



CSA674074



Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-120988

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO FORMAS DE DOSIS MODIFICADAS DE TACROLIMUS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE PANACEA BIOTEC LIMITED

MUMBAI, MAHARASHTRA, INDIA

DOMICILIO

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

PETITORIO

AS: 111.541



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

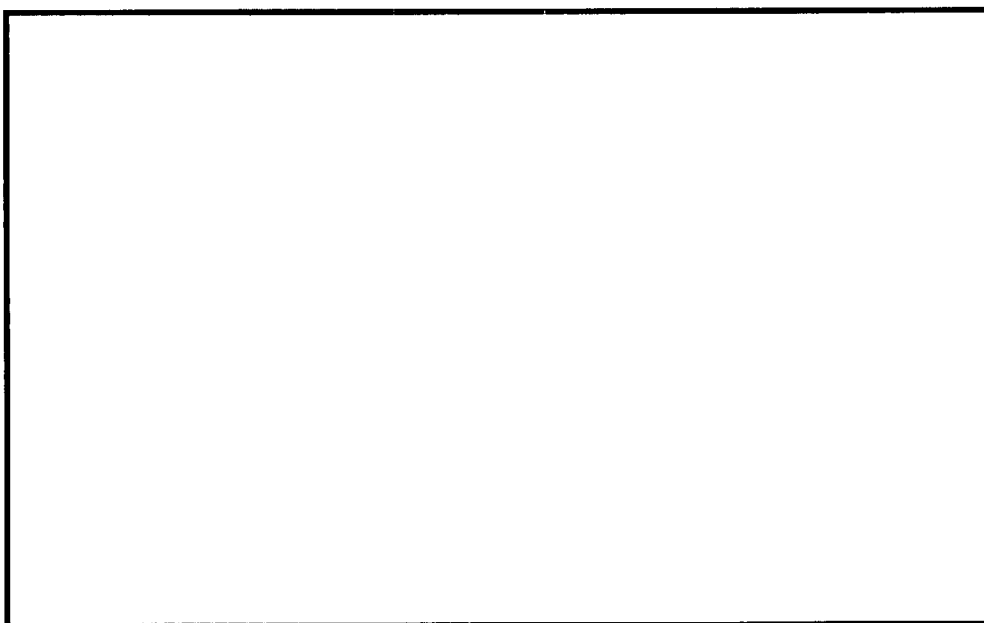
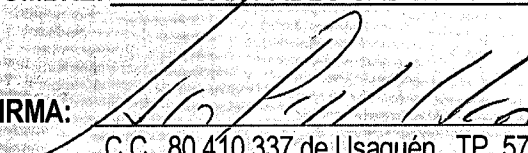


No. 09-120988- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 17:14:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2	Nombre: PANACEA BIOTEC LIMITED		IDENTIFICACIÓN
SOLICITANTE	Dirección: 201, Samarpan Complex New-Link Road, Chakaka Andheri (E) Mumbai 400099 Maharashtra, INDIA		C.C. ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: INDIA		C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución: INDIA		Cual _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail _____		Número _____
3	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO		IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección: Calle 70A # 4 - 41 Bogotá D.C., Colombia.		C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200		C.E. ☐ Otro ☐
	E-mail: _____		Cual _____
		Número 80.410.337 TP 57492	
4	Nombre: Amarjit SINGH, Sarabjit SINGH, Shivanand PUTHLI, Rajesh JAIN.		
INVENTOR (ES) (72)	Dirección: 201, Samarpan Complex New-Link Road Chakala Andheri(E), Mumbai 400 099 Maharashtra, IN; 201, Samarpan Complex New-Link Road Chakala Andheri(E), Mumbai 400 099 Maharashtra, IN; 201, Samarpan Complex New-Link Road Chakala Andheri(E), Mumbai 400 099 Maharashtra, IN; B-1 Extn./A-27 Mohan Co-operative Industrial Estate Mathura Road New Delhi 110 044, IN (respectivamente).		
	Nacionalidad o Domicilio: INDIA		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/IN2008/000179	Fecha 25.03.2008
Publicación Internacional No		WO 2009/022354 A3	Fecha 19.02.2009
6 Título (54): FORMAS DE DOSIS MODIFICADAS DE TACROLIMUS			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/4745; 9/22			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	IN	29.03.2007	583/MUM/2007
SI ☒ NO ☐			
9 Comprobante de pago No. 09-59.522/09-57.510/09-50.551			
Fecha 20-10-2009			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de **presentación** de la solicitud. \$ 540.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaraciones bajo Regla 4.17.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$375.000 (15*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:**12 Solicito la concesión de la patente,****NOMBRE:** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**FIRMA:** C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

111 541 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 57,510

FECHA : AGOSTO 3 DE 2009



No. 09-120988- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 17:14:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946262	03/08/2009	102,071,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	250,000.00
		TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

111541 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120988- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 17:14:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,522
FECHA : AGOSTO 11 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	303324906	11/08/2009	21,756,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 50,551

FECHA : JULIO 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120988- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 17:14:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPC PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946170	08/07/2009	24,289,960.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPITO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	125,000.00
		TOTAL :	\$ 125,000.00

SON: CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/022354 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IN2008/000179

(22) International Filing Date: 25 March 2008 (25.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
583/MUM/2007 29 March 2007 (29.03.2007) IN

(71) Applicant (for all designated States except US):
PANACEA BIOTEC LIMITED. [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri (E), Mumbai 400099, Maharashtra (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SINGH, Amarjit [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri(E), Mumbai 400 099, Maharashtra (IN). SINGH, Sarabjit [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri(E), Mumbai 400 099, Maharashtra (IN). PUTHLI, Shivanand [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri(E), Mumbai 400 099, Maharashtra (IN). JAIN, Rajesh; B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

(88) Date of publication of the international search report:
9 April 2009

(54) Title: MODIFIED DOSAGE FORMS OF TACROLIMUS

(57) Abstract: The present invention provides a modified release dosage form of tacrolimus that releases two or more amount of tacrolimus upon oral administration, the first amount of tacrolimus releases from the immediate release dosage unit substantially immediately within 0-2 hours followed by a time interval ranging from about 1-10 hours during which substantially no amount of tacrolimus is released from the dosage form, after which a second amount of tacrolimus is released wherein said second amount is released from the delayed release dosage unit either immediately e.g. within 0-2 hours or over a period of time ranging from about 2-12 hours from its initial release from the delayed release dosage unit. The dosage form may further comprise additional amount of tacrolimus to provide additional pulse of tacrolimus. The dosage forms of tacrolimus exhibit improved bioavailability and reduced flux or fluctuation over existing composition of tacrolimus. A method of preparing the dosage forms is also described.

WO 2009/022354 A3

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
19 de Febrero de 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/022354 A3

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
- (21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/IN2008/000179
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
25 de Marzo de 2008 (25.03.2008)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
583/MUM/2007 29 de Marzo de 2007 (29.03.2007) IN
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **PANACEA BIOTEC LIMITED**. [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakaka, Andheri (E), Mumbai 400099, Maharashtra (IN).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los EU):
SINGH, Amarjit [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri(E), Mumbai 400 099, Maharashtra (IN). **SINGH, Sarabjit** [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri(E), Mumbai 400 099, Maharashtra (IN). **PUTHLI, Shivanand** [IN/IN]; 201, Samarpan Complex, New-Link Road, Chakala, Andheri (E), Mumbai-400099, Maharashtra (IN). **JAIN, Rajesh** [IN/IN]; B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- según los derechos del solicitante para solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))
- según los derechos del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))
- del inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

- con el Informe de búsqueda internacional
- antes de la fecha límite de expiración para reivindicaciones modificadas y a ser republicado nuevamente en el evento de recibirlas

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

9 de Abril de 2009

(54) Título: FORMAS DE DOSIS MODIFICADAS DE TACROLIMUS

(57) Resumen: La presente invención proporciona una forma de liberación de dosis modificada de tacrolimus que libera dos o mas cantidades de tacrolimus en administración oral, la primera cantidad de tacrolimus se libera desde la unidad de dosis de liberación inmediata sustancialmente inmediatamente entre 0-2 horas seguida de un intervalo de tiempo en un rango de alrededor de 1-10 horas durante el cual sustancialmente ninguna cantidad de tacrolimus es liberada desde la forma de dosis, después del cual una segunda cantidad de tacrolimus es liberada en donde dicha segunda cantidad es liberada desde la unidad de dosis de liberación retrasada ya sea inmediatamente por ejemplo entre 0-2 horas o sobre un periodo de tiempo en el rango de aproximadamente 2-12 horas desde su primera liberación desde la unidad de dosis de liberación retrasada. La forma de dosis puede además comprender una cantidad adicional de tacrolimus para proporcionar un pulso adicional de tacrolimus. Las formas de dosis de tacrolimus exhiben biodisponibilidad mejorada y reducido flux o fluctuación sobre composiciones existentes de tacrolimus. Un método de preparación de las formas de dosis es también descrito.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que exhiben biodisponibilidad mejorada y variabilidad fármaco-cinética inter-individual reducida.

Tacrolimus, conocido como FK-506 es un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Tacrolimus está disponible en varias formas de dosificación, tales como cápsulas, inyecciones y un ungüento. La cápsula de dosificación convencional se comercializa como Prograf® y está aprobada para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben transplantes alogénicos de hígado, riñón o corazón. La absorción del tacrolimus oralmente administrado, desde el tracto gastrointestinal es incompleta y variable. La biodisponibilidad absoluta del tacrolimus, típicamente, es $17 \pm 10\%$ en pacientes de transplante de riñón (N=26), típicamente, $22 \pm 6\%$ en pacientes adultos de transplante de hígado (N=17), típicamente, $23 \pm 9\%$ en pacientes adultos de transplante de corazón (N=11) y típicamente, $18 \pm 5\%$ en voluntarios sanos (N=16). Se observó que la absorción se afectaba por la presencia de alimentos. La tasa y extensión de la absorción de tacrolimus es mayor bajo condiciones de ayuno. La presencia y composición del alimento disminuye ambas, la tasa y extensión de la absorción del tacrolimus. Prograf® está disponible en dosis de 0,5 mg, 1 mg o 5 mg y se administra en dos dosis divididas, diariamente, cada 12 horas.

Las características farmacocinéticas de tacrolimus varían mucho entre individuos. Está sometido a efectos de primer-paso intestinales y hepáticos sustanciales. El tacrolimus es un sustrato de citocromo p450 (CYP3A), tiene poca biodisponibilidad debido a este metabolismo extensivo y su biodisponibilidad individual es variable. Así, la eliminación de tacrolimus, expresada como eliminación total desde el cuerpo, varía inter-individuos, desde

0,041 a 0,36 L • h⁻¹ • (kg de peso corporal)⁻¹. Debido a esta variabilidad, en conjunto con su estrecho índice terapéutico, el monitoreo de las concentraciones en sangre completa de tacrolimus es esencial para lograr eficiencia óptima y minimizar el riesgo de toxicidad.

Una forma de dosificación de cápsula de liberación prolongada, oral, una vez al día, en dosis de 0,5 mg, 1 mg y 5 mg, se comercializa como Advagraf® y está indicada en la profilaxis del rechazo, en receptores adultos de transplantes alogénicos de riñón, hígado o corazón. La etiqueta afirma que la terapia requiere monitoreo cuidadoso por personal adecuadamente calificado y equipado; su dosificación debería estar basada primariamente en evaluaciones clínicas de rechazo y tolerancia individualmente en cada paciente, secundado por monitoreo del nivel en la sangre. Siguiendo a la conversión de pacientes desde Prograf® a Advagraf®, el monitoreo del tacrolimus a través de niveles sanguíneos aún es requerido y los ajustes de dosis, cuando necesarios, se hacen para mantener exposición sistémica similar, manteniendo en mente que puede tomar varios días después del comienzo del régimen de dosificación de Advagraf® para lograr un estado estable. En pacientes estables, convertidos desde Prograf® (dos veces diarias) a Advagraf® (una vez al día) en base de dosificación total diaria de 1 : 1 (mg : mg), la exposición sistémica al tacrolimus (AUC₀₋₂₄) para Advagraf® fue aproximadamente 10% menor que para Prograf®.

Las Patente de los EE. UU. N^{os} 6.440.458, 6. 576.259 y 6.884.433 se refieren a formulaciones de liberación sostenida comprendiendo un macróido, tacrolimus, en que el tiempo requerido para disolver el 63,2% (T_{63,2%}) de la cantidad máxima de tacrolimus o su hidrato era de 0,7 horas a 15 horas, medido de acuerdo con la Japanese Pharmacopoeia, 13 edición, Dissolution Test N° 2 (método de paletas, 50 r.p.m.), en una solución de prueba de hidroxipropil celulosa al 0,005%, ajustada a pH 4,5.

La Publicación de la Solicitud de Patente de los EE. UU. N° 2006/0287352 se refiere a una composición de liberación modificada que comprende tacrolimus, que libera menos de 20%, p/p, del ingrediente activo dentro de 0,5 horas, cuando se la somete a una prueba de disolución *in vitro* usando el método de paletas USP y usando HCl 0,1N como medio de disolución. La composición de liberación modificada puede estar entéricamente recubierta y/o puede comprender una dispersión sólida o solución sólida de tacrolimus en un vehículo hidrofílico o soluble en agua y uno o más agentes modificadores de liberación; y/o puede comprender una dispersión sólida o solución sólida de tacrolimus en un vehículo anfifílico o hidrofóbico y, opcionalmente, uno o más de agentes modificadores de liberación. Las formas de liberación modificada de tacrolimus de la Solicitud '352 ya mencionada, retardan la liberación de tacrolimus a la parte distal del duodeno, reduciendo así los efectos colaterales relacionados con la droga, en el tracto gastro-intestinal y el metabolismo de relativamente alto grado en la parte proximal del tracto gastro-intestinal (metabolismo mediado por CYP3A4), sin embargo, la utilidad terapéutica está limitada por la falla al proveer un comienzo rápido.

La Patente de los EE. UU. N° 6.569.463 describe una composición farmacéutica en forma de vehículo sólido que comprende un sustrato y cubierta de encapsulación, en que la cubierta de encapsulación comprende una mezcla de una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo farmacéutico hidrofóbico, una cantidad efectiva solubilizadora de uno o más tensioactivos hidrofílicos y un aditivo lipofílico que se selecciona del grupo que consiste de tensioactivos lipofílicos, triglicéridos y sus combinaciones, en que la cantidad efectiva solubilizadora del uno o más tensioactivos es una cantidad efectiva para solubilizar, parcial o completamente, al ingrediente activo farmacéutico en la cubierta de encapsulación. De acuerdo con la patente, el vehículo sólido

para los ingredientes activos farmacéuticos ofrece ventajas potenciales sobre drogas micronizadas conocidas, emulsión o formulación solubilizada, en el aumento del desempeño *in vivo* de drogas hidrofóbicas.

Como ya se mencionó, las varias preocupaciones con la terapia de tacrolimus son el metabolismo extensivo, absorción incompleta y variable, baja biodisponibilidad, efectos del alimento y efectos colaterales. El monitoreo y mantención de las concentraciones de tacrolimus en sangre completa, en pacientes después de la administración oral es esencial para evitar rechazo, toxicidad y para mejorar el cumplimiento, ya que las concentraciones crecientes de tacrolimus aumentan la incidencia de eventos adversos. Mejorar el cumplimiento es importante debido a la probabilidad de no cumplimiento, en cualquier régimen terapéutico de por vida.

Definitivamente hay una necesidad de una terapia más efectiva y de mejor cumplimiento para este inmuno-supresor para transplantes de órganos.

La invención se refiere a formas de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que soluciona la mayor parte de los problemas con la terapia de tacrolimus, al proveer formas de dosificación con liberación de tacrolimus de forma tal que elimine la liberación de tacrolimus cuando una forma de dosificación pase a través de la región metabolizadora del sistema de citocromo p450 (CYP3A). La forma de dosificación de tacrolimus de liberación modificada comprende un componente de liberación inmediata y uno o más componentes de liberación modificada, que libere a la droga de forma tal que exhiba metabolismo reducido y biodisponibilidad mejorada. La biodisponibilidad mejorada puede permitir una reducción de la dosis para el tratamiento y, también puede reducir o eliminar el efecto del alimento, resultando en mejor cumplimiento por el paciente. Además, la relación pico-a-mínimo (Flux) se

reduce significativamente para proveer un perfil de liberación menos variable, en comparación con los productos comercialmente disponibles en el mercado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra el perfil de disolución de la composición E, descrita en el Cuadro 1 de la presente invención.

La Figura 2 ilustra datos *in vivo* de composiciones E y J (Pruebas T₁ y T₂) descritas el Cuadro 1 y Cuadro 2, respectivamente.

La Figura 3 ilustra datos *in vivo* de la composición K, descrita en el Cuadro 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Varios aspectos de la invención proveen:

1.- Una forma de dosificación de tacrolimus que, debido a sus características de formulación, evita el metabolismo del citocromo p450 y, al mismo tiempo, provee un pulso inicial de la droga para lograr el comienzo rápido de la acción y, en tiempo posterior, provee pulsos para proveer concentración pico en el plasma y para mantener una concentración larga, para reducir el riesgo de rechazo del órgano trasplantado.

2.- Una forma de dosificación de tacrolimus que, en operación, libera inmediatamente una primera cantidad de tacrolimus y a la segunda cantidad de tacrolimus, después de un intervalo de tiempo predeterminado.

3.- Una forma de tacrolimus capaz de liberar a la droga en forma bi-modal o multi-modal, en la cual la primera cantidad de tacrolimus se libera inmediatamente y una o más cantidades adicionales de tacrolimus se liberan

después de un respectivo intervalo, para proveer pulsos adicionales de liberación de la droga.

4.- Una forma de dosificación de liberación modificada, una vez al día, de tacrolimus que tiene metabolismo reducido y biodisponibilidad mejorada.

5.- Una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que tiene un Flux o fluctuación reducida.

6.- Una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que tiene niveles C_{24} equivalentes o similares a los logrados por la administración de dos formas de liberación inmediata, dadas secuencialmente.

Los aspectos anteriores los realiza una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que libera dos o más cantidades de tacrolimus a la administración oral, en que la primera cantidad de tacrolimus se libera inmediatamente, seguida por un intervalo de tiempo durante el cual no se libera substancialmente una cantidad de tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual, se libera la segunda cantidad de tacrolimus. Las cantidades adicionales se liberan subsiguientemente, después de intervalos de tiempo adicionales.

Por lo tanto, la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus contiene al menos dos unidades de dosificación, una unidad de dosificación es de liberación inmediata y la segunda unidad de dosificación es de liberación retardada, de manera que la primera cantidad de tacrolimus esté presente en la unidad de dosificación de liberación inmediata y la segunda cantidad de tacrolimus esté presente en la unidad de dosificación de liberación retardada. La primera cantidad de tacrolimus está presente en una cantidad de alrededor de 10%, p/p, hasta alrededor de 70%, p/p, de la cantidad total de tacrolimus y, la segunda cantidad de tacrolimus está presente en una cantidad desde alrededor de 30%, p/p, hasta alrededor de 90%, p/p, de la cantidad total

de tacrolimus en la forma de dosificación. La forma de dosificación puede contener más de una unidad de dosificación de liberación retardada.

En un aspecto, la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus de la presente invención libera a la primera cantidad de tacrolimus desde la unidad de dosificación de liberación inmediata, en forma substancialmente simultánea dentro de 0-2 horas, seguida por un intervalo de tiempo que varía desde alrededor de 1-10 horas, durante el cual no se libera substancialmente una cantidad de tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual, se libera una segunda cantidad de tacrolimus, en que esa segunda cantidad se libera desde la unidad de dosificación retardada, tanto inmediatamente, es decir, dentro de 0-2 horas o sobre un período que varía desde alrededor de 2-12 horas, desde su liberación inicial desde la unidad de liberación retardada.

En otro aspecto de la invención, una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus exhibe al menos una de (a) un perfil de liberación *in vitro*, en que 0-50% de la droga total se libera en 2,0 horas; después de 4 horas, se libera 20-60% de la droga y, no menos de 70% del total de la droga se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio del pH y (b) un perfil *in vivo*, en que C_4 está dentro del rango desde alrededor de 6 ng/ml hasta alrededor de 18 ng/ml y/o C_{24} está dentro del rango desde alrededor de 3 ng/ml hasta alrededor de 20 ng/ml, siguiendo a la administración oral de la dosis simple de 5 mg de tacrolimus.

En aún otro aspecto de la invención, una forma de liberación modificada de tacrolimus exhibe al menos una de (a) un perfil de liberación *in vitro* en que se libera 0-50% de la droga total en 2,0 horas; después de 4 horas, se libera 20-60% de la droga y, no menos de 70% del total de la droga se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio del pH y (b) un

perfil *in vivo* en el plasma, en que la relación pico-a-mínimo, después de una administración de dosis simple varía desde alrededor de 6,5 a 1,5, preferiblemente, desde alrededor de 3,0 a 1,5.

En aún otro aspecto de la invención, una forma de liberación modificada de tacrolimus exhibe al menos una de (a) un perfil de liberación *in vitro* en que 0-50% de la droga total se libera en 2,0 horas; después de 4 horas, se libera 20-60% de la droga y, no menos de 70% del total de la droga se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio del pH y b) un perfil *in vivo* en el plasma, en que la fluctuación del estado estable extrapolado (Flux) se reduce en alrededor de 40% a 70%, de los productos comercialmente disponibles aquí descritos, indicando variabilidad farmacocinética reducida.

En aún otro aspecto de la invención, la forma de liberación modificada de tacrolimus comprende (i) una unidad de dosificación de liberación inmediata y (ii) una o más unidades de dosificación de liberación retardada, en que esa forma de dosificación cuando se prueba en un aparato USP Tipo II, a 75 r.p.m., usando un método de cambio de pH, exhibe un perfil de disolución que corresponde substancialmente a: más de 20% del tacrolimus se libera en 0,5 horas; después de 4 horas, se libera 20-60% del tacrolimus; y después de 8 horas, se libera no menos de 70% del tacrolimus.

Debería entenderse que esta invención no está limitada a los sistemas particulares, pasos de procesamiento y materiales descritos aquí, ya que modificaciones a esos pueden ocurrírseles a personas con entrenamiento en el arte. También se comprenderá que la terminología empleada aquí se usa con el propósito de describir solo aspectos particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Debe notarse que, como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de “un”, “una” “la” y “el” también incluyen formas plurales, a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera. Así por ejemplo, el uso del término “ingrediente activo” incluye referencia a uno o más ingredientes activos.

Como se describe aquí y se usa en las composiciones y procedimientos de la presente invención, el término “tacrolimus” incluye tacrolimus, además de sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquiera de sus conjugados, derivados, complejos, prodrogas y análogos naturales y sintéticos, solvatos, hidratos o anhidratos del mismo. El uso del término “droga” o “ingrediente activo” en el contexto de la presente invenciones refiere a tacrolimus incluyendo las formas ya mencionadas. También están incluidas las formas amorfa, cristalina, polimórfica o cualquiera otra de tacrolimus.

El término “liberación modificada”, como se usa aquí en relación con la composición de acuerdo con la invención o en un material de recubrimiento o usado en cualquier contexto, significa liberación que no es inmediata y se toma para abarcar la liberación controlada, liberación sostenida, liberación temporizada, liberación retardada, liberación extendida, liberación programada, liberación pulsátil o liberación explosiva.

El término “inmediata” o “substancialmente inmediata”, como se usa aquí se refiere a la liberación de la droga dentro de 0 a 2 horas de la administración, “intervalo de tiempo predeterminado”, como se usa aquí se refiere al tiempo entre la entrega de la droga desde la unidad de dosificación y la subsiguiente entrega de la droga desde otra unidad de dosificación.

La presente invención provee una forma de dosificación de tacrolimus de liberación modificada, que comprende al menos dos unidades de dosificación; al menos una unidad de liberación inmediata y al menos una

unidad de liberación retardada, tal que la composición provee una liberación pulsátil de tacrolimus. Como se usa aquí, el término "liberación pulsátil" significa cualquier sistema de liberación pulsátil que libere droga en "pulsos", en que una forma simple de dosificación provee una primera cantidad de tacrolimus en forma substancialmente inmediata a la administración a un mamífero, seguida por un intervalo de tiempo predeterminado, "substancialmente sin liberación", después de lo cual se libera una segunda cantidad de tacrolimus, tanto inmediatamente o sobre un período. La forma de dosificación provee biodisponibilidad mejorada a los mamíferos, metabolismo substancialmente reducido, variabilidad farmacocinética reducida y provee un paciente cumplidor, con una terapia de una vez al día de tacrolimus. En ciertos aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada puede comprender una unidad de liberación inmediata y dos o más unidades de dosificación de liberación retardada, entregando la droga en dos o más pulsos. El término "unidades de dosificación", como se describe aquí abarca cuentas, gránulos, pelets, partículas o mini-tabletas que llenan cápsulas o saquitos o están comprimidas en tabletas; cada unidad de dosificación libera cantidades de tacrolimus como pulsos, a diferentes intervalos de tiempo, abarcando un intervalo de tiempo predeterminado "substancialmente sin liberación"; cada cantidad es substancialmente la misma o diferente y provee la dosis total diaria recomendada. El término "substancialmente sin liberación" se define como una liberación de la forma de droga desde la forma de dosificación que varía desde alrededor de 0% hasta alrededor de 10% del total de la dosis. El término "forma de dosificación" (o intercambiablemente designado como "composición") abarca la forma final, en la cual se administra la droga al mamífero, lo que incluye, aparte de otras, formas como tabletas, cápsulas y saquitos. "Mamífero" usado en el contexto de esta invención se refiere a un "ser humano".

La disolución por el “método de cambio del pH” como se usa en este contexto, significa efectuar la disolución a pH 1,2 durante 2 horas, seguido por pH 4,5 durante 1 hora, pH 6,8 durante 1 a 3 horas y disolución adicional a pH 7,4.

El término “dispersión sólida”, como se usa aquí, se refiere a la droga o ingrediente activo, dispersado o adsorbido en un vehículo y/o material inerte, usualmente como dispersión fina de particulado. “Vehículo” o materiales inertes se seleccionan del grupo que consiste de cuentas, semillas non-pareil, gránulos, pelets, partículas, polvo y tabletas de núcleo.

El término “alrededor de” con respecto a la composición puede significar más o menos un rango de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5%. Este término, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos puede significar que está dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5-veces y, más preferiblemente, dentro de un valor de 2-veces. Donde se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se exprese en contrario, el término “alrededor de” significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular, determinado por una persona con entrenamiento ordinario en el arte.

El término “biodisponibilidad” denota la tasa y extensión a la cual una droga está disponible en el sitio de acción, después de la administración, “C_{max}” como se usa aquí significa concentración máxima de tacrolimus en el plasma, lograda por administración de la forma de dosificación a un mamífero (puede considerársele sinónimo de “niveles pico”). “C_{min}” como se usa aquí significa concentración mínima en el plasma de tacrolimus, lograda por administración de una forma de dosificación a un mamífero (puede considerársele sinónimo de “niveles mínimos”). Los niveles “C₂₄” significan concentración a las 24 horas después de la administración de la forma de

dosificación, lo que a veces es lo mismo que C_{min} . Como se usa aquí, " T_{max} " significa el tiempo para lograr la máxima concentración en el plasma, después de la administración de la forma de dosificación. Cuando se usan, " T_1 " y " T_2 " indican el tiempo necesario para lograr máxima concentración en el plasma del primer pico y el tiempo para alcanzar la máxima concentración del segundo pico, al administrar la forma de dosificación, en que los dos picos son diferentes. Como se usa aquí, "Fluctuación en Estado Constante" o "Flux" se expresa como: $Flux = [(C_{max} - C_{min}) / C_{promedio}] \cdot 100\%$; donde $C_{promedio} = AUC_{0-t} / t$, en donde t es 24 horas. Un porcentaje reducido de Flux indica una variabilidad farmacocinética reducida. La relación "Pico-a-mínimo" es $= C_{max} / C_{24}$.

El producto comercialmente disponible de liberación inmediata, como se describe aquí es Prograf® y el producto de liberación prolongada, comercialmente disponible, como se describe aquí es Advagraf®.

El monitoreo terapéutico de droga, especialmente en terapia inmunosupresora juega un rol importante para predecir los parámetros de eficacia y seguridad de la droga. Aunque el monitoreo de la droga no se requiere para todas las drogas, es necesario para aquellas drogas que cumplen las siguientes características: ventana terapéutica estrecha, alta variabilidad farmacocinética inter- o intra-paciente y riesgo significativo de no cumplimiento. El tacrolimus es una de esas drogas que cumple la mayor parte de esas características. Los investigadores encontraron que la concentración mínima en sangre entera (C_{24} o C_{min}) de tacrolimus juega un rol importante en la evaluación de la eficacia de la terapia de tacrolimus. La concentración en la sangre de C_4 y/o C_{max} determina el nivel de toxicidad del tacrolimus.

Teniendo esto en mente, se desarrolló una forma de liberación modificada de tacrolimus, que provee una terapia de una vez al día, con un nivel C_4 substancialmente similar al obtenido por administración de dos o más

dosis secuenciales de liberación inmediata de tacrolimus y los niveles C_{24} son al menos alrededor de 1,3 veces; al menos alrededor de 1,5 veces; al menos alrededor de 1,8 veces la del producto de liberación prolongada, comercialmente disponible. En ciertos aspectos, el valor de C_{24} varía desde alrededor de 3,0 ng/ml hasta alrededor de 20 ng/ml, preferiblemente, desde alrededor de 3,0 ng/ml hasta alrededor de 10 ng/ml. La forma de dosificación también exhibe una relación AUC_{0-inf}/AUC_{0-inf} de al menos alrededor de 0,9 hasta alrededor de 3,0 o más; preferiblemente desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 2,0 o más, los valores de AUC son una relación entre los valores para la forma de dosificación de la presente invención al valor obtenido para el producto de liberación inmediata, comercialmente disponible, aquí descrito. La relación pico-a-mínimo, que determina la variabilidad y seguridad del producto varía desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 4,5 en el producto de liberación inmediata, comercialmente disponible aquí descrito y varía desde alrededor de 3,5 hasta alrededor de 5,5 en el producto de liberación prolongada, comercialmente disponible y varía desde alrededor de 1,5 hasta alrededor de 3,0 para las composiciones preferidas de la presente invención, indicando variabilidad reducida en las composiciones de la presente invención. En ciertas composiciones se encontró que las relaciones pico-a-mínimo eran similares.

Otro parámetro que demuestra la variabilidad farmacocinética es la fluctuación del estado estable o valores del porcentaje de Flux, en que un Flux reducido indica variabilidad reducida; los valores para el cual se reducen desde alrededor de 40% hasta alrededor de 70%, de los productos comercialmente disponibles aquí descritos.

Además, una forma de liberación modificada, de acuerdo con la invención aquí descrita provee, cuando se la administra oralmente, un período

alargado durante el cual la concentración en el plasma se mantiene dentro de la ventana terapéutica, conduciendo a efectos colaterales reducidos.

En ciertos aspectos, una concentración constante en el plasma o concentración en el plasma que esté entre al menos 30% o más de la C_{max} y 70% o más de C_{max} , se mantiene durante un período de al menos alrededor de 2-20 horas, preferiblemente al menos alrededor de 4-10 horas. La forma de dosificación exhibe una C_{max} reducida, alrededor de 80% de la C_{max} del producto de liberación inmediata comercialmente disponible (Prograf®), preferiblemente alrededor de 70%, más preferiblemente, alrededor de 50% o, aún más preferiblemente, alrededor de 40%. El valor de la C_{max} es de, a lo más, de alrededor de 40 ng/ml o, a lo más, de alrededor de 20 ng/ml o, a lo más, de alrededor de 10 ng/ml.

En ciertos aspectos, la forma de dosificación contiene desde alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 10 mg de tacrolimus, por forma de dosificación. En un ejemplo de la invención, la forma de dosificación contiene 5 mg de tacrolimus.

La forma de dosificación de la invención también proveerá un Coeficiente de Variación (CV) en el Área Bajo la Curva, que es significativamente inferior al producto de liberación inmediata y menor que el producto de liberación prolongada comercialmente disponible, aquí descrito.

Como lo abarca la invención, la liberación de una cantidad de tacrolimus desde cada unidad de dosificación puede ser rápida (es decir, "liberación rápida" en hasta 2 horas) o la liberación puede alargarse sobre un período (es decir, "liberación prolongada" durante más de 2 horas hasta alrededor de 12 horas, desde el momento de su liberación). Así, la forma de dosificación puede fabricarse como una combinación de dos unidades de liberación o una combinación de tres unidades de dosificación de liberación

rápida o una combinación de una primera unidad de liberación rápida y una segunda unidad de dosificación de liberación rápida o una combinación de una primera dosificación de liberación prolongada y una segunda unidad de dosificación de liberación rápida o una combinación de una primera dosificación de liberación rápida y dos o más unidades de dosificación de liberación prolongada, una combinación de dos o más unidades de dosificación de liberación prolongada, combinación de dos o más unidades de dosificación de liberación prolongada y así sucesivamente. A la administración, la forma de dosificación libera cantidades de tacrolimus según el perfil pulsátil deseado. A la absorción, esto puede conducir a cualquier tipo de perfil, *in vivo*, pulsátil o continuo, dependiendo de la formulación.

Un perfil de liberación pulsátil reduciría significativamente o evitaría el metabolismo del CYP3A4 del tacrolimus, aumentando su biodisponibilidad, reduciendo la dosis efectiva y reduciendo los efectos colaterales. Con biodisponibilidad aumentada, la AUC reduciría a la intra- e inter-variabilidad relacionada con la absorción de la droga proveyendo así un coeficiente de variación reducido o variabilidad inter-individual farmacocinética reducida.

Deberá comprenderse que, la forma de dosificación cuando se administra oralmente una vez al día, libera a la droga como dos o más pulsos o picos, en que en ciertos aspectos, cuando hay una brecha de tiempo suficiente entre la fase de eliminación del primer pico y el inicio de la absorción del segundo pico, se observan dos picos diferentes, mientras en ciertos otros aspectos, cuando la fase de absorción del segundo pico se inicia más temprano que la compleción de la eliminación del primer pico, entonces puede no haber dos picos diferentes y los picos pueden fundirse en uno solo. En casos cuando se observan dos o más picos diferentes, T_1 indicaría el tiempo para lograr la

máxima concentración del primer pico, T_2 indicaría el tiempo para lograr la concentración máxima del segundo pico y así sucesivamente. En ciertos aspectos, la T_1 varía desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 5 horas, preferiblemente desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 3,5 horas y la T_2 varía desde alrededor de 3 hasta alrededor de 10 horas, preferiblemente desde alrededor de 4 hasta alrededor de 8 horas, después de la administración oral. Así, la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus de la presente invención, que comprende al menos dos unidades de dosificación es tal, que en ciertos aspectos la T_{max} de la primera unidad de dosificación varía desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 5 horas, preferiblemente, desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 3,5 horas y, la T_{max} de la segunda unidad de dosificación varía desde alrededor de 3 hasta alrededor de 10 horas, preferiblemente desde alrededor de 4 hasta alrededor de 8 horas. En caso de unidades de dosificación subsiguientes, la T_{max} de ellas varía desde alrededor de 5 hasta alrededor de 16 horas, desde la administración.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LA INVENCION

Los perfiles de liberación pulsátil descritos en los párrafos anteriores se proveen para la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus aquí descrita.

La presente invención provee una forma de tacrolimus de liberación modificada que comprende al menos dos unidades de dosificación, en que al menos una de las unidades de dosificación es de liberación inmediata y al menos la segunda unidad de dosificación es de liberación retardada, en que la unidad de liberación inmediata comprende tacrolimus y, opcionalmente, uno o más excipientes y la unidad de liberación retardada comprende tacrolimus y un material de liberación retardada y, opcionalmente, uno o más excipientes.

En un aspecto de la invención, la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus es una cápsula que comprende al menos dos "unidades de dosificación" conteniendo droga, en que cada unidad de dosificación dentro de la cápsula provee un perfil diferente de liberación de la droga, es decir, liberación inmediata y liberación retardada. Se logra el control de la(s) unidad(es) de liberación retardada con un recubrimiento de polímero en las unidades de dosificación. Cada unidad de dosificación puede comprender una pluralidad de cuentas, pelets, gránulos, partículas o mini-tabletas conteniendo droga, que llenan la cápsula. Cuentas, cuentecillas y pelets pueden usarse intercambiabilmente y tienen un diámetro desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 2 mm o, aún desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 1,5 mm; las partículas o gránulos pueden ser de cualquier tamaño y forma adecuados, variando en diámetro desde alrededor de 1 micrón hasta alrededor de 0,3 mm; y las mini-tabletas tienen un diámetro de 1,5 a 4 mm o, aún, 2 a 4 mm. Las cuentas conteniendo droga pueden producirse aplicando la droga a un material/soporte inerte, es decir, cuentas inertes de azúcar recubiertas con la droga o creando un "núcleo" que comprende a ambas, la droga y uno o más excipientes o polímeros, como es conocido en el arte. Los "gránulos" y "partículas" comprenden partículas de droga que pueden o no incluir a uno o más excipientes o polímeros. En contraste con las cuentas conteniendo droga, los gránulos conteniendo droga y las partículas de droga no contienen un soporte inerte. En general, los gránulos comprenden partículas de droga y requieren procesamiento adicional y las partículas que son menores que los gránulos, en general, no se procesan adicionalmente. Aunque las cuentas, gránulos y partículas pueden formularse para proveer liberación inmediata, cuentas y gránulos se emplean, en general, para proveer liberación retardada.

En otro aspecto de la forma de dosificación de cápsulas, cada unidad de dosificación puede estar compuesta de tabletas comprimidas o moldeadas, en que cada tableta dentro de la cápsula puede proveer un perfil de liberación de droga diferente.

En otro aspecto, la forma de dosificación es una tableta compuesta de "unidades de dosificación", cada una proveyendo una liberación de droga diferente, es decir, liberación inmediata y liberación retardada, en que las unidades de dosificación están tanto compactadas dentro de una sola tableta o representan segmentos integrales pero discretos de la misma, es decir, una tableta multi-capas. Por ejemplo, las partículas, gránulos o cuentas pueden comprimirse juntas en una sola tableta o tableta multi-capas, usando medios convencionales de formación de tabletas, conocidos en el arte. En un aspecto adicional, la forma de dosificación es una tableta recubierta o una tableta con incrustaciones que comprende un núcleo conteniendo la droga y al menos una capa conteniendo la droga, que rodea al núcleo interno, en que la capa externa conteniendo la droga contiene la cantidad de liberación inmediata y el núcleo interno conteniendo la droga está compuesto de una matriz de polímero o un recubrimiento de polímero conteniendo las cantidades de liberación retardada, para dos o más cantidades de liberación retardada; las capas interpuestas entre el núcleo interno y la capa externa contienen las varias cantidades de formulación de liberación retardada liberadas después de un intervalo de tiempo predeterminado sin liberación sustancial de la droga. En aún aspectos adicionales, la forma de dosificación es una forma de dosificación osmótica, multi-capas, cuya descripción es bien conocida por una persona con entrenamiento ordinario en el arte.

En otro aspecto, la forma de dosificación de la invención puede estar en forma de una composición líquida, en que la primera cantidad de

tacrolimus está disuelta y/o dispersada, tanto sola o en combinación con un excipiente, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar el pulso de liberación inmediata; y la segunda cantidad de tacrolimus o su sal farmacéuticamente aceptable, también está dispersada en el vehículo en forma de gránulos, partículas, cuentas o pelets, para formar el pulso de liberación retardada.

Como lo apreciará una persona con entrenamiento ordinario en el arte y se ha descrito en los textos pertinentes y literatura, una cantidad de procedimientos están disponibles para preparar las tabletas, cuentas, gránulos o partículas conteniendo droga, que proveen una variedad de perfiles de liberación de la droga. Tales procedimientos incluyen, pero sin que sea limitación, a los siguientes: colocar la droga dentro de una matriz adecuada; mezclar la droga con polímeros adecuados, excipientes y solventes y evaporando el solvente para formar precipitados o dispersiones, recubriendo la droga o composición conteniendo la droga con un material de recubrimiento adecuado, típica aunque no necesariamente, incorporando un material polimérico; mezclando o recubriendo la droga o composición conteniendo la droga con un vehículo farmacéuticamente aceptable o polímero, seguido por extrusión y esferonización y formando complejos de la droga con un agente acomplejador adecuado.

a) Unidad de Dosificación de Liberación Inmediata

La unidad de dosificación de liberación inmediata de la dosificación comprende a la droga tacrolimus junto con excipientes farmacéuticos convencionales en forma de cuentas (las cuentas aquí se refieren a semillas non-pareil, por ejemplo, azúcar, almidón, lactosa u otras, con drogas como matriz o droga recubierta en las cuentas). Un procedimiento preferido para formar las cuentas conteniendo droga de liberación inmediata

comprende los pasos de (a) disolver tacrolimus junto con los tensioactivos lipofílicos y/o hidrofílicos u otros aditivos incluyendo aditivos lipofílicos en un solvente adecuado, para obtener una solución/suspensión clara; (b) recubrir a las semillas non-pareil con la solución/suspensión obtenida en el paso (a); y (c) opcionalmente recubrir las cuentas con agentes formadores de película.

El tensioactivo incluye al menos un tensioactivo hidrofílico o lipofílico o combinación de los mismos. El tensioactivo con bajo valor HLB es de naturaleza lipofílica y los con altos valores de HLB se consideran de naturaleza hidrofílica. El tensioactivo hidrofílico puede seleccionarse del grupo de tensioactivos aniónicos, catiónicos, zweteriónicos o no-iónicos, para los cuales la escala HLB no es aplicable en general. En general, el tensioactivo lipofílico tendrá valores HLB menores de 10. Las mezclas de tensioactivos hidrofílicos o lipofílicos también están dentro del alcance de esta invención. La cantidad y elección de tensioactivos específicos, hidrofílicos o lipofílicos o combinaciones de los mismos la comprenderá una persona con entrenamiento ordinario en el arte, para habilitar la forma de la presente invención.

El tensioactivo adecuado incluye, pero sin que sea limitación, ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácidos grasos de glicol de polietileno, mezclas de mono- y di- ésteres de ácidos grasos de glicol de polietileno, ésteres de ácidos grasos de glicol de polietileno, ésteres glicerol de ácidos grasos de glicol de polietileno, mezclas de ésteres de glicol de propileno - ésteres de glicerol, mono- y di-glicéridos, esteroles y derivados de esteroles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, glicol de polietileno, alquil-éteres de glicol de polietileno, co-polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores y tensioactivos iónicos. Los tensioactivos iónicos incluyen sales de ácidos grasos (caprilato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo sódico, laurilsulfato de sodio,

palmitato de sodio, etc.), sales de bilis (colato de sodio, glicocolato de sodio, etc.), fosfolípidos (lecitina de huevo/soya, isofosfatidilcolina, fosfatidil glicerol), ésteres del ácido fosfórico (producto de esterificación de alcohol graso o etoxilados de alcohol graso, con ácido fosfórico o anhídridos, carboxilatos (fumarato de estearilo sódico, ésteres de ácido cítrico de mono- o di-glicéridos), sulfatos y sulfonatos (acil tauratos, éter sulfonatos de glicerilo, sulfosuccinato de octilo disódico). Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin que sea limitación, bromuro de deciltrimetil amonio, sales de alquilpiridinio, betaínas, etc.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de monolaurato de PEG4-100, monooleato de PEG4-100, monoestearato de PEG4-100, dioleato de PEG4, dilaurato de PEG8, diestearato de PEG12, mono- o di-laurato de PEG4-150, estearato de glicerilo PEG20, aceite de castor PEG35, aceite de castor hidrogenado PEG40, aceite de castor hidrogenado PEG5, aceite de castor hidrogenado PEG9, aceite de maní PEG6, glicéridos de maíz PEG20, estearato-2-poliglicerilo, oleato-2-poliglicerilo, laurato-10-poliglicerilo, dioleato-2-poliglicerilo, monocaprilato de glicol de propileno, dilaurato de glicol de propileno, monolaurato de glicol de propileno, monooleato de glicerol, monolinolato de glicerol, laurato de glicerilo, diestearina, solulán-éter de PEG24-colesterol, monooleato de sorbitán PEG-20, monolaurato de sorbitán PEG-20, oleíl éter de PEG-2, lauril éter de PEG-9, monoestearato de sucrosa, monolaurato de sucrosa, poloxámero, monopalmitato de sorbitán, sulfosuccinato de dioctilo sódico y laurilsulfato de sodio.

Los aditivos lipofílicos usados en la presente invención incluyen tensioactivos lipofílicos o triglicéridos. Los triglicéridos son aquellos que se solidifican a temperatura ambiente, con o sin adición de aditivos apropiados o aquellos que, en combinación con tensioactivos particulares y/o ingredientes

activos, se solidifican a temperatura ambiente. Los triglicéridos fraccionados, los modificados, sintéticos y mezclas de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos de triglicéridos que pueden usarse en la presente invención incluyen aceite de almendras, aceite de castor, mantequilla de cacao, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de pepitas de uva, aceite de maní, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de semillas de amapola, aceite de raps, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, aceite de soya, aceite de maravilla, aceite de semillas de tabaco, aceite de germen de trigo, aceite de castor hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceites vegetales hidrogenados, tricaprato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trioleato de glicerilo, 1,2-caprilato-3-linolato de glicerilo, 1,2-caprato-3-estearato de glicerilo, 1,3-palmitato-2-butirato de glicerilo. Los triglicéridos preferidos incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos de cadenas medianas y largas y triglicéridos estructurados.

Varios tensioactivos comerciales, que contienen cantidades pequeñas a moderadas de triglicéridos, típicamente, como resultado de reacción incompleta de un material inicial de triglicérido en, por ejemplo, una reacción de trans-esterificación, también están dentro del alcance de la invención. Tales tensioactivos comerciales pueden ser adecuados para proveer todo o parte del componente de triglicéridos para las composiciones de la presente invención.

Los ejemplos de tales tensioactivos conteniendo triglicéridos incluyen algunos miembros de las familias de tensioactivos Gelucires (Gattefosse), Maisines (Gattefosse) e Imwitors (Hüls). Los ejemplos específicos de esas composiciones son: Gelucire 44/14 (glicéridos saturados

poliglicolizados), Gelucire 50/13 (glicéridos saturados poliglicolizados), Gelucire 53/10 (glicéridos saturados poliglicolizados), Gelucire 33/01 (triglicéridos semi sintéticos de ácidos grasos saturados C_{8-18}), Gelucire 39/01 (glicéridos semi sintéticos, otros gelucires tales como 37/06, 46/01, 35/10, 37/02, 46/07, 48/09, 50/02, 62/05, etc., Maisine 35-I (glicéridos linoléicos) e Imwitor 742 (glicéridos caprílicos/cápricos). Aún otros tensioactivos comerciales con contenido significativo de triglicéridos son conocidos por los entrenados en el arte.

El tensioactivo hidrofílico preferido es la vitamina E TPGS y los tensioactivos lipofílicos son monooleato de glicerol o monolaureato de glicol de propileno. La vitamina E TPGS es una forma soluble en agua de la fuente natural de vitamina E. Se prepara esterificando el grupo ácido del succinato ácido de d-alfa tocoferil cristalino con glicol de polietileno 1000. La vitamina E TPGS es muy estable y no se hidroliza bajo condiciones normales. La vitamina E TPGS se usa para aumentar la biodisponibilidad de drogas liposolubles que son difíciles de absorber. El monooleato de glicerilo (Peceol) es una mezcla de monoglicéridos, principalmente monooleato de glicerilo junto con cantidades variables de diglicéridos y triglicéridos. Se obtiene por glicerólisis parcial de aceite vegetal que consiste principalmente de triglicéridos de ácido oleico o por esterificación de glicerol con ácido oleico de origen vegetal o animal. Tiene un valor HLB, de 3 a 4. El monolaureato de glicol de propileno (Lauroglicol 90® y Lauroglicol FCC®) es una mezcla de mono- y di-ésteres de ácido láurico de glicol de propileno, teniendo ambos bajos valores de HLB, entre 4 a 5, que se usan en formulaciones para aumentar la biodisponibilidad de drogas poco solubles. Los tensioactivos hidrofílicos y lipofílicos o aditivos lipofílicos se usan preferiblemente en el rango desde alrededor de 0,5% hasta alrededor de 40%, en peso, y, más preferiblemente, en el rango desde alrededor de 1% hasta alrededor de 20%, en peso, del peso total de la forma de dosificación.

En otro aspecto preferido, la unidad de dosificación de liberación inmediata se prepara mezclando tacrolimus y un polímero adecuado o un vehículo soluble en agua, en un solvente adecuado, opcionalmente junto con otros excipientes y (i) recubriendo o adsorbiendo esta solución sobre gránulos, polvo, cuentas o pelets, que pueden recubrirse opcionalmente con materiales formadores de película o (ii) evaporando el solvente para obtener una mezcla secada que puede someterse después a reducción de tamaño para preparar dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas o partículas finas de tacrolimus así obtenidas también pueden prepararse por cualquier otra técnica bien conocida en el arte. Entonces, pueden llenarse cápsulas o saquitos para incluirlos en la forma de dosificación.

En otro aspecto, la unidad de dosificación de liberación inmediata está en forma de tabletas (por ejemplo, cápsulas llenas con mini-tabletas) y se preparaN comprimiendo una mezcla conteniendo la droga, por ejemplo, con la mezcla de gránulos preparados usando mezcla directa, granulación en húmedo o en seco, como es conocido en el arte, en una máquina compresora de tabletas.

Así, la unidad de dosificación de liberación inmediata es una dispersión sólida de tacrolimus en un vehículo soluble en agua, recubierta o adsorbida en un material inerte, seleccionado de cuentas, semillas non-pareil, gránulos, pelets, partículas y tabletas de núcleo.

Los vehículos solubles en agua útiles o polímeros incluyen, pero sin que sea limitación, glicoles de polietileno, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, derivados de celulosa incluyendo hidroxipropilmetil celulosa (HPMC),

hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, goma xantana y mezclas de los mismos, preferiblemente el vehículo soluble en agua es HPMC. El HPMC o Hypromellose (Methocel; Methocel E6 Premium LV) es éter de glicol de propileno de metil celulosa. El valor típico de viscosidad de la solución acuosa al 2% de Methocel E6 Premium LV es 6 mPas, a 20°C. Cuando se usa en la forma de dosificación, la relación de pesos de tacrolimus al vehículo soluble en agua está en el rango desde alrededor de 2:1 hasta alrededor de 1:10, preferiblemente desde alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:4.

Los solventes que pueden usarse para disolver la droga, vehículo y excipientes incluyen acetona, etanol, isopropanol acetato de etilo y mezclas de 2 o más de ellos.

(b) Unidad de Dosificación de Liberación Retardada

Las unidades de dosificación de liberación retardada de la presente invención pueden prepararse, además, recubriendo la droga o cuentas conteniendo la droga, gránulos, pelets, partículas o tabletas preparadas como se describió, con un material retardador de liberación. El material retardador de liberación se selecciona del grupo que consiste de polímeros bio-erosionables, polímeros solubles o insolubles en agua, polímeros degradables enzimáticamente y/o polímeros dependientes del pH, incluyendo materiales entéricos. El peso del recubrimiento, tipo o cantidad relativa del material de recubrimiento pueden determinarlo fácilmente aquellos entrenados en el arte, por evaluación de los perfiles individuales de liberación para tabletas, cuentas y gránulos preparados con cantidades diferentes de varios materiales de recubrimiento.



Así, la unidad de dosificación de liberación retardada es una dispersión sólida de tacrolimus, en un vehículo soluble en agua, recubierto o adsorbido sobre un material inerte, seleccionado de cuentas, semillas nonpareil, gránulos, pelets, partículas y tabletas de núcleo, que se recubren después con un material de recubrimiento entérico.

Así, una forma de dosificación de liberación modificada, de acuerdo con la invención, libera tacrolimus en forma pulsátil y provee una acción terapéutica extendida del tacrolimus. En un aspecto, la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus comprende al menos dos unidades de dosificación, en que al menos una es una unidad de dosificación de liberación inmediata y la, al menos, segunda unidad de dosificación es de liberación retardada, en que la unidad de dosificación de liberación inmediata comprende tacrolimus o un análogo o sal del mismo y, opcionalmente, uno o más excipientes y la, al menos, una unidad de dosificación de liberación retardada comprende tacrolimus o un análogo o sal del mismo y un recubrimiento y, opcionalmente uno o más excipientes, en que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento dependiente del pH.

El material de recubrimiento entérico adecuado se selecciona del grupo que consiste de polímeros celulósicos, polímeros y co-polímeros de ácido acrílico, polímeros y co-polímeros de vinilo y polímeros enzimáticamente degradables o una mezcla de los mismos, polímeros y co-polímeros basados en ácido maleico, derivados de polivinilo, zeína, laca, ésteres de celulosa, acetato-ftalato de celulosa y etil celulosa.

Más ejemplos del material de recubrimiento entérico que pueden usarse en la presente invención incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de carbohidratos incluyendo acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-

isofталato de celulosa otros ésteres-ftalatos de celulosa, éter-ftalatos de celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropiletil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, acetato-ftalato ácido de polivinilo, acetato-ftalato de celulosa sódica, ftalato ácido de almidón, ftalato u otros compuestos incluyendo acetato-ftalato de polivinilo (PVAP), otros derivados de celulosa incluyendo acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS), carboximetil celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, alginatos, carbómeros, derivados de ácido poliacrílico tales como co-polímeros de ácido acrílico y ésteres de acrílico, ácido polimetacrílico y sus ésteres, co-polímeros de ácidos poliacrílico y metacrílico, co-polímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L y Eudragit S), co-polímeros de estireno-ftalato dibutílico de ácido maleico, co-polímeros de estireno y ácido maleico, laca, glicolato de almidón, polacrilina, co-polímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico y sus mezclas, en particular poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico).

En un aspecto preferido, el material de recubrimiento es poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico) 7:3:1, conocido como Eudragit FS 30D.

También, el recubrimiento puede ser un recubrimiento independiente del pH, un recubrimiento soluble o miscible en agua y un recubrimiento insoluble en agua o hidrofóbico; el material adecuado se selecciona del grupo que consiste de etil celulosa, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, derivados de celulosa que se seleccionan del grupo que consiste de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, poloxámeros, estearatos de polietileno, poli-s-caprolactona, polivinilpirrolidona, co-polímeros de polivinilpirrolidona-

acetato de polivinilo, polímeros polimetacrílicos y alcohol polivinílico, óxido de polietileno y mezclas de los mismos.

La unidad de dosificación de liberación retardada se recubre con el material de recubrimiento que es el material de liberación retardada, desde hasta, a lo más, 40%, hasta, a lo más, 20%, hasta, a lo más, 10% de ganancia de peso del peso de la unidad de dosificación, antes del recubrimiento.

En otro aspecto, la unidad de dosificación de liberación retardada puede formularse mezclando o dispersando el tacrolimus con un material de liberación retardada adecuado, en forma de matriz, el material de liberación retardada que está en la forma de una matriz se selecciona del grupo que consiste de polímeros miscibles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros y co-polímeros basados en ácido acrílico y ácido metacrílico, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona y etil celulosa, aceites y materiales oleosos, gomas, hidrocarburos sustituidos o insustituidos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, minerales, aceites vegetales y ceras.

El material de liberación retardada adecuado se selecciona del grupo que consiste de polímeros o co-polímeros de celulosa, ésteres de celulosa, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y polímeros o co-polímeros de vinilo o enzimáticamente degradables, como se describe aquí. Esos materiales son particularmente útiles para proveer una matriz de liberación retardada. Los compuestos grasos para usar como material de matriz incluyen, pero sin que sea limitación, lípidos, ceras (por ejemplo, cera de carnauba) y triestearato de glicerol. Después de mezclar el ingrediente activo con el material de matriz, la mezcla puede formularse como gránulos, pelets, cuentas, partículas o comprimirse en tabletas.

Los materiales de recubrimiento adecuados preferidos o materiales de matriz para preparar la liberación retardada incluyen, pero sin que sea limitación, polímeros celulósicos tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa y carboximetil celulosa sódica, polímeros y co-polímeros del ácido acrílico, preferiblemente formados de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo y otras resinas metacrílicas, comercialmente disponibles bajo las marcas registradas Eudragit® (Rohm Pharma, Westerstadt, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado mayor de esterificación) y los Eudragits® NE, RL, FS 30D y RS (polímeros insoluble en agua con diferentes grados de permeabilidad y expansión); polímeros y co-polímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato-ftalato de vinilo, co-polímero de acetato de vinilo-ácido crotonico y co-polímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como los azopolímeros, pectina, quitosano, arabiga, galactosa, amilosa, sulfato de condroitina, dextrano, galactomanano, xilano y goma güar, goma de algarroba, goma tragacantos y goma karaya y laca. También pueden usarse las combinaciones de los diferentes materiales de recubrimiento. También pueden usarse recubrimientos multi-capas usando diferentes polímeros. La cantidad y tipo del material de liberación retardada, para prevenir la liberación del agente terapéutico a pH gástrico puede determinarla el péptido. En la presente

invención el material de liberación retardada puede estar en el rango desde alrededor de 1%, p/p, hasta alrededor de 50%, p/p, de la unidad de dosificación.

Polímeros Formadores de Película

Las unidades de liberación inmediata y/o de liberación retardada se recubren con un material formador de película que se selecciona del grupo que consiste de polímeros solubles en agua o insolubles en agua, naturales o polisacáridos semi sintéticos o sintéticos. Esos materiales formadores de película, usados en esta invención incluyen, pero sin estar limitados a, polímeros solubles o insolubles en agua, tales como derivados de celulosa, polímeros o co-polímeros acrílicos, polímeros de vinilo y otros derivados de polímeros de alto peso molecular o polímeros sintéticos tales como metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polividona, acetato de polivinilo, co-polímeros de polimetacrilatos y acetato de etileno-vinilo o combinaciones de los mismos, otros polisacáridos naturales, semi sintéticos o sintéticos, tales como ácido algínico, sales de metales alcalinos y de amonio de los mismos, carragenanos, galactomananos, goma tragacantos, agar-agar, goma arábica, goma güar, goma xantana, almidones, pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica, derivados de quitina tales como quitosano, polifructanos, inulina, ácidos poliacrílicos y sus sales. Los polímeros formadores de película preferidos son alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, co-polímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo y las hidroxialquil celulosas tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa. El tipo y cantidad del material formador de película lo determina una persona con entrenamiento ordinario en el arte. El material formador de película puede usarse para recubrir en el rango desde alrededor de 1%, hasta alrededor de 30%, p/p, de la forma de dosificación.

En ciertos aspectos, las unidades de liberación inmediata y liberación retardada están recubiertas con un polímero formador de película. Las unidades de dosificación de liberación retardada están recubiertas, además, con un material de liberación retardada para producir el efecto de liberación retardada.

El recubrimiento se efectúa por varios procedimientos tales como el de la bandeja recubridora convencional, una técnica de aspersión sin aire, recubrimiento en lecho fluidizado y/o recubrimiento a presión. La capa de recubrimiento de la solución conteniendo tacrolimus, material formador de película y material de liberación retardada pueden comprender, opcionalmente, excipientes adecuados que mejoren las propiedades de las capas de recubrimiento y tales ingredientes incluyen, pero sin que sea limitación, rellenos, plastificantes, anti-adhesivos, pigmentos, agentes colorantes, aglomerantes, agentes estabilizadores, solubilizadores, formadores de poros o cualquier otro excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en el arte, tanto solo como en combinación. Se comprenderá que ciertos excipientes usados en la presente composición pueden servir para más de un propósito.

Los ejemplos de plastificantes típicos, usados incluyen pero sin que sea limitación, ésteres de ácido ftálico, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ésteres de ácido cítrico, citrato de butilo, citrato de acetiltriethyl, monoglicéridos, triacetina, sebacato de dibutilo y glicol de polietileno.

Otros Excipientes

Otros excipientes o aditivos que pueden incluirse en la dosificación de la presente invención son rellenos, diluyentes, aglomerantes, desintegrantes, estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes tampón, preservantes, aumentadores de absorción, agentes capilares, deslizantes, lubricantes, etc.

Los diluyentes, también conocidos como rellenos funcionan, típicamente, como vehículos y aumentan el volumen de la composición farmacéutica, de manera que se provee un tamaño práctico para la fabricación, tal como tensioactivos por compresión y formación de cuentas o gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, sulfato de calcio y dióxido de titanio.

Los aglomerantes se usan para impartir cualidades cohesivas a un sistema para asegurar su integridad. Los ejemplos adecuados incluyen almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, etil celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa e hidroxipropil celulosa, glicol de polietileno y ceras, gomas naturales y sintéticas tales como las de acacia, tragacantos, alginato de sodio y veegum.

Los desintegrantes se usan para facilitar la desintegración del sistema después de la administración. Los ejemplos adecuados incluyen almidón, glicolato de almidón sódico, carbopol, varias celulosas, carboximetil celulosa sódica, arcillas, gomas tales como las arábigas, gúar, algarroba, agar y polímeros entrecruzados tales como PVP entrecruzada y carboximetil celulosa entrecruzada.

Los lubricantes previenen la adhesión y facilitan la preparación del sistema. Los ejemplos adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables, estearato de calcio, estearato de sodio, Cab-O-Sil, syloid, glicol de polietileno, laurilsulfato de magnesio, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales y talco.

Los aumentadores de adsorción ayudan al aumentar la absorción de las moléculas del ingrediente activo, a través de la mucosa gastrointestinal y mejorando su biodisponibilidad. Los aumentadores de absorción que pueden usarse pertenecen a categorías tales como compuestos desordenadores de envoltura de células, solventes, detergentes esteroidales, sales biliares, queladores, tensioactivos, no-tensioactivos, ácidos grasos, etc. Los ejemplos incluyen queladores tales como EDTA, ácido cítrico, salicilato de sodio; tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, cloruro de benzalconio, polioxietileno, éter 23-lauril; sales biliares tales como deoxicolato de sodio, glicolato de sodio, taurocolato de sodio; ácidos grasos tales como los ácidos oleico, cáprico, láurico; no-tensioactivos tales como ureas cítricas, ciclodextrinas y otros tales como polisorbatos, aprotinina, azone, alquil glicósidos, quitosano, mentol, sulfato de dextrano, etc.

En ciertos aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 40,0%, p/p, de tensioactivo hidrofílico; (c) desde alrededor de 0,1%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de aditivo lipofílico; y (d) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30%, p/p, de material de liberación retardada, del peso total de la forma de dosificación.

En ciertos otros aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 40,0%, p/p, de tensioactivo hidrofílico; (c) desde alrededor de 0,1%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de aditivo lipofílico; (d) opcionalmente, desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 10,0%, p/p, de polímero hidrofílico; (e) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30%, p/p, de

material de liberación retardada y (f) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 90,0%, p/p, de otros excipientes.

En ciertos aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 40,0%, p/p, de vitamina E TPGS; (c) desde alrededor de 0,1%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de aditivo lipofílico seleccionado de monooleato de glicerol o monolaurato de glicerol de propileno; (d) opcionalmente, desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 10,0%, p/p, de hidroxipropilmetil celulosa; (e) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30%, p/p, de material de liberación retardada seleccionado de co-polímeros de ácido metacrílico o polímeros de acrilato y (f) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 90,0%, p/p, de otros excipientes.

En ciertos aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de un vehículo soluble en agua y (c) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30%, p/p, de material de liberación retardada del peso total de la forma de dosificación.

En ciertos otros aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 0,01% , hasta alrededor de 50,0%, p/p, de vehículo soluble en agua; (c) desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 20,0%, p/p, de tensioactivo; (d) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30%, p/p, de material de liberación retardada y (e) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de otros excipientes del peso total de la forma de dosificación.

En ciertos aspectos, la forma de dosificación de liberación modificada de la presente invención comprende (a) desde alrededor de 0,05%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 50,0%, p/p, de hidroxipropilmetil celulosa; (c) desde alrededor de 0,01%, hasta alrededor de 20,0%, p/p, de un tensioactivo seleccionado de lauril sulfato de sodio o sulfosuccinato de dioctilo sódico; (e) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de material de liberación retardada de co-polímero de ácido metacrílico o polímero de acrilato; y (f) desde alrededor de 1,0%, hasta alrededor de 30,0%, p/p, de otros excipientes del peso total de la forma de dosificación.

Un procedimiento para la preparación de la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus comprende los pasos de: (a) formular una primera cantidad de tacrolimus, opcionalmente, con uno o más excipientes para formar una unidad de dosificación de liberación inmediata; (b) formular una segunda cantidad de tacrolimus con un material de liberación retardada, para formar una unidad de dosificación de liberación retardada; (c) opcionalmente, formular una tercera cantidad de tacrolimus con un material de liberación retardada para formar una segunda unidad de dosificación de liberación retardada; y (d) incorporar juntas todas las unidades de dosificación para formar la forma de dosificación de la presente invención.

EJEMPLOS: Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran un aspecto de la invención que no debe interpretarse como limitante del alcance de la invención. Todas las modificaciones del procedimiento de la invención están dentro del espíritu o alcance de la invención.

EJEMPLO 1

Se preparó formas de dosificación conteniendo un componente de liberación inmediata y un componente de liberación modificada de acuerdo con la invención. Los pasos incluyeron disolver un tensioactivo hidrofílico (vitamina E TPGS), tacrolimus y un tensioactivo lipofílico (monooleato de glicerol) en un solvente adecuado (alcohol isopropílico) y recubriendo con él semillas nonpareil. Esos pelets obtenidos se dividieron en dos partes; una parte, que formó la unidad de dosificación de liberación inmediata, se recubrió además con una solución de polímero formador de película y, la segunda parte, que formó la unidad de dosificación de liberación retardada, se recubrió con un material entérico usando la composición que se da en el Cuadro 1, usando equipo recubridor adecuado. Los pelets de liberación inmediata y liberación retardada correspondientes a sus cantidades deseadas se vaciaron en cápsulas. En algunas formulaciones, la segunda parte de la composición, que formó la unidad de dosificación de liberación retardada puede recubrirse con una composición formadora de película antes del recubrimiento entérico. ###

Cuadro 1: Composiciones de tacrolimus basadas en mezclas de tensioactivo hidrofílico y tensioactivo lipofílico.

Ingredientes	Composición/ (cantidad en mg)						
	A	B	C	D	E	F	G
Unidad de dosificación de liberación inmediata							
Tacrolimus	1,60	1,60	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Alcohol isopropílico*	26,14	96,00	42,50	28,69	42,59	40,98	40,98
Vitamina E TPGS	24,13	128,00	39,41	26,52	39,41	37,88	37,88
Monooleato de glicerol	9,05	--	--	10,04	--	14,33	14,33
Monolaurato de glicol de propileno	--	--	14,78	--	14,77	--	--
Glicol de propileno	--	160,00	--	--	--	--	--
Agua purificada*	--	--	--	--	--	--	--
Dióxido de silicio	--	--	23,14	10,34	23,148	23,148	14,76

coloidal							
Semillas non-pareil	q.s.	q.s	250,00	196,36	250,00	280,51	277,77
Recubrimiento de película							
Hidroxipropilmetil celulosa	--	--	--	5,00	6,59	7,81	6,94
Agua purificada*	--	--	--	q.s	q.a	q.s	q.s
Unidad de liberación retardada							
Tacrolimus	3,40	3,40	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Alcohol isopropílico*	5,56	204,00	42,50	28,69	42,59	40,98	40,98
Vitamina E TPGS	51,27	272,00	39,41	26,52	39,41	37,88	37,88
Monooleato de glicerol	19,24	--	--	10,03	--	14,33	14,33
Monolaurato de glicol de propileno	--	--	14,78	--	14,77	--	--
Glicol de propileno	--	340,00	--	--	--	--	--
Agua purificada*	--	--	--	--	--	--	--
Dióxido de silicio coloidal	--	--	23,14	10,3347	23,148	14,76	14,76
Semillas non-pareil	q.s	q.s	250,00	196,36	250,00	280,51	277,77
Hidroxipropilmetil celulosa							
	--	--	--	--	--	7,81	--
Agua purificada*	--	--	--	--	--	64,28	--
Recubrimiento entérico							
Co-polímero de ácido metacrílico	11,69	58,42	--	60,92	--	--	52,33
Polímero de acrilato (polvo seco)	--	--	98,7	--	105,54	76,41	--
Citrato de trietilo	2,98	14,88	--	15,50	--	3,34	13,31
Acetona*	60,78	303,88	--	316,81	--	--	272,18
Alcohol isopropílico*	52,06	261,32	--	625,88	--	--	537,71
Agua purificada*	10,63	53,13	--	55,38	--	151,7	47,57
Talco	6,44	32,22	--	33,56	--	--	28,83

*Ausente en la composición final

Se probó las formas de dosificación por propiedades de disolución *in vitro*, usando el aparato USP II con el método de cambio de pH y se analizó las muestras por HPLC.

Cuadro 2: Perfil de disolución *in vitro*

Medio	Tiempo	Composición / (% de liberación de la droga
-------	--------	--

	(horas)	D	E	F	G
pH 1,2	0	0	0	0	0
pH 1,2	2	32,60	30,9	32,0	37,9
pH 4,5	3	32,8	38,4	35,0	46,4
pH 6,8	4	51,1	--	53,0	--
pH 7,4	5	102,5	--	93,6	46,9
pH 7,4	6	--	35,3 (a pH 6,8)	96,2	74,00
pH 7,4	7	--	95,3	99,8	87,4
pH 7,4	8	--	94,5	101,4	89,1
pH 7,4	9	--	--	--	90,2
pH 7,4	10	--	--	--	91,0
pH 7,4	11	--	--	--	91,1
pH 7,4	12	--	--	--	91,2

EJEMPLO 2

Se preparó formas de dosificación conteniendo al componente de liberación inmediata y componente de liberación modificada según la invención. Los pasos incluyeron disolver el también hidrofílico (lauril sulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo sódico) tacrolimus, vehículo soluble en agua y otros excipientes, en un solvente adecuado (etanol, diclorometano o mezcla de los mismos), para obtener una solución clara. Con la solución obtenida se recubrió semillas non-pareil. Se dividió esos pelets en dos partes; una parte, que formaba la unidad de dosificación de liberación inmediata, se recubrió con una solución de polímero formador de película y, la segunda parte, que formaba la unidad de dosificación de liberación retardada, se recubrió con un material entérico usando la composición dada en el Cuadro 3, usando un equipo recubridor adecuado. Con los pelets de liberación inmediata y los componentes de liberación retardada, correspondientes a sus cantidades deseadas, se rellenó cápsulas. En algunas formulaciones, la segunda parte de la forma de dosificación que formaba parte de la unidad de dosificación de liberación retardada puede recubrirse con un recubrimiento de película, antes del recubrimiento entérico.

Cuadro 3: Composiciones De Tacrolimus De Dispersión Sólida

Ingredientes	Composición / (Cantidad en mg)						
	H	I	J	K	L	M	N
Unidad de dosificación de liberación inmediata							
Tacrolimus	2,50	2,50	2,50	2,00	2,00	0,40	0,20
Hidroxipropilmetil celulosa	2,50	2,50	2,50	2,00	2,00	0,40	0,20
Lauril sulfato de sodio	--	0,03	--	--	--	--	--
Sulfosuccinato de dioctilo sódico	--	--	0,25	--	--	--	--
Etanol*	76,65	76,65	75,00	120,00	120,00	24,00	12,00
Diclorometano*	38,33	38,33	37,50	--	--	--	--
Monohidrato de lactosa	--	--	--	--	1,85	0,37	0,19
Semillas non- pareil	250,00	250,00	250,00	200,00	200,00	40,00	20,00
Unidad de dosificación de liberación retardada							
Tacrolimus	2,50	2,50	2,50	3,00	3,00	0,60	0,30
Hidroxipropilmetil celulosa	2,50	2,50	2,50	3,00	2,00	0,60	0,30
Lauril sulfato de sodio	--	0,03	--	--	--	--	--
Sulfosuccinato de dioctilo sódico	--	--	0,25	--	--	--	--
Etanol*	76,65	76,65	75,00	180,00	120,00	36,00	18,00
Diclorometano*	38,33	38,33	37,50	--	--	--	--
Monohidrato de lactosa	--	--	--	--	1,85	0,56	0,28
Semillas non- pareil	250,00	250,00	250,00	300,00	200,00	60,00	30,00
Recubrimiento entérico							
Co-polímero de ácido metacrílico (peso de polvo seco)	75,00	75,00	76,57	91,00	61,75	12,35	6,18
Talco	--	--	--	q,.s.	q.s.	q.s.	q.s

*Ausente en la composición final

Se probó las formas de dosificación por propiedades de disolución *in vitro*, usando el aparato USP II en el método de cambio de pH y las muestras se analizaron por HPLC.

Cuadro 4: Perfil de Disolución *in vitro*

Medio	Tiempo (horas)	Formulación (% de liberación de la droga)				
		H	I	J	K	L
pH 1,2	0	0	0	0	0	0
pH 1,2	2	41,13	47,4	37,90	19,62	30,25
pH 4,5	3	43,15	59,02	43,20	22,32	30,53

pH 6,8	6	45,3	59,48	43,30	20,90	32,28
pH 7,4	7	92,3	99,13	83,40	106,54	102,73
pH 7,4	8	--	--	90,60	--	--
pH 7,4	9	--	--	--	--	--
pH 7,4	12	--	--	--	--	--

EJAMPLO 3: Estudios Farmacocinéticos

(a) Se diseñó un estudio en un pequeño grupo de voluntarios humanos sanos, para evaluar los perfiles fármaco cinéticos por administración de una dosis oral simple de composiciones E y J de tacrolimus de la presente invención (5 mg dosificados una vez al día); respectivamente los Productos de Prueba T₁ y T₂ y se compararon con la farmo cinética de un producto de liberación inmediata, comercialmente disponible, Prograf®, (2,5 g, dosificado 2 veces al día); Producto de Referencia (R).

Diseño del estudio: de etiquetas abiertas, al azar, en ayunas, farmacocinética de dosis simple.

Se sometió a voluntarios humanos sanos a ayuno durante la noche, antes de la dosificación. Se dio las dosificaciones a voluntarios individuales, con 250 ml de agua. Se recolectó muestras de sangre pre-dosificación y después de intervalos de tiempo predeterminados (0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0, 8,0, 9,0, 19,0, 11,0, 12,0, 13,0, 13,5, 14,0, 16,0, 20,0, 22,0, 24,0 y 36,0 horas después de la dosificación). Durante el estudio, a los voluntarios se les suministró una dieta estándar. Se efectuó análisis del plasma usando un método analítico validado, para determinar los parámetros farmacocinéticos respecto a C_{max}, T_{max}, C₄, C₂₄, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} y los datos se presentan en el Cuadro 5.

Cuadro 5: Datos Fármaco Cinéticos de Una Administración De Dosis Simple de Tacrolimus

Muestra	C ₄	C ₂₄	AUC _{0-t} (Ln)	AUC _{0-inf} (Ln)	C _{max} (Ln)	T ₁ (hr)	T ₂ (hr)
Referencia (R)	7,14	3,17	141,78	177,22	14,14	1,5	14,0
Composición E* (T ₁)	13,81	4,04	200,37	275,48	18,75	1,0	4,0
Composición J* (T ₂)	10,31	3,44	198,12	271,51	17,85	1,0	8,0

* Nótese que las composiciones E & J son formas de dosificación de liberación modificada, una vez al día, de tacrolimus de la presente invención, descritas en los Ejemplos 1 y 2 respectivamente.

Como se ve, el valor de AUC_{0-inf} T₁/R está en 1,55 y el valor T₂/R está en 1,53, indicando una alta biodisponibilidad de las composiciones de prueba. Los valores C₂₄ fueron comparables para los productos de prueba y referencia.

(b) En un estudio separado de cross-over, en humanos, se dosificó a 30 voluntarios sanos, en ayunas, una vez con 5 mg de composición K de tacrolimus; Producto de Prueba (T) de la presente invención y se comparó los perfiles farmacocinéticos con (i) un producto de liberación inmediata, comercialmente disponible, dosificado a 2,5 mg b.i.d.; Prograf®, Referencia (R₁) y (ii) un producto de liberación prolongada, comercialmente disponible, dosificado a 5 mg, una vez al día; Advagraf®, Referencia (R₂). Las evaluaciones farmacocinéticas fueron similares a las descritas en (a) anterior y los datos se presentan en el Cuadro 6 siguiente.

Cuadro 6: Datos Comparativos Farmacocinéticos de Administración de Composiciones de Tacrolimus en una Sola Dosis

Muestra	C ₄	C ₂₄	AUC _{0-t} (Ln)	AUC _{0-inf} (Ln)	C _{max}	T _{max}
Composición K (T)	6,6	4,63	172,16	228,94	8,25	8,0
Referencia (R ₁)	8,93	4,31	172,58	222,36	15,57	2,0
Referencia (R ₂)	10,62	3,07	149,41	207,46	11,03	2,0

Como se ve de los datos anteriores, la composición de liberación modificada de la presente invención, administrada una vez al día es bio-equivalente, en términos de AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} con un valor T/R₁ de alrededor de

1,0 con el producto de liberación inmediata, comercialmente disponible, administrado dos veces al día y es mejor que el producto de liberación prolongada, comercialmente disponible, también administrado una vez al día, por tener una biodisponibilidad relativa, basada en AUC_{0-t} (T/R_2) de 115%. El valor de C_{24} de la composición de prueba fue comparable con el del producto de liberación inmediata, comercialmente disponible y mejor que el del producto de liberación prolongada, comercialmente disponible, por un factor de 1,5. La fluctuación de estado estable estimada o % de Flux, de valores para R_1 fue $33,42 \pm 9,21$, para R_2 fue $26,47 \pm 7,32$ y para la composición de prueba T, fue $13,75 \pm 5,43$.

Los ejemplos provistos anteriormente no significan que sean excluyentes. Muchas otras variaciones de la presente invención serán obvias para aquellos entrenados en el arte y se contempla que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, que libera dos o más cantidades de tacrolimus a la administración oral, CARACTERIZADA porque la primera cantidad de tacrolimus se libera en forma substancialmente inmediata seguida por un intervalo de tiempo durante el cual no se libera substancialmente ninguna cantidad de tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual se libera la segunda cantidad de tacrolimus y, en que la forma de dosificación comprende además, opcionalmente, una cantidad adicional de tacrolimus.

2.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la primera cantidad de tacrolimus está presente en la unidad de dosificación de liberación inmediata y la segunda cantidad de tacrolimus está presente en la unidad de dosificación de liberación retardada.

3.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 2, CARACTERIZADA porque la primera cantidad de tacrolimus está presente en una cantidad desde 10% hasta 70%, p/p, de la cantidad total de tacrolimus y la segunda cantidad de tacrolimus está presente en una cantidad desde 30% hasta 90%, p/p, de la cantidad total de tacrolimus.

4.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la primera cantidad de tacrolimus se libera en forma substancialmente inmediata dentro de 0-2 horas, seguida por un intervalo de tiempo de 1-10 horas, durante el cual no se libera

ninguna cantidad de tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual se libera una segunda cantidad de tacrolimus, en que esa segunda cantidad se libera inmediatamente dentro de 0-2 horas o sobre un período de 2-12 horas desde su tiempo de liberación.

5.- Una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus que comprende (i) una unidad de dosificación de liberación inmediata y (ii) una o más unidades de dosificación de liberación retardada, CARACTERIZADA porque cuando se prueba esa forma de dosificación en un aparato USP Tipo II, usando el método de cambio de pH, exhibe un perfil de disolución que substancialmente corresponde a: más del 20% del tacrolimus se libera en 0,5 horas; se libera 20-60% del tacrolimus después de 4 horas; y se libera no menos del 70% del tacrolimus después de 8 horas.

6.- Una forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus, CARACTERIZADA porque comprende dos o más unidades de dosificación, en que una o más unidades de dosificación son de liberación inmediata y la segunda unidad de dosificación es de liberación retardada, en que la unidad de dosificación de liberación inmediata comprende tacrolimus y, opcionalmente, uno o más excipientes y la unidad de dosificación de liberación retardada comprende tacrolimus, un material de liberación retardada y, opcionalmente, uno o más excipientes.

7.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque el material de liberación retardada se selecciona del grupo que consiste de materiales entéricos,

solubles en agua e insolubles en agua, como recubrimiento sobre la unidad de dosificación de liberación retardada.

8.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la unidad de dosificación de liberación inmediata es una dispersión sólida de tacrolimus en un vehículo soluble en agua, recubierto o adsorbido en un material inerte seleccionado de cuentas, semillas non-pareil, gránulos, pelets, partículas y tabletas de núcleo.

9.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 8, CARACTERIZADA porque el vehículo soluble en agua se selecciona del grupo que consiste de glicoles de polietileno, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon-caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, co-polímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, derivados de celulosa incluyendo hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, goma xantana y mezclas de los mismos, preferiblemente HPMC.

10.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 8, CARACTERIZADA porque la relación de pesos entre tacrolimus y el vehículo soluble en agua está en el rango desde 2:1 hasta 1:10.

11.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la unidad de



dosificación de liberación inmediata comprende uno o más tensioactivos hidrofílicos y uno o más aditivos lipofílicos.

12.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la unidad de dosificación de liberación retardada es una dispersión sólida de tacrolimus en un vehículo soluble en agua que recubre o está adsorbido sobre un material inerte seleccionado de cuentas, semillas non-pareil, gránulos, pelets, partículas y tabletas de núcleo que se recubre, además, con un material de recubrimiento entérico.

13.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación de liberación inmediata, la una o más unidades de dosificación de liberación retardadas o ambas están recubiertas con un material formador de película seleccionado del grupo de polímeros solubles en agua o insolubles en agua y polisacáridos naturales, semi sintéticos o sintéticos.

14.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el material entérico de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de polímeros celulósicos, polímeros y co-polímeros de ácido acrílico, polímeros y co-polímeros de vinilo y polímeros enzimáticamente degradables o sus mezclas, polímeros y co-polímeros basados en ácido maleico, derivados de polivinilo, zeína, laca, ésteres de celulosa, acetato-ftalatos de celulosa y etil celulosa.

15.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el material de recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste de poliacrilamidas, derivados de ftalato tal como ftalato ácido de carbohidratos incluyendo acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-isoftalato de celulosa, otros éster ftalato de celulosa, éster ftalatos de celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropiletil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), ftalato de etil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, acetato-ftalato ácido de polivinilo, acetato-ftalato de celulosa sódica, ftalato ácido de celulosa; ftalatos de otros compuestos incluyendo acetato-ftalato de polivinilo (PVAP); otros derivados de celulosa incluyendo acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS), carboximetil celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, alginatos, carbómeros, derivados de ácido poliacrílico tales como co-polímeros de ácido acrílico y éster acrílico, ácido polimetacrílico y sus ésteres, co-polímeros de ácido poliacrílico y ácido metacrílico, co-polímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L y Eudragit S), co-polímero de estireno-dibutil-ftalato de ácido maleico, co-polímeros de estireno y ácido maleico, laca, glicolato de almidón, poliacrilina, co-polímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico) y sus mezclas.

16.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el material soluble en agua e insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste de etil celulosa, acetato de celulosa, nitrato de celulosa y derivados de celulosa, se

JS

selecciona del grupo que consiste de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, poloxámeros, estearatos de polietileno, poli-s-caprolactona, polivinilpirrolidona, co-polímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo, polímeros polimetacrílicos y alcohol polivinílico, óxido de polietileno y sus mezclas.

17.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque el material de liberación retardada está en forma de una matriz y se selecciona del grupo que consiste de polímeros miscibles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros y co-polímeros basados en ácido acrílico y ácido metacrílico, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona y etil celulosa; aceites y materiales oleosos, gomas, hidrocarburos sustituidos o no- sustituidos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras.

18.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque los excipientes se seleccionan del grupo que consiste de rellenos, diluyentes, aglomerantes, lubricantes y solventes.

19.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque es una unidad en forma de dosificación sólida, oral, que comprende una o más unidades de dosificación de liberación inmediata y una o más unidades de dosificación de liberación retardada, en forma de gránulos, pelets, cuentas o mini-tabletas.

20.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 19, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación oral, sólida es una tableta, cápsula o saquito.

21.- El procedimiento para la preparación de la forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADO porque comprende los pasos de:

a. formular una primera cantidad de tacrolimus, opcionalmente con uno o más excipientes, para formar una unidad de dosificación de liberación inmediata;

b. formular una segunda cantidad de tacrolimus con un material de liberación retardada, para formar una unidad de dosificación de liberación retardada;

c. opcionalmente, formular una tercera cantidad de tacrolimus con un material de liberación retardada, para formar una segunda unidad de liberación retardada; y

d. incorporar juntas a todas las unidades de dosificación para preparar la forma de dosificación según la Reivindicación 1.

22.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque exhibe uno o más de: (a) un perfil de liberación *in vitro* en que 0-50% del total de la droga se libera en 2,0 horas; 20-60% de la droga se libera en 4 horas y no menos del 70% de la droga se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio de pH; y (b) un perfil de plasma *in vivo* en que la relación pico-a-mínimo después de una sola dosis de administración oral varía desde 6,5 a 1,5.

23.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque se administra oralmente, una vez al día, provee una relación AUC_{0-inf}/AUC_{0-inf} de un producto de liberación inmediata, administrado dos veces al día, que varía desde 0,9 a 3,0, preferiblemente 1,0 a 2,0.

24.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque provee una concentración en el plasma, a las 24 horas (C_{24}) substancialmente similar al (C_{24}) de un producto de liberación inmediata y 1,3 veces o más; 1,5 veces o más; 1,8 veces o más, que el de un producto de liberación prolongada.

25.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque exhibe uno o más de (a) un perfil de liberación *in vitro* en que 0-50% del total de la droga se libera en 2,0 horas; 20-60% de la droga se libera después de 4 horas y no menos de 70% del total de la droga se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio de pH; y (b) un perfil en el plasma *in vivo*, en que la fluctuación de estado constante (Flux) se reduce en 40-70% de un producto de liberación inmediata o producto de liberación prolongada.

26.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque el T_{max} de la primera unidad de dosificación varía desde 0,1 a 5 horas y el T_{max} de la segunda unidad de dosificación varía desde 3 a 10 horas.

27.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque comprende (a) entre 0,5% y 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) entre 1,0% y 40,0%, p/p, de tensioactivo hidrofílico; (c) entre 0,1 y 30,0%, p/p, de aditivo lipofílico; y (d) entre 1,0% y 30%, p/p, de material de liberación retardada, del peso total de la forma de dosificación.

28.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque comprende (a) entre 0,05% y 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) entre 0,01% y 50,0%, p/p, de un vehículo soluble en agua; y (c) entre 1,0% y 30%, p/p, de material de liberación retardada, del peso total de la forma de dosificación.

29.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque comprende (a) entre 0,05% y 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) entre 1,0% y 40,0%, p/p, de vitamina E TPGS; (c) entre 0,1% y 30,0% p/p de aditivo lipofílico seleccionado de monooleato de glicerol o monolaurato de glicol de propileno; (d) opcionalmente entre 0,01% y 10,0%, p/p, de hidroxipropilmetil celulosa; (e) entre 1,0% y 30%, p/p, de material de liberación retardada seleccionado de copolímero de ácido metacrílico o polímero de acrilato y (f) entre 1,0% y 90,0%, p/p, de otros excipientes.

30.- La forma de dosificación de liberación modificada de tacrolimus según la Reivindicación 6, CARACTERIZADA porque comprende (a) entre 0,05% y 50,0%, p/p, de tacrolimus; (b) entre 0,01% y 50,0%, p/p, de hidroxipropilmetil celulosa; (c) entre 0,01% y 20,0%, p/p, de un tensioactivo

seleccionado de lauril sulfato de sodio o sulfosuccinato de dioctilo sódico; (e) entre 1,0% y 30%, p/p, de material de liberación retardada seleccionado de copolímero de ácido metacrílico o polímero de acrilato; y (f) entre 1,0% y 30,0%, p/p, de otros excipientes del peso total de la forma de dosificación.

TITULO DE LA INVENCION**FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE TACROLIMUS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA****RESUMEN**

La presente invención provee una forma de dosificación de tacrolimus, de liberación modificada que libera dos o más cantidades de tacrolimus a la administración oral; la primera cantidad de tacrolimus se libera desde la unidad de dosificación de liberación inmediata en forma substancialmente inmediata dentro de 0-2 horas, seguida por un intervalo de tiempo desde 1-10 horas, durante el cual no se libera tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual se libera una segunda cantidad de tacrolimus, desde la unidad de dosificación de liberación retardada, tanto inmediatamente, es decir, dentro de 0,2 horas, como durante un período que varía de 2-12 horas desde su liberación inicial desde la unidad de dosificación de liberación retardada. La forma de dosificación puede comprender además una cantidad adicional de tacrolimus para proveer un pulso adicional de tacrolimus. Las formas de dosificación de tacrolimus exhiben biodisponibilidad mejorada y reducen el "flux" o fluctuación sobre composiciones existentes de tacrolimus. También se describe un procedimiento para preparar las formas de dosificación.

Perfil de Disolución de la Forma de Dosificación de Tacrolimus

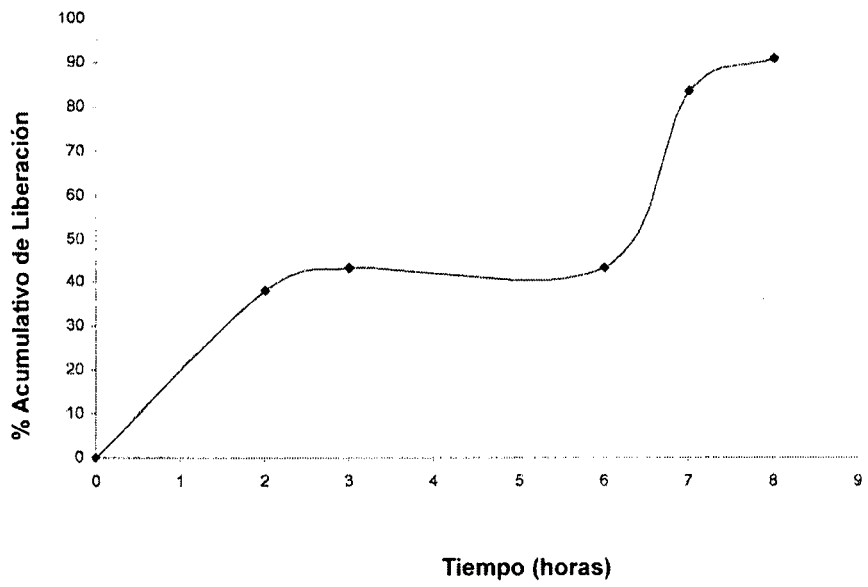


FIGURA 1

62

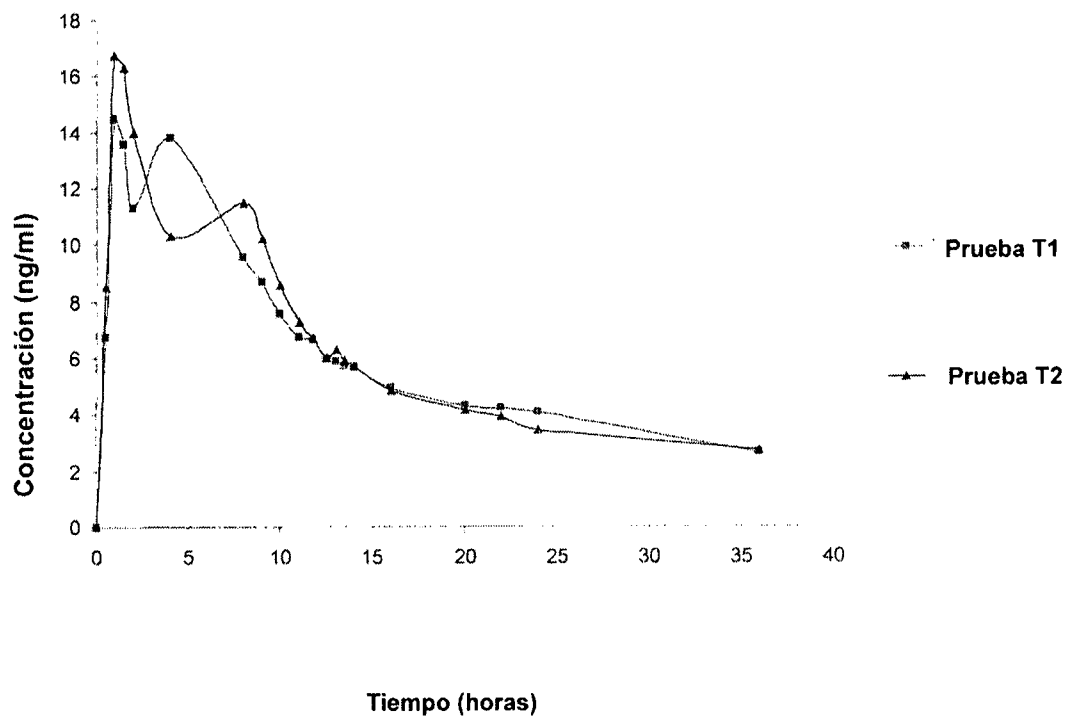


FIGURA 2

63

3/3

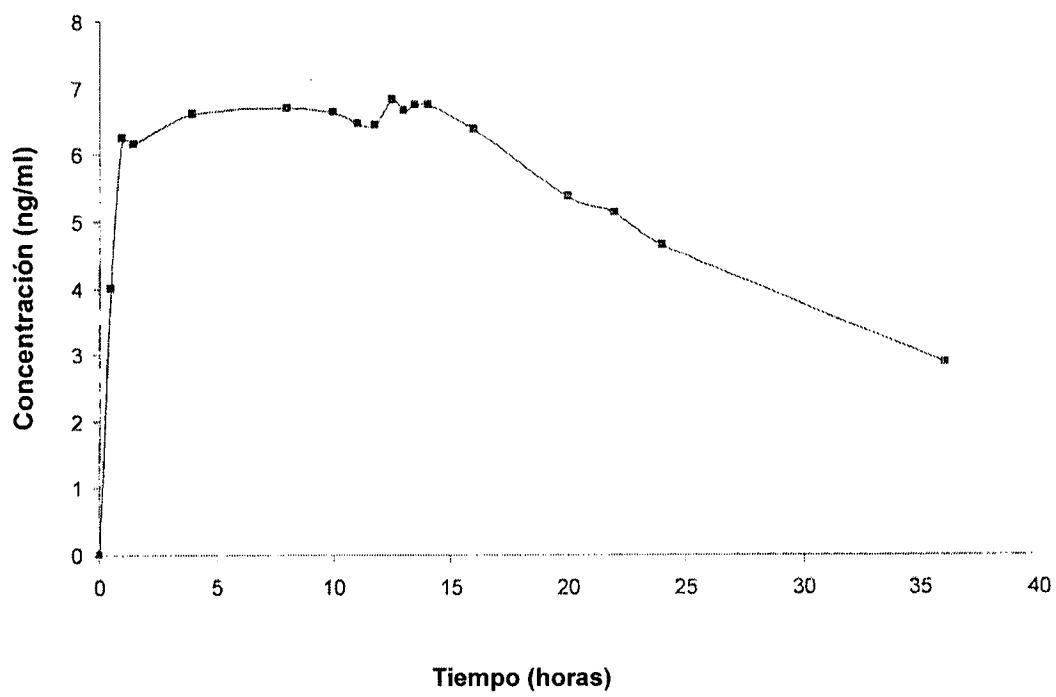


FIGURA 3

111541
64

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRDMRT_01	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IN2008/000179	International filing date (day/month/year) 25.03.2008	Priority date (day/month/year) 29.03.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/22			
Applicant Panacea Biotec Ltd			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2008-09-30		Date of completion of this report 28.08.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Hedegaard, Anette Telephone No. +49 89 2399-8644 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IN2008/000179

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-30 as published

Claims, Numbers

1-30 as published

Drawings, Sheets

1/2, 2/2 as published

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/IN2008/000179

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-7, 11,13-26</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-30</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IN2008/000179

Re Section V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: US 2006 159766 A1

D2: US 2005 181050 A1

D1 (see par. [0168]) discloses modified release dosage forms of tacrolimus comprising an immediate release component giving rise to a first peak in the plasma profile and a modified release component giving rise to a second peak in the plasma profile.

D2 (see par. [0075]) discloses pulsatile release compositions comprising an immediate release dose and a delayed release dose. In par. [0035] tacrolimus is mentioned as an example of a drug.

2. The subject-matter of independent claims 1, 5, 6 and 21 is not novel (Art. 33(2) PCT) over D1 (see above under item 1).
3. Having regard to the disclosures of D1 and D2, dependent claims 2-4, 7-20 and 22-30 do not appear to contain new and/or inventive features and are only allowable when related to an independent claim which fulfils the requirements of the PCT.

With respect to inventive step (Art. 33(3) PCT) it is pointed out that dosage forms of drugs such as tacrolimus wherein drug doses are released at spaced apart intervals of time by formulating an immediate release component and a delayed release component are known from D1 and D2. Furthermore, D1 disclose the use of surface stabilizers as well as modified release coatings and modified release matrix materials. Hence, it appears that the subject-matter of the present application does not involve an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IN2008/000179

Re Section VIII

Certain observations on the international application

1. Claims 1, 4, 5 and 22-26 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved (a certain release profile), which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.
2. The word "about", particularly when applied to a range, detracts from the general clarity and should be deleted in the claims (Art. 6 PCT).

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del tratado de Cooperación para Patentes)
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Expediente del Solicitante o Apoderado GRDMRT_01		PARA PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase Forma PCT/IPEA/416
No. Solicitud Internacional PCT/IN2008/000179	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 25.03.2008	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 29.03.2007
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC INV. A61K 9/22		
Solicitante Panacea Biotec Ltd		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, incluyendo esta portada

3. Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden:

a. ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de ___ hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

☒	Casilla No. I	Base del Informe
☐	Casilla No. II	Prioridad
☐	Casilla No. III	Sin elaboración de una opinión sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de uniformidad de la invención
☐	Casilla No. V	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados
☐	Casilla No. VII	Ciertas deficiencias de la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 2008-09-30	Fecha de la preparación de este informe 28.08.2009
Nombre y dirección postal de la autoridad examinadora del reporte preliminar internacional: EUROPEAN PATENT OFFICE D-80298 Munich Tel. : +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Hedegaard, Anette Sello Oficina de Patentes Europea Teléfono No. +49 89 2399 - 8644

70

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/IN2008/000179

Casilla No. I Bases para este informe.

1. Respecto al idioma, la base para el examen preliminar fue:

- ☒ Solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada originalmente
- ☐ Traducción de la solicitud internacional, traducida del idioma original a , siendo este idioma de traducción proporcionado para los propósitos de
- ☐ La búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
- ☐ Publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
- ☐ Examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este reporte es basado en (*hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe*):

Especificación, Páginas
1-30 tal como fueron publicadas

Reivindicaciones, Números
1-30 tal como fueron publicadas

Dibujos, Hojas:
1/2 - 2/2 tal como fueron publicadas

☐ Un listado de una secuencia y/o cualquier tabla relacionada – Ver Casilla Suplementaria relacionada con el Listado de la Secuencia.

3. ☐ Las correcciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe, y enumeradas debajo no se hubieran hecho, ya que se consideran como que van más allá de la divulgación, según se indica en la casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):

5. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

6. ☐ Informe suplementario internacional de búsqueda de la(s) Autoridad(es) ha sido recibido y tenido en cuenta para preparar el informe (Regla 45bis.8(b) y (c))

21

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/IN2008/000179

Casilla No. V Declaración razonable de acuerdo a el Artículo 35(2) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones apoyando esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-7, 11,13-26

Nivel Inventivo (NI)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-30

Aplicabilidad Industrial (AI)

Si: Reivindicaciones 1-30

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja anexa

Casilla No. VIII Se hacen algunas observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, especificación, y los dibujos en cuanto a si las reivindicaciones están sustentadas por la descripción:

Ver hoja anexa

72

Re Sección V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) con relación a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 2006 159766 A1

D2: US 2005 181050 A1

D1 (ver par. [0168]) revela formas de liberación de dosis modificadas de tacrolimus que comprenden un componente de liberación inmediata dando lugar a un primer pico en el perfil de plasma y un componente de liberación modificada dando lugar a un segundo pico en el perfil de plasma.

D2(ver par. [0075]) revela composiciones de liberación por pulsos que comprenden una dosis de liberación inmediata y una dosis de liberación retrasada. En par. [0035] tacrolimus es mencionado como un ejemplo de una droga.

2. La materia de las reivindicaciones independientes 1, 5, 6 y 21 no es nueva (Art. 33(2) PCT) sobre D1 (ver arriba bajo punto 1)
3. En relación a lo revelado en D1 y D2, las reivindicaciones dependientes 2-4, 7-20 y 22-30 no parecen contener características nuevas y/o inventivas y son solo permitidas cuando se relacionan a una reivindicación independiente que cumple los requisitos del PCT.

Respecto al nivel inventivo (Art. 33(3) PCT) se resalta que las formas de dosis de drogas tales como tacrolimus en donde las dosis de droga son liberadas en intervalos de tiempo separados mediante formular un componente de liberación inmediata y un componente de liberación retardada son conocidos de D1 y D2. Además, D1 revela el uso de estabilizantes de superficie también como recubrimientos de liberación modificada y materiales matriz de liberación modificada. Por lo tanto, parece que la materia de la presente solicitud no involucra un paso inventivo.

73

Re Sección VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

1. Las reivindicaciones 1, 4, 5 y 22-26 no cumplen con los requisitos del Artículo 6 PCT en que la materia para la que se busca protección no está claramente definida. Las reivindicaciones tratan de definir la materia en términos del resultado a alcanzar (cierto perfil de liberación), el cual equivale a una declaración del problema subyacente, sin proporcionar las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado.
2. La palabra "al rededor", particularmente cuando es aplicada a un rango, quita valor de la claridad en general y debería ser eliminada de las reivindicaciones (Art. 6 PCT)

74

PCT/IN2008/000179

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application No. PCT/

PANACEA BIOTEC LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(ii) PANACEA BIOTEC LIMITED is entitled as employer of the inventors SINGH, Amarjit; SINGH, Sarabjit, PUTHLI, Shivanand and JAIN, Rajesh.

(iv) an assignment from SINGH, Amarjit, SINGH, Sarabjit and PUTHLI, Shivanand to PANACEA BIOTEC LIMITED, by an IP Assignment agreement dated 10 June 2006 AND from JAIN, Rajesh to PANACEA BIOTEC LIMITED, by an IP Assignment agreement dated 02 April 2007, having effect from the date of creation of the invention.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Handwritten mark resembling a stylized 'J' or 'S'.

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this international application [No. PCT/.....],

SINGH, Amarjit, SINGH, Sarabjit, PUTHLI, Shivanand and JAIN, Rajesh, are entitled to claim priority of earlier application No. 583/MUM/2007 by virtue of the following:

(i) the applicant is the inventor of the subject matter for which protection was sought by way of the earlier application.

PANACEA BIOTEC LIMITED, is entitled to claim priority of earlier application No. 583/MUM/2007 by virtue of the following:

(ii) PANACEA BIOTEC LIMITED, is entitled as employer of the inventors : SINGH Amarjit, SINGH Sarabjit, PUTHLI Shivanand and JAIN, Rajesh.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

Box No. VIII (iv)

DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))

for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/ (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: . Application No. 583/MUM/2007 dated March 29, 2007 filed in India.

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: SINGH, Amarjit

Residence: Mumbai India

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 201, Samarpan Complex, New Link Road, Chakala, Andheri (E), Mumbai - 400099,

Maharashtra, INDIA

Citizenship: Indian

Inventor's Signature:

Date: 25.03.2008

(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: SINGH, Sarabjit

Residence: Mumbai India

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 201, Samarpan Complex, New Link Road, Chakala, Andheri (E), Mumbai - 400099,

Maharashtra, INDIA

Citizenship: Indian

Inventor's Signature:

Date: 25.03.2008

(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

77

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: .PUTHLI, Shivanand

Residence: Mumbai, India
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 201, Samarpan Complex, New Link Road, Chakala, Andheri (E),
Mumbai - 400099, Maharashtra, INDIA

Citizenship: Indian

Inventor's Signature: S-P. Puthli Date: 25.03.2008
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .JAIN, Rajesh

Residence: New Delhi, India
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: B-1 Extn. A/27, Mohan Co-operative, Industrial Estate, Mathura Road
New Delhi, INDIA 110044

Citizenship: Indian

Inventor's Signature: Rajesh Jain Date: 25.03.2008
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

28

No.03/2008

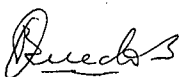
CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

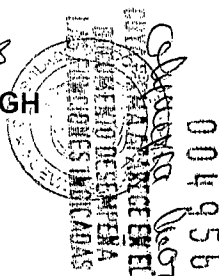
LA SUSCRITA, ENCARGADA DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

QUE EL SEÑOR G. HARSHAPPAN, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA
FIRMA DEL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC,
FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIÓ EN LA FECHA LAS
FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN
ESTE CONSULADO; QUE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC, ESTA
CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU
OBJETO CONFORME A LAS MISMAS (SEGÚN DECLARACION NOTARIADA
ADJUNTA AL DOCUMENTO) DOMICILIADA EN NUEVA DELHI, INDIA; QUE
EL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA ARRIBA MENCIONADA, ESTA
FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS ONCE DIAS (11) DEL MES DE
ENERO DE DOS MIL OCHO (2008).


OLYMPIA LEON DE SINGH
E.F.C.



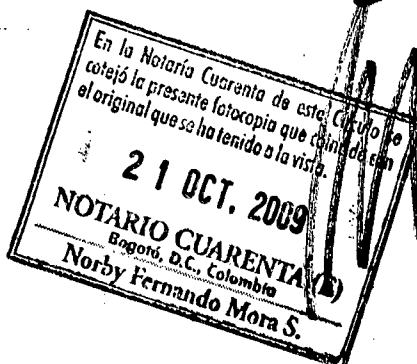
MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$110.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)

2008 JAN 28 P 12:15
EFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

3, Palam Marg, First Floor, Vasant Vihar, New Delhi-110057 INDIA
Tel.: 91-11-51-66-21-03, 51-66-21-05 Fax: 91-11-51-66-21-04, 51-66-21-08
e-mail: emcolin@bol.net.in



PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), Panacea Biotec Ltd.

I (We), Panacea Biotec Ltd.

domiciliado(s) en, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 - INDIA

domiciled in, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 - INDIA

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, marcas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs, and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas; declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) abogados en Bogotá, Colombia, con facultades para recibir, en su nombre, notificaciones y para designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de de

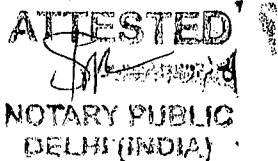
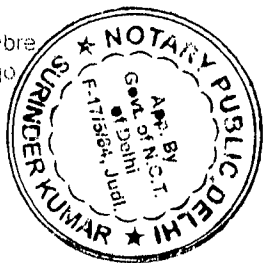
this 20th day of Dec 2007

En

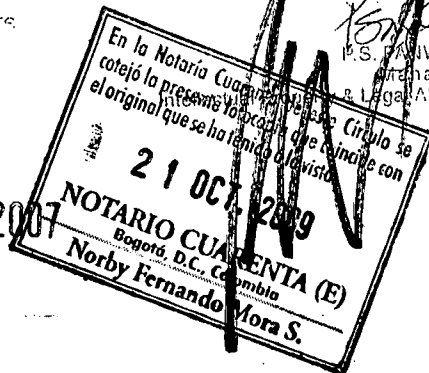
Nombre
Cargo

Signature

Name
Title



22 DEC 2007



80

Hay de de personalmente compareció ante mí,

On this day of of personally appeared before me, P. S. Panwar

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the **Manager, INTELLECTUAL PROPERTY AND LEGAL AFFAIRS,**

de, Panacea Biotec Ltd.

of, Panacea Biotec Ltd. **B-1 Extra, G-8, M.C.I.E., MATHURA ROAD, NEW DELHI-110044, INDIA**

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por el al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

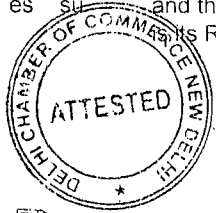
El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad. The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Estado de con fecha



State of **DELHI**
under date of **22.12.2007**

y que quien confiere el presente poder es su representante and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

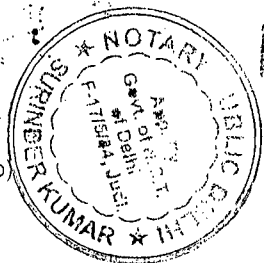
(JASPREM SINGH)
Asstt. Secretary
Delhi Chamber of Commerce
New Delhi

Hay de de , compareció(eron) ante mí

On this day of of personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



Notario Público (sello)

ATTESTED

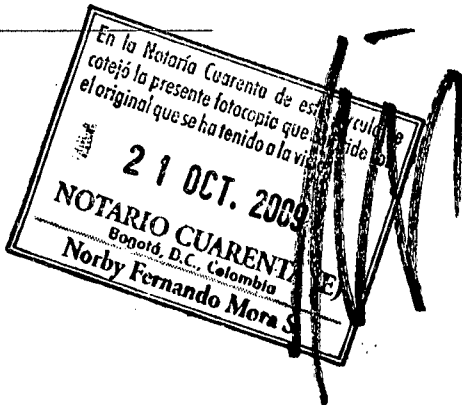
24 DEC 2007

**NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)**

Public (Seal)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE THE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.



PAGADO IMPUESTO DE TIERRAS US\$ 10'
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15 "

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 65/08

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor G. Harshappan.....
que autoriza el presente documento, ejercía
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Ministro de Relaciones Exteriores
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



Buenos
OLYMPIA LEÓN DE SINGH
Consulado de Colombia

004957
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTARIO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Ministerio de
Relaciones
Exteriores

En la Notaría Cuarenta de este Circuito se
cotejó la presente fotocopia que concuerda con
el original que se ha tenido a la vista.
21 OCT. 2009
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

2008 JAN 28 P 12:15
EFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
Date: 2008 JAN 28 P 12:15
The Signature of Asstt. Secretary /
Deputy Secretary / Secretary of Chamber
of Commerce attested.

(जी. हर्षपन / G. HARSHAPPAN)
असुराग अधिकारी (ओ.आई.)
Section Officer (O.I.)
सी.पी.डी. विभाग / CPV Division
विदेश विभाग, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs, New Delhi





No. 09-120988- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 17:14:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 27-10-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
PANACEA BIOTEC LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 120988
	Solicitud internacional	PCT/IN2008/000179
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2009
	Trámite	11.
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	9262
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 3 NOV. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall

DIVISIÒN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÒN EXPEDIENTE No. 09-120988

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÒN
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No. 612 DE
FECHA 29 DE ENERO DE 2010 EL TÈRMINO HÀBIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 03 DE MAYO DE 2010.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESETARON OPOSICIONES POR PATE DE TERCEROS.

SI X -

NO --