediante la composición y el espesor de capa del recubrimiento (película) utilizado para el segundo componente, la resistencia mecánica y elasticidad, y opcionalmente a través de la cantidad y propiedad de hinchamiento del agente de hinchamiento o desintegrante.

El segundo componente, por ejemplo con una película, de acuerdo con la invención, puede tener una o más de, por ejemplo todas, las siguientes características de liberación en agua:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	>99.5

El segundo componente, por ejemplo con dos películas, de acuerdo con la invención, puede tener una o más de, por ejemplo todas las siguientes características de liberación en agua:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85

300	0-97
360	0-99.5
420	0-100
480	70-100
540	75-100
600	85-100
660	90-100
720	>50

El tiempo de ruptura puede conducir al 85 por ciento o más, por ejemplo al 90 por ciento del agente activo en el segundo componente liberado dentro de 30 minutos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia comprende del 0.5 al 25 por ciento, por ejemplo del 1 al 10 por ciento, por ejemplo del 2 al 5 por ciento en peso de rivastigmina de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en las indicaciones conocidas de los agentes activos particulares incorporados en las mismas.

Las cantidades exactas de dosis del agente activo y de la formulación que se van a administrar dependen de un número de factores, por ejemplo de la condición que se vaya a tratar, de la duración deseada del tratamiento, y de la velocidad de liberación del agente activo.

Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y su

141

velocidad de liberación se pueden determinar con base en las técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinado cuánto tiempo permanece una concentración particular del agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

Por ejemplo, para rivastigmina, se pueden utilizar dosificaciones en la escala de 1 miligramos a 12 miligramos de agente activo al día para un mamífero de 70 ó 75 kilogramos, por ejemplo seres humanos, y en modelos animales convencionales. Se puede observar una tolerabilidad sorprendentemente incrementada de rivastigmina proporcionada por las composiciones en pruebas animales convencionales y en ensayos clínicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo, se administran, por ejemplo oralmente una vez al día, si hay dos dosis del agente activo presentes, y dos veces al día si hay una dosis del segundo agente activo presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un agente activo, por ejemplo rivastigmina, y excipientes como se definen anteriormente, en la fabricación de un medicamento para un tratamiento de una vez al día de pacientes con, por ejemplo, demencia ligera a moderadamente severa del tipo Alzheimer, mediante administración oral.

En los siguientes ejemplos no limitantes, se aclara más completamente la invención. Si no se menciona de otra manera, las partes son partes en peso. Las temperaturas se dan en gra-

dos Celsius.

Preparación del primer componente

El primer componente se puede producir de una manera convencional, mezclando los componentes. Enseguida están los ejemplos de las formas específicas del primer componente, que permiten diferentes perfiles de liberación del agente activo contenido en el mismo.

Ejemplo 1: Primer componente en la forma de una tableta de matriz

La mezcla resultante puede estar en una forma de polvo, que se puede comprimir para formar una tableta en máquinas formadoras de tabletas convencionales, a presiones de compresión de, por ejemplo, de 140 a 1,120 kg/cm².

A. Preparación de un granulado:

Ingredientes

- rivastigmina, por ejemplo hta
- celulosa microcristalina, por ejemplo polvo fino,
- agua purificada para disolver la sustancias de fármaco.

El hta de rivastigmina se disuelve en del 10 al 20 por ciento, por ejemplo en el 16.3 por ciento en peso de agua purificada del granulado total, y la solución se agita hasta quedar transparente. Se puede utilizar un agitador de barra cruzada, por ejemplo, de 150 a 200 rpm, por ejemplo a 180 rpm durante 10

a 20 minutos, por ejemplo 15 minutos.

Se tamiza polvo fino de celulosa microcristalina, por ejemplo a través de un tamiz manual o de vibración adaptado con una malla que tenga un ancho de malla de, por ejemplo, 1,600 micras, y un diámetro de alambre, por ejemplo de 500 micras, en un recipiente de, por ejemplo, una mezcladora de alto esfuerzo cortante Collette Gral® 10.

En la posición I de la mezcladora y en la posición I de la picadora, el polvo se granula en húmedo en la mezcladora de alto esfuerzo cortante con la solución de sustancia de fármaco acuosa (líquido de granulación), que se agrega una velocidad de 0.5 a 1 litro/minuto, por ejemplo 0.75 litro/minuto.

El recipiente de disolución (utilizado para la preparación del líquido de granulación) se enjuaga con el agua purificada, y se agrega el líquido de enjuague en la posición I de la mezcladora y en la posición I de la picadora, a una velocidad de 0.5 a 1 litro/minuto, por ejemplo de 0.75 litros/minuto.

Luego se incrementa la posición de la picadora hasta II, y se aplica una mezcla de aproximadamente 1 minuto. La granulación se detiene, y se limpia la pared del recipiente Collette Gral®. El granulado húmedo se mezcla durante 1 minuto adicional en la posición I de la mezcladora y en la posición II de la picadora.

Luego se seca el granulado húmedo, por ejemplo, transfiriéndolo desde la mezcladora de alto esfuerzo cortante hasta un

recipiente de secadora de lecho fluidizado, y aplicando una temperatura de aire de entrada de 40°C a 60°C, por ejemplo de 50°C, hasta que se alcance una LOD (pérdida de densidad) del 2.5 al 5.0 por ciento (correspondiente a una temperatura del producto de aproximadamente 31°C).

Luego se rompe el granulado seco, por ejemplo, pasándolo a través de un oscilador con un tamiz, (por ejemplo ancho de malla de 800 micras, y diámetro del alambre de 320 micras) hacia adentro del recipiente de una mezcladora de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A).

B. Preparación de la mezcla de tabletas:

Ingredientes

- hidroxipropilmetilcelulosa K100M
- celulosa microcristalina, por ejemplo polvo granular,
- dióxido de silicio altamente dispersado.

El polvo granular de celulosa microcristalina (MCC), la hidroxipropilmetilcelulosa, y el dióxido de silicio altamente dispersado, se pueden mezclar previamente manualmente en una bolsa de plástico o en una mezcladora de caída libre durante aproximadamente dos minutos. El dióxido de silicio se puede dispersar en la HPMC y en la MCC, con el objeto de reducir cualquier espolvoreo durante el paso de tamización subsecuente.

La premezcla se puede tamizar pasándola a través de un tamiz (o tamiz de vibración). El ancho de malla utilizado puede ser, por ejemplo, de 800 micras, y el diámetro del alambre de

320 micras.

La premezcla seca se puede transferir al recipiente de la mezcladora de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A), y se mezcla con el granulado hasta que se alcancen 100 rotaciones, por ejemplo a 20 rpm durante 5 minutos.

El estearato de magnesio se puede premezclar manualmente con aproximadamente 10 partes de la premezcla seca en una bolsa de plástico o en una mezcla de caída libre durante aproximadamente 2 minutos. El estearato de magnesio se puede dispersar con el objeto de prevenir cualquier reaglomeración después del paso de tamización subsecuente.

La premezcla se puede tamizar, por ejemplo, pasándola manualmente a través de un tamiz (o tamiz de vibración). El ancho de malla utilizado puede ser, por ejemplo, de 800 micras, y el diámetro del alambre de 320 micras.

La premezcla de estearato de magnesio se transfiere, por ejemplo, al recipiente de una mezcladora de caída libre (por ejemplo Turbula® T10A), que contenga el resto de la premezcla, y toda la mezcla de tabletas se mezcla hasta que se alcancen 100 rotaciones, por ejemplo a 20 rpm durante 5 minutos.

C. Formación de tabletas.

Las tabletas se forman mediante compresión, por ejemplo, en una máquina formadora de tabletas excéntrica de un solo perforador (por ejemplo, Comprex®), o en una prensa de tabletas

giratoria (por ejemplo Betapress , Korsch PH250) utilizando, por ejemplo, perforadoras de 6 milímetros (orillas redondas, convexas, biseladas).

Los ejemplos no limitantes del primer componente que se puede preparar mediante el proceso dado a conocer anteriormente, se proporcionan en la siguiente tabla:

No. de composición	1	2	3
hta de rivastigmina (mg)	7.2	7.2	7.2
polvo fino de celulosa microcristalina (mg)	25.95	25.95	25.95
hidroxipropilmetilcelulosa K100M (mg)	18.75	22.50	30.05
polvo granular de celulosa microcristalina (mg)	22.35	18.60	11.05
estearato de magnesio (mg)	0.375	0.375	0.375
dióxido de silicio altamente dispersado (mg)	0.375	0.375	0.375
Peso total	75 mg	75 mg	75 mg

Las composiciones números 1, 2, y 3 proporcionan el siguiente perfil de liberación cuando se disuelven en agua:

Composición 1:

Tiempo (min.) 30 60 120 180 240 300 360 420 480

Liberación

del fármaco(%) 29.3 42.6 60.5 73.3 82.6 89.4 93.5 96.4 97.8

150
147

Composición 2:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación									
del fármaco(%)	33	51.9	72.6	84.5	92.3	96.8	98.9	99.9	100

Composición 3:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación									
del fármaco(%)	32.1	46	64.3	77.6	85.5	91.7	95.1	97.2	97.8

Ejemplo 2: Primer componente en la forma de partículas recubiertas

El protocolo de preparación de las soluciones de películas se da posteriormente en la presente. Un Ejemplo no limitante de una composición obtenida de acuerdo con este protocolo, ilustrará la invención.

A/Ingredientes:

Los ingredientes para la preparación de las soluciones de película se proporcionan en la siguiente tabla:

Componente	Comentario	Proveedor
hta de Rivas-tigmina	tartrato de hidrógeno de rivastigmina	Novartis
No iguales	esferas de azúcar de 0.85 - 1.0 mm (USP)	H. G. Werner
HPM-celulosa	hidroxipropilmetilcelu-	Shin-Etsu Chemicals

151
148

3	losa 3 cps	Co. Ltd.
etilcelulosa N10	etilcelulosa N10	Dow Chemicals Company
HPM-celulosa 5	Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	dióxido de silicio altamente dispersado	Degussa AG
Estearato de Magnesio	-	FACI SRL
Cápsulas de gelatina dura	tamaño 3, Tapa+cuerpo: amarillo rico opaco, hoyuelo CONISNAP 6	Capsulgel N.V.

B/Preparación de soluciones de película

El porcentaje se expresa en peso de la solución preparada (cantidad suficiente de agua purificada para 1, 2, y 3).

1. Preparación de la solución de HPMC acuosa (al 5 por ciento)

Se dispersa HPMC 3 cps en agua purificada, en un recipiente de acero inoxidable, con agitación durante aproximadamente 2 minutos a 500 rpm en un agitador de barra cruzada. La solución se agita hasta quedar transparente (30 minutos) a una velocidad de 250 rpm. La solución obtenida se deja reposar durante 12 horas en un recipiente de acero inoxidable.

2. Preparación de la solución acuosa de rivastigmina/película de HPMC.

Se disuelve hta de rivastigmina (del 15 al 25 por ciento) en la solución de HPMC (del 3 a 5 por ciento) con agitación (solución de rivastigmina/HPMC). La solución obtenida se agita hasta quedar transparente (aproximadamente 15 minutos) en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm). Luego se dispersa el dióxido de silicio (del 1 al 3 por ciento) en la solución de rivastigmina/HPMC, con agitación, en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm). La solución obtenida se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio se puede dispersar en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC utilizando un mortero y pistilo antes de agregar el resto de la solución.

3. Preparación de la solución acuosa de película de HPMC

Se dispersa dióxido de silicio (del 1.5 al 3 por ciento) en la solución de HPMC 3 cps (del 3 a 7 por ciento) con agitación en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm). La solución se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio se dispersa en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC utilizando un mortero y pistilo, antes de agregar el resto de la solución.

4. Preparación del solvente orgánico

Se mezclan etanol al 94 por ciento (peso/peso) y acetona (ver las proporciones en el párrafo 5) durante aproximadamente 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable con acetona (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm).

5. Preparación de la solución de película de polímero orgánico

Se dispersan etilcelulosa N10, (del 5 al 10 por ciento) y la HPMC 5 cps (del 0.5 al 2 por ciento) en un recipiente de acero inoxidable en el solvente orgánico (acetona (del 45 al 65 por ciento) y etanol al 94 por ciento (del 35 al 45 por ciento)) con agitación durante aproximadamente 1 minuto a una velocidad del agitador de barra cruzada de 500 rpm, hasta que la solución queda transparente, durante aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm) en el recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 horas.

C. Recubrimiento

1. Recubrimiento acuoso

Una secadora de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño del lote: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada requerida (60°C), y a la velocidad de rociado de 15 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con un tubo de silicio (diámetro interno de 4.0 milímetros). La columna Wurster (15.24

centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros) en el centro de la placa base que rocía en línea con la corriente de aire, se calienta previamente a 45°C. Se agregan los no iguales, y se ajusta la aleta de aire al flujo de aire requerido para una fluidización ligera de los no iguales, con una cantidad de aire de entrada de aproximadamente 325 m³/hora). Luego se rocía la solución de rivastigmina/HPMC del paso A inmediatamente, con el objeto de minimizar la abrasión de los no iguales del recipiente que no es de acero inoxidable. La temperatura del producto es de aproximadamente 45°C.

Entonces, se enjuagan el recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio con la solución HPMC 3 cps (aproximadamente 25 gramos). Para el recubrimiento protector, se rocía la solución acuosa de HPMC (líquido de enjuague-primero; el resto de la solución de HPMC-segundo). Entonces se enjuagan el recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio con agua purificada (aproximadamente 25 gramos), y luego se rocía el agua de enjuague.

2. Recubrimiento orgánico

Una secadora de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño del lote: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C), y a la velocidad de rociado de 25 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con tubo de silicona (diámetro interno

de 4.0 milímetros). Se utiliza la columna Wurster (15.24 centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros) en el centro de la placa base, que rocía en línea con la corriente de aire. El solvente orgánico se rocía para remover el resto del agua purificada del sistema de tubería y de las boquillas (para impedir la cristalización de la etilcelulosa (solución de película de polímero orgánico) en los tubos). La temperatura del producto es de aproximadamente 40°C.

Entonces se rocía la solución de película de polímero orgánico. El recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio se enjuagan con aproximadamente 50 gramos del solvente orgánico de etanol/acetona, y se rocía el líquido de enjuague. Los no iguales recubiertos se secan a una temperatura del aire de entrada de 50°C, hasta que la temperatura del producto se incrementa por 2°C.

Los no iguales recubiertos se secan manualmente en una secadora de charola Waldner (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas para remover cualquier residuo del solvente orgánico del recubrimiento, y se pasan a través de un tamiz (tamaño del tamiz de 1,250 micras y diámetro del alambre de 400 micras) para remover los aglomerados.

3. Preparación de la mezcla para llenado de cápsulas:

Se pasa manualmente estearato de magnesio a través de un

156
153

tamiz que tiene un ancho de malla de 800 micras y un diámetro del alambre de 320 micras. Luego se mezcla el estearato de magnesio tamizado con los gránulos recubiertos en una mezcladora de caída libre (Turbula 10I) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

4. Llenado de cápsulas

La mezcla para llenado de cápsulas se rellena en una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi LZ5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (HOYUELO CONI-SNAP 6 Tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anteriormente.

Los parámetros del proceso son como sigue:

Velocidad: 3,000 HK/hora

dosificador/pistón :

- tamaño: # 4

- altura: 12-14 milímetros

vacío: 0.7 bar

tolva de alimentación: ninguna

D. Preparación de una composición de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el proceso descrito anteriormente. Los ingredientes se dan en la siguiente tabla:

Fase	Componentes	Peso (mg)	Peso (mg)
------	-------------	--------------	--------------

152
154

		(mg)	(mg)
Sustancia de fármaco acuosa/ solución de polímero ^{1,3} (carga del fármaco)	hta de rivastigmina	7.20	7.20
	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1.50	1.50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0.75	0.75
	agua purificada	28.50	28.50
Solución de polímero acuosa ^{1,3} (recubrimiento protector)	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1.50	1.50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0.75	0.75
	agua purificada	28.50	28.50
Solución de polímero orgánica ^{2,3} (recubrimiento de difusión)	etilcelulosa N10	4.05	7.35
	hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	0.45	3.15
	etanol al 94% (peso/peso)	16.20	37.80
	acetona	24.30	56.70

- ¹ solución de HPMC al 5 %
- ² solución de polímero/solvente orgánico al 10% (60 por ciento de acetona, 40 por ciento de etanol al 95 por ciento (peso/peso))
- ³ exceso del 5% (pérdida al rociarse)

Composición de una cápsula de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

Cantidad de película total

(% del contenido de cápsula teórico

(=150 miligramos)) 3.0

Recubrimiento de difusión

(etilcelulosa: hidroxipropilmetil-

celulosa)		90:10	70:30
<u>Fase</u>	<u>Componente</u>	i)	ii)
núcleo	no iguales (placebo)	134.40	129.15
recubrimien-			
to 1	hta de rivastigmina	7.20	7.20
(carga de	hidroxipropilmetilcelu-		
fármaco)	losa 3 cps	1.50	1.50
	dióxido de silicio alta-		
	mente dispersado	0.75	0.75
Recubrimien-			
to 2	hidroxipropilmetilcelu-		
	losa 3 cps	1.50	1.50
(recubrimien-	dióxido de silicio alta-		
to protector)	mente dispersado	0.75	0.75
Recubrimien-			
to 3	etilcelulosa N10	4.05	7.35
(recubrimien-	hidroxipropilmetilcelu-		
to de difusión)	losa 5cps	0.45	3.15
lubricante	estearato de magnesio	0.15	0.15
Peso de llena-			
do total		150.75	151.50
cápsulas CONISNAP tamaño 3		49.00	49.00
TOTAL (mg)		199.5	200.50

Se obtiene el siguiente perfil de liberación

154
156

Tiempo (min.)		30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación del fármaco (% en HCl 0.1 N)	i)	32.5	55.1	76.4	84.1	88.0	90.6	92.4	93.8	94.9
	ii)	15.5	36.3	61.2	72.9	79.7	83.4	86.5	89.1	90.6

E. Concentraciones de dosificación:

Para todas las concentraciones de dosificación, se utilizan los mismos no iguales recubiertos (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes concentraciones de dosificación (de 1.5 miligramos a 9 miligramos) variando el peso de llenado de la cápsula, como se ilustra en la siguiente tabla

Concentraciones de dosificación	peso de llenado de la cápsula (aproximado)	tamaño de la cápsula
1.5 mg	50 mg	4
3.0 mg	100 mg	3
4.5 mg	150 mg	3
6.0 mg	200 mg	2
9.0 mg	300 mg	2

Para las concentraciones de dosificación de 6.0 miligramos, 3.0 miligramos, 1.5 miligramos, se podrían agregar no iguales de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas, si es necesario.

Ejemplo 3: Primer componente en la forma de gránulos recu-

biertos**A/Ingredientes**

- Tartrato de hidrógeno de Rivastigmina,
- Celulosa microcristalina Avicel→ PH-101 (FMC Corporation Filadelfia, EUA),
- Lactosa malla 200 (DMV, Vehgel, Holanda),
- Etilcelulosa N10 (Dow Chemicals Company, EUA),
- Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps (Dow Chemicals Company, EUA),
- Estearato de magnesio, cápsulas de gelatina dura: tamaño 3, Tapa+Cuerpo: amarillo rico opaco, CONISNAP→ 6 (Capsul-gel N.V.).

Las cantidades de los ingredientes que se van a utilizar se proporcionan en la descripción del protocolo o en el siguiente párrafo G/.

B/Preparación de las soluciones de fármaco y película

El porcentaje mencionado más adelante en 1, 2, y 3, se expresa en peso de la solución preparada:

1. Preparación de la solución acuosa de Rivastigmina

La rivastigmina se disuelve en agua, por ejemplo, en un recipiente de acero inoxidable, con agitación, y la solución se agita hasta quedar transparente durante aproximadamente 15 minutos a 250 rpm en, por ejemplo, un agitador de barra cruzada. La cantidad de agua es de aproximadamente el 39 por ciento del peso del núcleo seco, que se prepara como se describe en segui-

..

da.

2. Preparación del solvente orgánico

Se mezclan etanol al 94 por ciento (peso/peso) y acetona (60 por ciento)/etanol al 94 por ciento (40 por ciento)) durante aproximadamente 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barra cruzada: 250 rpm).

3. Preparación de la solución de película de polímero orgánico

Se dispersan etilcelulosa N10 (8 por ciento) y HPMC 5 cps (2 por ciento) en un recipiente de acero inoxidable en el solvente orgánico (90 por ciento) con agitación durante aproximadamente 1 minuto en un agitador de barra cruzada (velocidad: 500 rpm). La solución se agita hasta quedar transparente durante aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm), por ejemplo, en un recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 horas.

C/Preparación de los gránulos

La lactosa y el Avicel® se cargan en una Collette Gral (10 ó 25L), y se mezclan durante 2 minutos (rastrillo lento, picadora lenta). La solución de rivastigmina se agrega a la mezcla de Avicel® y lactosa en la Collette Gral® con el rastrillo a velocidad lenta (Picadora apagada).

Después de que se bombea la solución de fármaco en la Collette Gral, se agrega agua adicional al mismo recipiente para

el enjuague. La cantidad del agua adicional es del 18.5 por ciento del peso seco del núcleo. Esta agua adicional se bombea en la mezcla desde arriba con el rastrillo a velocidad lenta (Picadora apagada).

La mezcla desde arriba se granula en la Collette Gral® durante aproximadamente 15 minutos (rastrillo lento, picadora apagada). La máquina se detiene a intervalos de 5 minutos, y se raspan las paredes del recipiente. La picadora se activa a velocidad lenta durante los dos últimos 2 a 3 minutos.

La masa húmeda desde arriba se extruye en hebras delgadas (parámetros: extrusora de doble tornillo Gabler®, tamaño de malla: 1 milímetro, velocidad del tornillo: 50 rpm, posición de la máquina de dosificación: 1.8, presión de la masa: 10 bar).

La masa extruida se esferoniza, es decir, se forma en gránulos, utilizando una carga de 3 kilogramos a la vez (parámetros: esferonizadora Wyss Pharmex®, carga en la esferonizadora: 3 kilogramos, velocidad giratoria: 870 rpm, tiempo de esferonización: 6 minutos).

Los gránulos húmedos se secan (parámetros: secadora de lecho fluido Aeromatic®, temperatura del aire de entrada: 60°C, temperatura de extracción: 47°C a 49°C, secado hasta LOD (pérdida de secado) del 2.5 al 3.0 por ciento).

Los gránulos secos se tamizan manualmente para excluir los aglomerados. Todo lo que pase a través del tamiz se recolecta para el recubrimiento (tamaño del tamiz: 1,600 micras).

D/Recubrimiento1. Recubrimiento orgánico

Una secadora de lecho fluidizado® WST 5 (tamaño del lote: aproximadamente 1.5 kilogramos) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C-325 metros cúbicos/hora), y a la velocidad de rociado de 25 gramos/minuto (presión: 2.5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con tubo de silicona (diámetro interno de 4.0 milímetros).

Se utiliza la columna Wurster (15.24 centímetros) con una boquilla de rociado binaria (diámetro de 1.0 a 1.2 milímetros). en el centro de la placa base que rocía en línea con la corriente de aire. El solvente orgánico se rocía para remover el resto del agua purificada del sistema de tubería y de las boquillas (para impedir la cristalización de la etilcelulosa (solución de película de polímero orgánico) en los tubos). La temperatura del producto es de aproximadamente 40°C.

Luego se rocía la solución de película de polímero orgánico. El recipiente de acero inoxidable y la tubería de silicio se enjuagan con aproximadamente 50 gramos del solvente orgánico de etanol/acetona, y se rocía el líquido de enjuague. Los gránulos recubiertos se secan posteriormente a una temperatura del aire de entrada de 50°C, hasta que la temperatura del producto se incrementa por 2°C.

Los gránulos recubiertos se secan manualmente en una seca-

164
161

dora de charola Waldner del tipo HW 15/2N (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas, para remover cualquier residuo del solvente orgánico del recubrimiento, y luego se pasa a través de un tamiz (tamaño del tamiz de 1,600 micras y diámetro del alambre de 400 micras) para remover los aglomerados.

E/Preparación de la mezcla para llenado de cápsulas:

Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz que tiene un ancho de malla de 800 micras, y un diámetro del alambre de 320 micras. Luego se mezcla el estearato de magnesio tamizado con los gránulos recubiertos en una mezcladora de caída libre (Turbula® 10I) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

F/Llenado de cápsulas

La mezcla para llenado de cápsulas se rellena en una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi® LZ 5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONI-SNAP® hoyuelo 6, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anteriormente (parámetros del proceso: velocidad: 3,000 HK/hora, dosificador/pistón: tamaño #4 y altura: 12-14 milímetros, vacío: 0.7 bar, tolva de alimentación: ninguna).

G/Composición de Exelon MR BID 4.5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el proceso des-

crito anteriormente.

Cantidad de película total (% del contenido de
cápsula teórico (= 150 mg)) 3.0

Recubrimiento de difusión (etilcelulosa: hidroxipropilmetilcelulosa) 80:20

Fase	Componente	Peso (mg)
Núcleo	hta de rivastigmina	7.20
	lactosa malla 200	60.30
	celulosa microcristalina	
	Avicel®	67.5
Recubrimiento de difusión	Etilcelulosa N10	3.24
	hidroxipropilmetilcelulosa	
	5 cps	0.81
Lubricante	estearato de magnesio	0.15
Peso de llenado		
total		139.20
Cápsulas	CONISNAP® tamaño 3	49.00
TOTAL		188.20

Se obtiene el siguiente perfil de liberación:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420
Liberación del fármaco (% en HCl 0.1N)	4.1	21.9	57.8	84.8	94.5	97.9	99.4	99.9

H/Concentraciones de dosificación:

Para todas las concentraciones de dosificación, se utilizan los mismos gránulos (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes concentraciones de dosificación (de 1.5 miligramos a 9 miligramos) variando el peso de llenado de la cápsula, como se ilustra en la siguiente tabla

Concentraciones de dosificación	peso de llenado de la cápsula (aproximado)	tamaño de la cápsula
1.5 mg	46.4 mg	4
3.0 mg	92.8 mg	3
4.5 mg	139.2 mg	3
6.0 mg	185.6 mg	2
9.0 mg	278.4 mg	2

Para las concentraciones de dosificación de 6.0 miligramos, 3.0 miligramos, y 1.5 miligramos, se podrían agregar gránulos de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas, si es necesario.

Preparación del segundo componente

El segundo componente se puede producir de una manera convencional, mezclando los componentes, por ejemplo, con el objeto de obtener partículas o gránulos recubiertos como para el primer componente, y luego se aplican uno o más recubrimientos de película como se describió anteriormente.

Ejemplo 4: Segundo componente en la forma de una tableta de matriz recubierta con una película

167
164

Un segundo componente que contienen 4.8 miligramos de hta de rivastigmina como la rivastigmina en el núcleo comprimido, por ejemplo tableta comprimida, se recubre con una película apropiada. Este sistema, que libera la rivastigmina después de un tiempo previamente determinado cuando se coloca en un fluido acuoso, se puede producir como sigue:

A. Preparación del núcleo:

La masa para 5,000 núcleos se prepara como sigue. Se disuelven 24 gramos de hta de rivastigmina en 1,000 gramos de agua purificada. Se colocan 400 gramos de poliplasdon (polivinilpolipirrolidona reticulada) y 221 gramos de cloruro de sodio en una máquina de granulación mezclador, por ejemplo Diosana®. Esta mezcla se revuelve durante 5 minutos, y a ésta se le agrega la solución de hta de rivastigmina lentamente, y se granula en húmedo. Luego la masa húmeda se pasa a través de un tamiz de 2 milímetros, y se seca utilizando una secadora de lecho fluidizado a 60°C. Después de secarse, los gránulos se pasan a través de un tamiz de 1 milímetro. Los gránulos se pesan y se mezclan con las cantidades apropiadas de gel de sílice, por ejemplo Aerosil 200®, y se celulosa microcristalina durante 20 minutos en una mezcladora volteadora (mezcladora Turbula), y se comprimen como se indica anteriormente, en núcleos, cada uno de 178 miligramos de peso total. Se puede utilizar una perforadora cóncava de 8 milímetros (R=12) en una prensa de tabletas que tenga solamente una perforadora, por ejemplo Kilian

EKO®.

B. Preparación de laca de película:

4,000 núcleos comprimidos se recubren con una película semipermeable (o membrana) de la siguiente composición, utilizando el proceso de lecho fluidizado en una corriente de aire, por ejemplo, Glatt-wurster:

acetato de celulosa conteniendo el 32% de acetilo	139.5 g
acetato de celulosa conteniendo el 39.8% de acetilo	145.5 g
hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	15.0 g
cloruro de metileno	6,750. g
metanol	750 g

El recubrimiento de película (recubrimiento de membrana semipermeable) se efectúa con la laca orgánica anteriormente mencionada, la cual contiene el 4 por ciento de constituyente de película sólida en una mezcla de solvente de cloruro de metileno y metanol. Sin embargo, también se puede utilizar otra mezcla de solventes, tales como acetona/alcohol/agua, en lugar de cloruro de metileno/metanol.

Los núcleos se recubren con capas de película de diferentes espesores, es decir, diferentes pesos, por ejemplo, con aproximadamente 55 miligramos, 70 miligramos, 80 miligramos/núcleo, o más, para obtener tiempos de retardo de, por ejemplo, 3-4, 5-6, ó 7-8 horas, y se secan en la corriente de aire en una secadora de lecho fluidizado durante 48 horas a

40°C.

C. Composiciones

<u>1/Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
Poliplasdonas-XL o Crosspovidona	80.0
Dióxido de silicio coloidal	5.0
cloruro de sodio	44.2
hta de rivastigmina	4.8
Poliplasdonas-XL o Crosspovidona	20.0
Avicel PH 102	23.0
Estearato de magnesio	1.0
Peso del núcleo	178.0
Acetato de celulosa E320	25.52
Acetato de celulosa 398-10	26.74
HPMC 603	2.74
Peso total	233.0
<u>2/Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
Poliplasdonas-XL o crosspovidona	80.0
dióxido de silicio coloidal	5.0
cloruro de sodio	44.2
hta de rivastigmina	4.8
Poliplasdonas-XL o Crosspovidona	20.0
Avicel PH 102	23.0
Estearato de magnesio	1.0
Peso del núcleo	178.0
Acetato de celulosa E320	32.48

170
157

Acetato de celulosa 398-10	34.03
HPMC 603	3.49
Peso total	248.0

D. Determinación de la liberación de rivastigmina:

Las tabletas recubiertas con película como se describen anteriormente, que tienen dos espesores de película diferentes (recubiertas con una película de peso diferente) se colocan en un vaso deprecitados que contiene 200 mililitros de agua desionizada (desalada) a 37°C, y se determina el tiempo que se necesita para que se rompa la película (membrana semipermeable) de las dos tabletas. Los detalles se dan en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, espesor de película: 55 mg

min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
120	0.8	0.7	0.9	0.9	0.7	0.7
150	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
180	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7
210	53.4	1.4	0.9	0.7	46.9	0.6
240	64.0	64.4	67.0	0.7	57.5	0.7
300	76.6	81.7	89.5	69.8	69.7	82.1
360	83.1	92.2	94.5	77.7	78.4	86.8

Tabla 2: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, espe-

peso de película: 70 mg

min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
240	0.6	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2
270	0.5	1.0	1.3	0.8	0.5	0.6
300	45.6	0.3	42.9	46.8	0.5	2.2
330	63.7	59.1	61.8	61.0	33.0	45.1
360	72.7	71.2	69.8	70.1	51.2	56.0
420	84.7	84.0	81.6	81.8	65.7	69.5

Ejemplo 5: Segundo componente en la forma de una tableta de matriz recubierta con dos películas**A. Preparación del núcleo:**

La masa para 70,000 núcleos se prepara como sigue. Se disuelven 336 gramos de hta de rivastigmina en aproximadamente 6,400 gramos de agua purificada, y se disuelven 12 gramos de α -tocoferol en aproximadamente 388 gramos de etanol (en el caso de BHT, también se prepararía una solución similar). Se tamizan 6,938 gramos de poliplasdon-XL, 1,660 gramos de celulosa microcristalina, 3,094 gramos de cloruro de sodio (previamente molido), y 350 gramos de dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) a través de un tamiz de 1,600 micras, y se transfieren a una mezcladora de alto esfuerzo contante Collette Gral de 75 litros. En la Collette Gral, se mezclan los polvos secos durante 1 minuto con el rastrillo a velocidad lenta y la picadora

. 172
169

apagada. Después de eso, se agregan lentamente la solución de α -tocoferol y las soluciones de rivastigmina, operando tanto el rastrillo como la picadora a velocidad lenta. Se agrega agua purificada adicional para formar gránulos. Después de eso, la Collette Gral se opera durante 2 minutos con el rastrillo a velocidad lenta y la picadora a velocidad rápida. Luego se secan los gránulos en la secadora de lecho fluidizado con una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 70°C, hasta que se alcance una pérdida al secarse de menos del 4 por ciento. Después de eso, los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz de 800 micras, y se mezclan con el estearato de magnesio (previamente tamizado) durante 5 minutos en una mezcladora de caída libre. Entonces esta mezcla se comprime en tabletas de 178 miligramos, utilizando herramienta oblonga de un tamaño de 10 x 5.2 milímetros, utilizando una prensa de tabletas adecuada.

B. Recubrimiento de Película:

Primero se reparan las dos soluciones para las dos películas. Se disuelven 499 gramos de acetato de celulosa 398-10, 499 gramos de acetato de celulosa 320S, y 53 gramos de HPMC 3 cps en una mezcla de solventes del 70 por ciento de acetona, el 20 por ciento de etanol, y el 10 por ciento de agua purificada, para formar una solución al 7.5 por ciento en peso de componentes sólidos. Se disuelven 441 gramos de etilcelulosa N10 y 49 gramos de HPMC 5 cps en una mezcla de solventes del 60 por

ciento de acetona y el 40 por ciento de etanol, para formar una solución al 5 por ciento en peso de los componentes sólidos. Se puede preparar hasta el 5 por ciento de solución extra para tomar en cuenta la pérdida por el rociado y secado durante el proceso de recubrimiento. Las tabletas preparadas anteriormente se recubren en una charola de recubrimiento perforada adecuada, rociando primero la solución de acetato de celulosa, y luego la solución de etilcelulosa, hasta los pesos de película blanco. También se pueden utilizar otros sistemas de solventes, tales como cloruro de metileno/metanol.

C. Composiciones

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>	
Hta de rivastigmina	4.8	4.8
Cloruro de sodio	44.2	44.2
Avicel PH 102	23.712	23.712
PVPP-XL	99.11	99.11
α -tocoferol	0.178	0.178
Aerosil 200	5.0	5.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
Peso del Núcleo	178.0	178.0
Acetato de celulosa 398-10	7.125	7.125
Acetato de celulosa E320	7.125	7.125
HPMC 603	0.750	0.750
Etilcelulosa N10	4.5	6.3
HPMC 5 cps	0.5	0.7

171

Peso total 198 200

En una composición adicional, el α -tocoferol puede ser reemplazado por BHT (hidroxitolueno butilado):

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad/tableta (mg)</u>
Hta de Rivastigmina	4.8
Cloruro de sodio	44.2
Avicel PH 102	23.0
PVPP-XL	99.11
BHT	0.890
Aerosil 200	5.0
Estearato de magnesio	1.0
Peso del Núcleo	178.0
Acetato de celulosa 398-10	9.5
Acetato de celulosa E320	9.5
HPMC 603	1.0
Etilcelulosa N10	2.7
HPMC 5 cps	0.3
Peso total (mg)	201

D. Determinación de la liberación de rivastigmina:

Tabla 1: Liberación del fármaco DR(%) en agua, 50 rpm, tableta oblonga (tamaño aproximado de 10.25 milímetros x 5.5 milímetros x 4.80-4.85 milímetros).

min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Caso 4-31158 PI

300	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
360	58.1	0.0	0.0	59.8	0.0	0.0
420	89.6	62.4	58.9	83.4	0.0	60.6
480	92.0	96.0	85.4	97.2	97.1	85.5
540	99.0	97.9	95.2	100.9	95.8	97.6
600	99.4	100.2	102.7	101.0	100.2	99.9
660	100.4	100.9	103.0	102.3	102.1	102.5
720	102.1	101.8	103.2	99.4	104.2	101.6

Tabla 2: liberación del fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, tableta redonda (tamaño aproximado: 8.57 x 5.58 milímetros)

min.	celda 1	celda 2	celda 3	celda 4	celda 5	celda 6
240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
300	0.0	0.0	0.0	0.0	96.5	0.0
360	92.5	0.0	0.0	0.0	99.4	0.0
420	100.9	0.0	0.0	0.0	99.8	0.0
480	101.6	89.5	0.0	0.0	100.3	0.0
540	101.5	98.0	0.0	0.0	100.2	88.7
600	100.9	100.1	94.4	0.0	99.4	97.0
660	101.7	101.7	100.1	0.0	98.8	101.0
720	102.1	100.7	101.8	76.2	99.2	102.1

Ejemplo 6: Llenado de cápsulas

La mezcla para llenado de cápsulas, que comprende primero y segundo componentes juntos (o solos si se desea), se llena en

una máquina llenadora de cápsulas automática (Zanasi LZ 5) en cubiertas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONISNAP® hoyuelo 6, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se mencionó anteriormente. Los parámetros del proceso son como sigue:

velocidad: 3,000 KH/hora

dosificador/pistón:

- tamaño: # 4
- altura: 12-14 milímetros

Vacío: 0.7 bar

tolva de alimentación: ninguna

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

Un primer componente que comprende una primera dosis de agente activo, en donde al contacto con agua del 70 al 95 por ciento de la dosis se libera dentro de 3 a 4 horas, y

Un segundo componente que comprende una segunda dosis de agente activo, un agente inducible a osmosis soluble en agua y excipiente hinchado con agua, este segundo componente tiene un recubrimiento permeable al agua, el cual, en uso en contacto con agua, ruptura después del retraso, y libera el agente activo.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento en el segundo componente es una membrana semipermeable.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el segundo componente libera una dosis efectiva del agente activo de 6 a 12 horas después de la ingestión.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el primer componente comprende un recubrimiento derivado de celulosa.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el recubrimiento derivado de celulosa comprenden etilcelulosa y metilcelulosa de hidroxipropilo.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier-

478
195

ra de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el primer componente comprende un agente activo en la matriz.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el primer componente el agente activo está en un gel hidrofílico formando sustancia.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el gel hidrofílico que forma sustancia está presente en un rango de 10 a 50 por ciento en peso del primer componente.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el gel hidrofílico que forma sustancia comprende hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad de 100,000 mPa-s.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el segundo componente tiene las siguientes características de liberación en agua:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-75
300	0-95
360	>99

179
176

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente activo es rivastigmina.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende de 0.5 a 25 por ciento en peso de rivastigmina como agente activo de la composición total.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el segundo componente comprende una segunda cubierta.

14. Una composición farmacéutica que comprende rivastigmina adaptada, así que en uso en la administración oral una dosis terapéuticamente efectiva de rivastigmina se libera sólo después de 6 horas.

15. Una composición farmacéutica capaz de liberar en administración dos veces la dosis efectiva de rivastigmina a diferentes intervalos sobre la administración oral.

16. Una composición en tableta de liberación controlada oral que comprende rivastigmina.

17. Una composición farmacéutica que comprende Rivastigmina que tiene las siguientes características de liberación en agua:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	1-40
60	10-60

177

120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

18. Una liberación controlada, composición farmacéutica oral que contiene las siguientes características de liberación en agua, o jugos gástricos artificiales:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	>99

19. Una liberación controlada, composición farmacéutica oral que comprende rivastigmina, que tiene las siguientes características en agua o jugos gástricos artificiales:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	5-25
60	25-45

..

120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

20. Una liberación controlada, composición farmacéutica oral que contiene rivastigmina que tiene las siguientes características de liberación en agua o jugos gástricos artificiales:

tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

21. Una liberación controlada, composición farmacéutica oral, que contiene rivastigmina, en donde en uso del 50 al 80 por ciento de rivastigmina se libera en jugos gástricos artificiales durante 3 horas.

22. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21 que comprende partículas recubiertas.

23. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, que comprende píldoras recubiertas.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en donde el derivado de celulosa comprende etilcelulosa y metilcelulosa de hidroxipropilo.

25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el derivado de celulosa comprende etilcelulosa y metilcelulosa de hidroxipropilo.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde la rivastigmina está en una sustancia hinchable de hidrófilo.

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la sustancia hinchable de hidrófilo comprende hidroxipropilmetilcelulosa 100,000 cps.

28. Una composición oral de liberación controlada en tabletas, que comprende rivastigmina que tiene las siguientes características de liberación en agua o jugos estomacales artificial.

Tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90

~~143~~
180

240	80-95
300	88-98
360	>92

29. Una composición en tabletas de liberación controlada oral farmacéutica que comprende rivastigmina, en donde el uso del 60 al 90 por ciento de rivastigmina se libera en jugos estomacales artificiales dentro de 3 horas.

30. El uso de rivastigmina y excipientes como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con demencia ligera o severa moderada tipo Alzheimer por administración oral.

31. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo cubierto con dos películas, la primera película inerte es semipermeable a agua o película aplicada a fluidos corporales directamente en su núcleo y comprende acetato de celulosa, la segunda película exterior, siendo permeable a agua y película de fluidos corporales que comprende etilcelulosa.

104
181

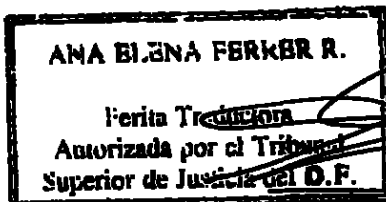
RESUMEN

Una composición farmacéutica capaz de liberar una dosis terapéuticamente efectiva del agente activo, por ejemplo rivas-tigmina, de una manera controlada en el tiempo.

* * * * *

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 17 de octubre de 2000.



Ana Elena Ferrer Ramírez

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 186

Radicación no 0073349

Concepto Técnico no 908

Clasificación Internacional de Patentes A61K 9/22

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO

202039

Bogotá D. C., 25 abril /02



184

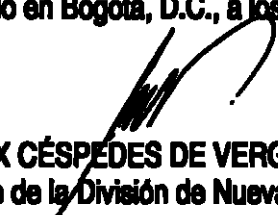
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 187

2020
Bogotá, D.C.Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-73349
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	931
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los **06 JUN. 2002**
ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., **31-10-2005** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **521** de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **30-10-2002**. El término hábil señalado por la ley expiró el **29-01-2003** y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia