

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

10-41742

54. TITULO: MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE DESORDENES
GASTROINTESTINALES INDEPENDIENTES DE LA
INGESTA DE ALIMENTO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A01N 63/00

71. SOLICITANTE: TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH
AMERICA

DOMICILIO: One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

12 ABR. 2010

Paco, C
12-05-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041742- -00000-0000

Fecha: 2010-04-12 14:30:23

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 123

adicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICALS
NORTH AMERICA (Folios 127 y 130)
Dirección: One Takeda Parkway
Deerfield, IL 60015
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Deerfield, IL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2008/079520

Fecha

10/10/2008

Publicación Internacional No.

WO 2009/049160 A1

Fecha

16/04/2009

⑥

Título (54)

METODOS DE TRATAMIENTO DE DESORDENES GASTROINTESTINALES
INDEPENDIENTES DE LA INGESTA DE ALIMENTO

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01N 63/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

12/10/2007

60/998,754

US

10/10/2008

12/249,258

⑨

Comprobante de pago No.

10-25,862 y 10-25,882

Fecha

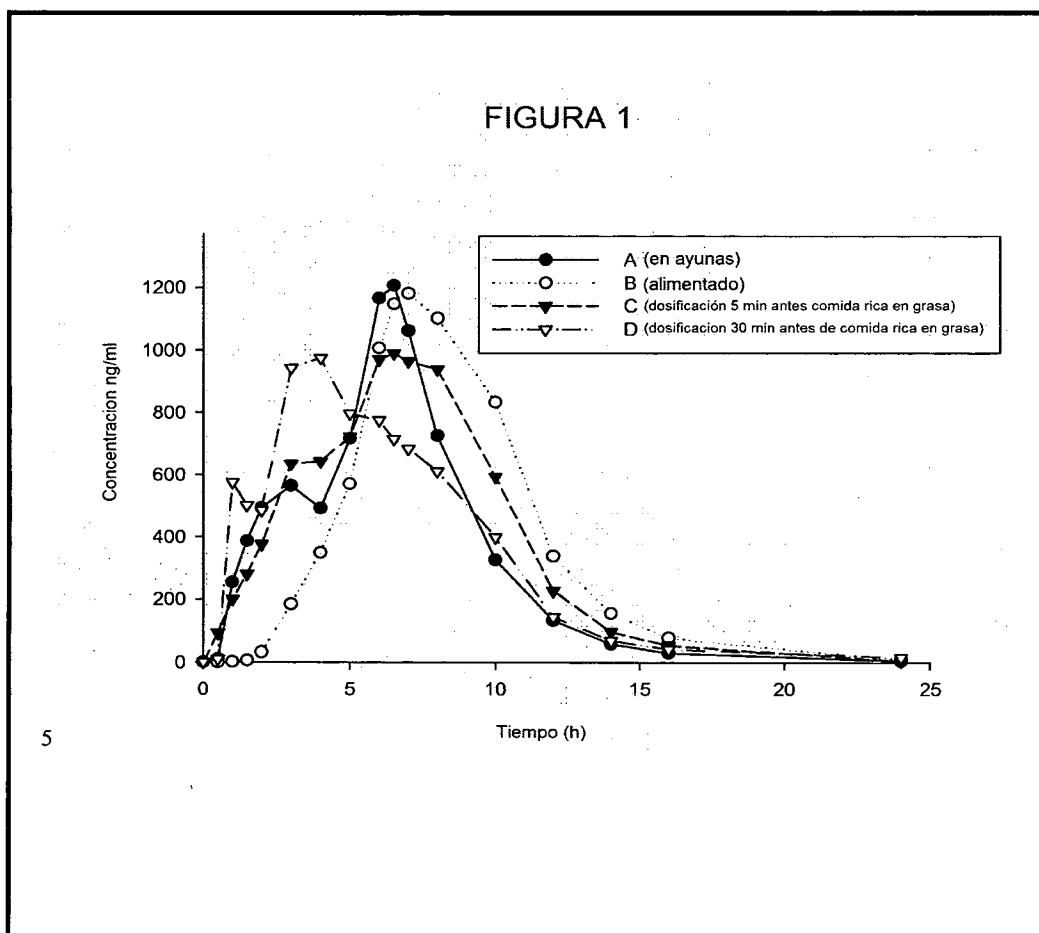
Abril 7 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ 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 del 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: Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

12 ABR. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **RONALD L. LEE**
1097 E. Deer Trail
Round Lake Beach, IL 60073
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. **MAJID VAKILY** — Folio 129 y 131)
180 W. Hampshire Drive
Gurnee, IL 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. **DARCY MULFORD**
34414 N. Tangueray Drive
Grayslake, IL 60030
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. **JING-TAO WU**
1067 Wrens Gate
Mundelein, IL 60060
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. **STUART ATKINSON**
1085 Cahill Lane
Lake Forest, IL 60045
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 25,862
 FECHA : ABRIL 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041742- -00000-0000

Fecha: 2010-04-12 14:30:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325579050	07/04/2010	11,062,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,882
FECHA : ABRIL 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041742- -00000-0000

Fecha: 2010-04-12 14:30:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325578050	07/04/2010	11,062,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	209,000.00
	TOTAL :	\$ 209,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO 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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/049160 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 63/00 (2006.01)

(74) Agents: ZINKL, Gregory, M. et al.; Dykema Gossett PLLC, 10 South Wacker Drive, Suite 2300, Chicago, IL 60606 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/079520

(22) International Filing Date: 10 October 2008 (10.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/998,754 12 October 2007 (12.10.2007) US
12/249,258 10 October 2008 (10.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA** [US/US]; One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEE, Ronald, L.** [—/US]; 1097 E. Deer Trail, Round Lake Beach, IL 60073 (US). **VAKILY, Majid** [—/US]; 180 W. Hampshire Drive, Gurnee, IL 60031 (US). **MULFORD, Darcy** [—/US]; 34414 N. Tanageray Drive, Grayslake, IL 60030 (US). **WU, Jing-tao** [—/US]; 1067 Wrens Gate, Mundelein, IL 60060 (US). **ATKINSON, Stuart** [—/US]; 1085 Cahill Lane, Lake Forest, IL 60045 (US).

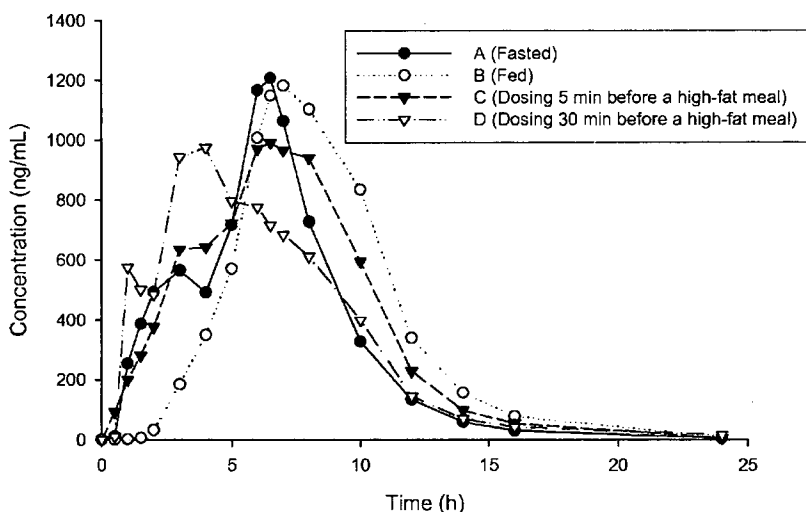
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, ST, 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).

Published:
— with international search report

(54) Title: METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL DISORDERS INDEPENDENT OF THE INTAKE OF FOOD

FIGURE 1



(57) Abstract: The present invention relates to a method of treating a gastrointestinal disorder by administering to a patient in need of treatment thereof a pharmaceutical composition, wherein said pharmaceutical composition can be administered to the patient independent of the intake of food.

METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL DISORDERS INDEPENDENT OF THE INTAKE OF FOOD

Related Application Information

This application claims priority to U.S. Application No. 60/998,754 filed on October 12, 2007, and to U.S. Application No. 12/249,258, filed October 10, 2008, the contents of which are herein incorporated by reference.

Field of the Invention

The present invention relates to a method of treating a gastrointestinal disorder by administering to a patient in need of treatment thereof a pharmaceutical composition, wherein said pharmaceutical composition can be administered to the patient independent of the intake of food. Specifically, the pharmaceutical composition used in said method comprises at least two solid particles each of which contain at least one proton pump inhibitor.

Background of the Invention

The stomach is an organ of digestion. It has a saclike shape and is located between the esophagus and the intestines. Almost every animal has a stomach.

The human stomach is a muscular, elastic, pear-shaped bag, lying crosswise in the abdominal cavity beneath the diaphragm. It changes size and shape according to its position within the body and the amount of food inside. The wall of the stomach is lined with millions of gastric glands, which together secrete 400–800 ml of gastric juice at each meal. Three kinds of cells are found in the gastric glands. These cells are parietal cells, “chief” cells and mucus-secreting cells. Parietal cells contain an enzyme known as H^+/K^+ adenosine triphosphatase. H^+/K^+ adenosine triphosphatase is also referred to as an “acid pump” or “proton pump”. This transmembrane protein secretes H^+ ions (protons) by active transport, using the energy of ATP. The concentration of H^+ in the gastric juice can be as high as 0.15 M, giving gastric juice a pH less than 1.

Proton pump inhibitors (or “PPIs”) are a class of pharmaceutical compounds that inhibit gastric acid secretions by inhibiting H^+/K^+ adenosine triphosphatase. It is known in the art that proton pumps can exist in either an active state or a dormant state. PPIs

only bind to the active proton pumps. PPIs are metabolized in the parietal cells to active sulfenamide metabolites that inactivate the sulfhydryl group of the proton pump, thereby reducing the hydrogen ion secretion (Langtry and Wilde, "An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders," *Drugs*, 54(3): 473-500 (1997)).

PPIs are frequently prescribed for short-term treatment of active duodenal ulcers, gastric ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD), severe erosive esophagitis, poorly responsive systematic GERD, and pathological hypersecretory conditions such as Zollinger Ellison syndrome. These conditions are caused by an imbalance between acid and pepsin production (aggressive factors), and mucous, bicarbonate and prostaglandin production (defensive factors). The above listed conditions can arise in healthy or critically ill patients, and may be accompanied by significant gastrointestinal bleeding.

Lansoprazole, a PPI, sold commercially under the brand name PREVACID®, is a substituted benzimidazole, 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl] methyl] sulfinyl] benzimidazole. Lansoprazole is a racemic compound, containing a R-enantiomer and a S-enantiomer. The R-enantiomer of lansoprazole, also known as dexlansoprazole, is also a PPI (See, WO 2004/035020).

PPIs are dosed to patients in need of treatment thereof in conjunction with the intake or consumption of food or a meal. For example, the labeling for PREVACID® (lansoprazole) states that PREVACID® "should be taken before eating" and the labeling for NEXIUM® (esomeprazole magnesium), also a PPI, states that "NEXIUM® should be taken at least one hour before meals." Therefore, patients are unable to take PPIs whenever it is convenient for them to do so, but instead must remember to take their medication with the intake or consumption of food or at least one hour before the intake or consumption of food. In order to improve patient compliance, there is a need in the art for pharmaceutical compositions containing PPIs, such as dexlansoprazole, that can be dosed to a patient independently of the intake or consumption of food.

Summary of the Invention

In one embodiment, the present invention relates to a method of treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof. The method comprises the steps of:

administering to said patient a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount a proton pump inhibitor, wherein said pharmaceutical composition is capable of being administered to a patient independent of the intake of food.

In another embodiment, the present invention relates to a method of treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof. The method comprises the steps of:

administering to said patient a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of:

(a) a first solid particle, wherein said first solid particle comprises an active agent and a first enteric coating, wherein the first enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 5.0 to about 5.5; and

(b) a second solid particle, wherein said second solid particle comprises an active agent and a second enteric coating, wherein the second enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 6.2 to about 6.8;

wherein the first solid particle comprises from about 15% to about 50% by weight of the pharmaceutical composition and the second solid particle comprises from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical composition; and

further wherein said pharmaceutical composition is capable of being administered to a patient independent of the intake of food.

In the above method, the first solid particle can be a granule. Additionally, the second solid particle can be a granule. Preferably, both the first and second solid particles are each granules. Preferably, the pharmaceutical composition is a tablet or capsule.

The active agent in the first solid particle can be dexlansoprazole. The active agent in the second solid particle can be dexlansoprazole. Preferably, the active agent in the first solid particle and the second solid particle is dexlansoprazole.

Preferably, the first enteric coating has a pH of about 5.5 and comprises a methacrylic acid copolymer dispersion. Preferably, the second enteric coating has a pH of about 6.75 and comprises a mixture of a methacrylic copolymer Type B and a methacrylic copolymer Type A in a ratio of 3:1.

Optionally, the first solid particle comprises a protective layer between the active agent and the first enteric coating. Optionally, the second solid particle comprises a protective layer between the active agent and the second enteric coating. If present, the protective layer can be made from a saccharide, a saccharide starch or any combinations thereof.

In the above method, the first solid particle comprises about 25% of the pharmaceutical composition and the second solid particle comprises about 75% of the pharmaceutical composition.

The gastrointestinal conditions that can be treated pursuant to the above method include, but are not limited to, heartburn, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, a peptic ulcer, a stress ulcer, a bleeding peptic ulcer, a duodenal ulcer, infectious enteritis, colitis, diverticulitis, gastric hyperacidity, dyspepsia, gastroparesis, Zollinger-Ellison syndrome, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* associated disease, short-bowel syndrome, hypersecretory states associated with systemic mastocytosis or basophilic leukemia or hyperhistaminemia or combinations of any of the above disorders.

In a second embodiment, the present invention relates to a method of treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof. The method comprising the steps of:

administering to said patient a capsule comprising a therapeutically effective amount of:

(a) a first granule, wherein said first granule comprises dextansoprazole and a first enteric coating, wherein the first enteric coating releases the dextansoprazole from the granule at a pH of about 5.5; and

(b) a second granule, wherein said second granule comprises dextansoprazole and a second enteric coating, wherein the second enteric coating releases the dextansoprazole from the solid particle at a pH of about 6.75;

wherein the first granule comprises about 25% of the capsule and the second granule comprises from about 75% of the capsule; and

further wherein said capsule is capable of being administered to a patient independent of the intake of food.

In the above method, first enteric coating comprises a methacrylic acid copolymer dispersion and the second enteric coating comprises a mixture of a methacrylic copolymer Type B and a methacrylic copolymer Type A in a ratio of 3:1. Additionally, in the above method, the first granule can further comprise a protective layer between the dexlansoprazole and the first enteric coating and the second granule can further comprise a protective layer between the dexlansoprazole and the second enteric coating. The protective layer contained in each of these granules can be made of a saccharide, a saccharide starch or any combinations thereof.

The gastrointestinal conditions that can be treated pursuant to the above method include, but are not limited to, heartburn, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, a peptic ulcer, a stress ulcer, a bleeding peptic ulcer, a duodenal ulcer, infectious enteritis, colitis, diverticulitis, gastric hyperacidity, dyspepsia, gastroparesis, Zollinger-Ellison syndrome, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* associated disease, short-bowel syndrome, hypersecretory states associated with systemic mastocytosis or basophilic leukemia or hyperhistaminemia or combinations of any of the above disorders.

Brief Description of the Figures

Figure 1 shows the mean plasma TAK-390 MR concentration vs time profiles for each of Regimens A-D as described in Example 2.

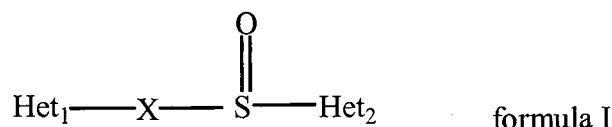
Figure 2 illustrates that the intragastric pH results described in Example 2 suggest that the changes in TAK-390 pharmacokinetics under different fasting/fed conditions did not have a relevant effect on the pharmacodynamics of TAK-390MR.

Detailed Description of the InventionDefinitions

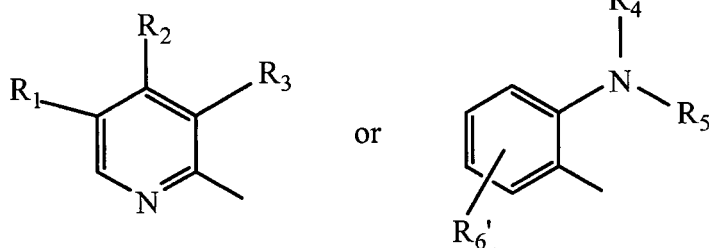
As used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural references unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "an active agent" includes a single active agent as well two or more different active agents in combination.

In describing and claiming the present invention, the following terminology will be used in accordance with the definitions set out below.

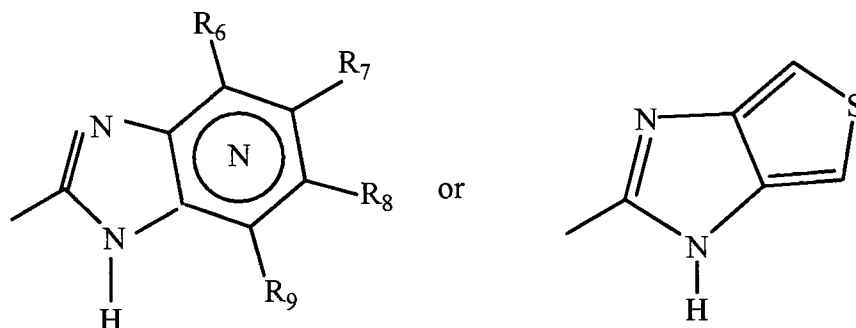
The terms "active agent," "active ingredient," and "drug" are used interchangeably herein to refer to compounds of the general formula I (below), an alkaline salt thereof, a metabolite thereof or a prodrug thereof, one of the single enantiomers thereof, an alkaline salt thereof (such as, for example, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ or K^+ salts), a metabolite thereof or a prodrug thereof or a single enantiomer of the compounds of the general formula I, an alkaline salt of a single enantiomer of compounds of the general formula I, a metabolite of a single enantiomer of compounds of general formula I or a prodrug of a single enantiomer of compounds of general formula I:



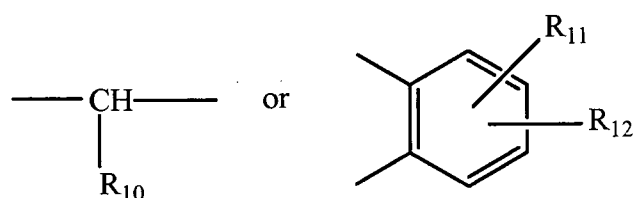
wherein Het₁ is



Het₂ is



X is



wherein

N in the benzimidazole moiety means that one of the ring carbon atoms substituted by R_6 - R_9 optionally may be exchanged for a nitrogen atom without any substituents;

R_1 , R_2 and R_3 are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy optionally substituted by fluorine, alkylthio, alkoxyalkoxy, dialkylamino, piperidino, morpholino, halogen, phenyl and phenylalkoxy;

R_4 and R_5 are the same or different and selected from hydrogen, alkyl and arylalkyl;

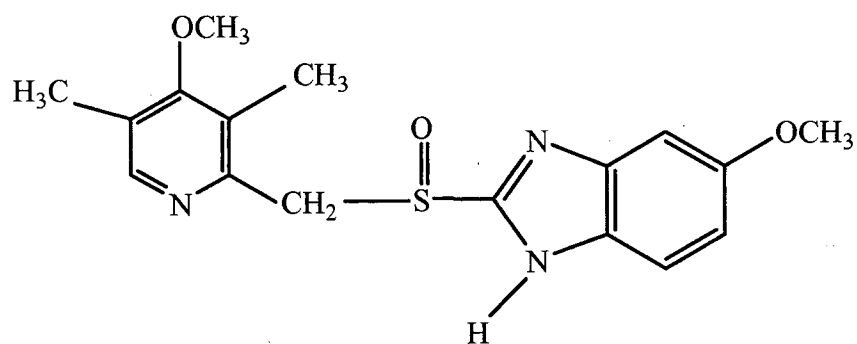
R_6' is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, alkyl or alkoxy;

R_6 - R_9 are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, haloalkoxy, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, oxazolinyl, trifluoroalkyl, a heterocyclic ring that may be further substituted or adjacent groups R_6 - R_9 form ring structures which may be further substituted;

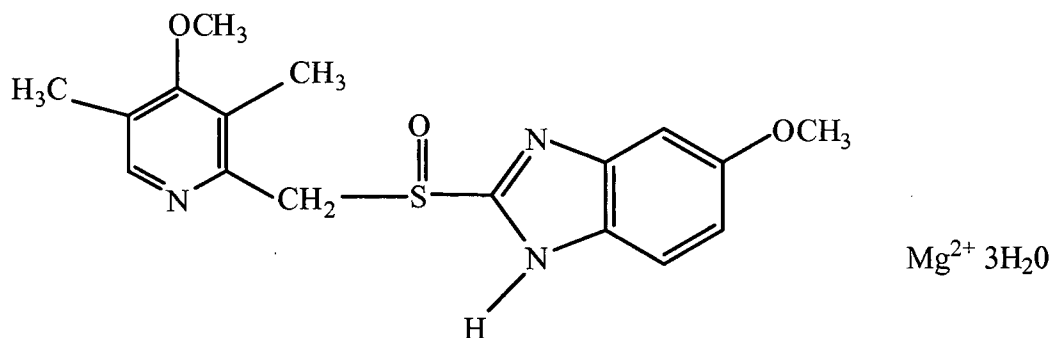
R_{10} is hydrogen; and

R_{11} and R_{12} are the same or different and selected from hydrogen, halogen or alkyl.

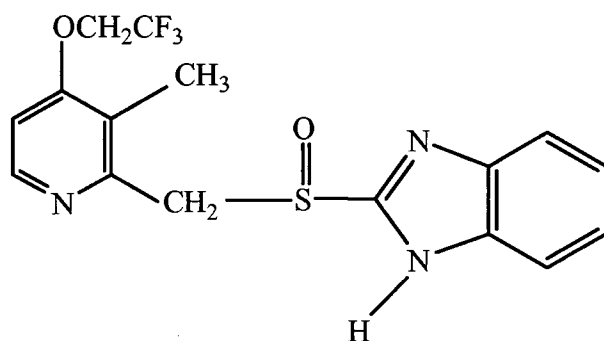
Preferred compounds according to formula I are:



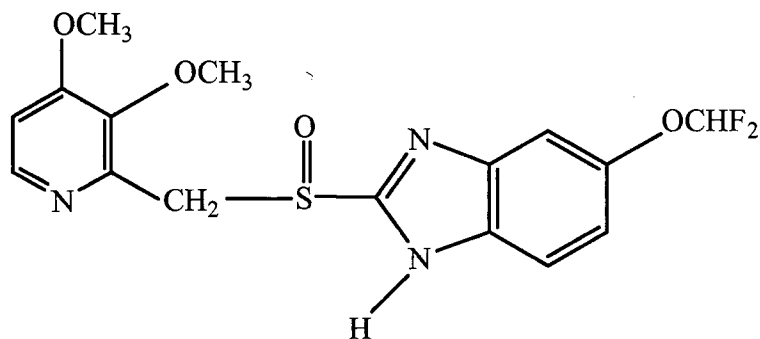
(Omeprazole),



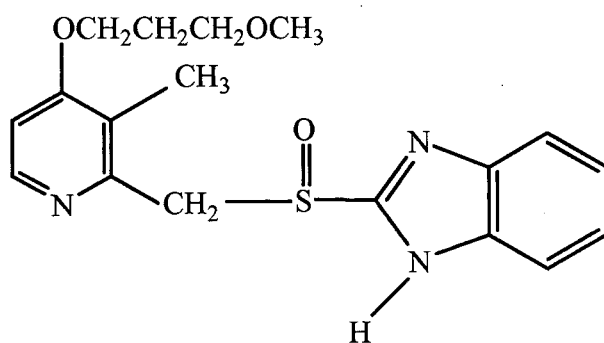
(Esomeprazole magnesium),



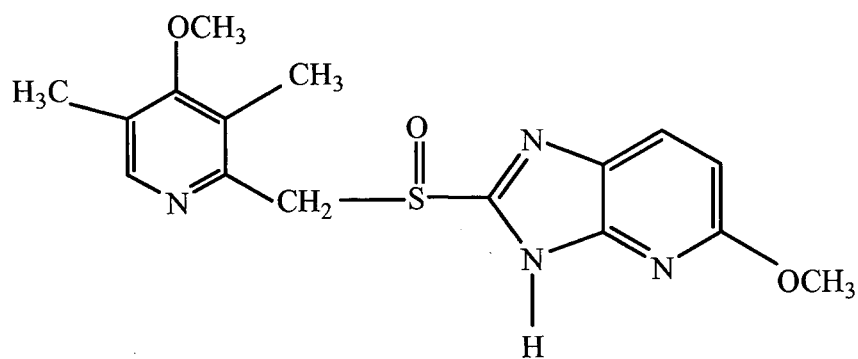
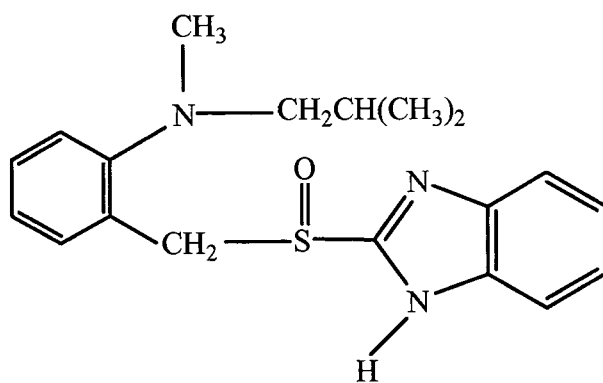
(Lansoprazole, including its R-enantiomer, known as Dexlansoprazole),



(Pantoprazole),

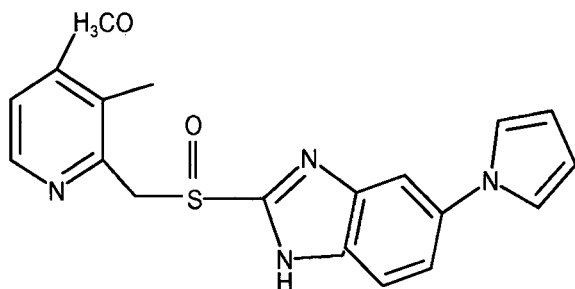


(Rabeprazole),



(Tenatoprazole),

and



(Ilaprazole)

The most preferred compound of formula I is dextlansoprazole, the R-enantiomer of lansoprazole.

The terms “administer”, “administering”, “administered” or “administration” refer to any manner of providing a drug to a subject or patient. Routes of administration can be accomplished through any means known by those skilled in the art. Such means include, but are not limited to, oral, buccal, intravenous, subcutaneous, intramuscular, by inhalation and the like.

As used herein, the term “bioavailability” refers to the rate, extent, and duration with which an active ingredient or drug enters and remains in the general circulation, thereby permitting access to the site of action. Higher bioavailability may be achieved, for example, by increasing the active ingredient or drug's duration of action. Methods to determine the bioavailability of active ingredients or drugs are well known to those of ordinary skill in the art.

As used herein, the term “chronic cough” refers to a cough that last for a period of at least one (1) week, preferably at least two (2) weeks and most preferably at least three (3) weeks. Methods of treating chronic cough using PPIs are disclosed in Chung, *Clin. Exp. Allergy*, 35:245-246 (2005).

The term “dosage form” refers to any solid object, semi-solid, or liquid pharmaceutical composition designed to contain a specific pre-determined amount (i.e. dose) of a certain active ingredient. Suitable dosage forms may be pharmaceutical drug delivery systems, including those for oral administration, buccal administration, rectal administration, topical or mucosal delivery or subcutaneous implants, or other implanted drug delivery systems and the like. Preferably, the dosage form of the pharmaceutical

composition of the present invention is considered to be solid; however, they may contain liquid or semi-solid components.

By an "effective amount" or a "therapeutically effective amount" of a dosage form is meant a nontoxic but sufficient amount of the active ingredient to provide the desired effect. The amount of active ingredient that is "effective" will vary from subject to subject, depending on the age and general condition of the individual, the particular active ingredient or active ingredient, and the like. Thus, it is not always possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate "effective amount" in any individual case may be determined by one of ordinary skill in the art using routine experimentation.

As used herein, the term "gastrointestinal disorder" refers to any disease or disorder of the upper and lower gastrointestinal tract of a patient including, for example, heartburn, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, peptic ulcers, stress ulcers, bleeding peptic ulcers, duodenal ulcers, infectious enteritis, colitis, diverticulitis, gastric hyperacidity, dyspepsia, gastroparesis, Zollinger-Ellison syndrome, gastroesophageal reflux disease ("GERD") (i.e., acid reflux), including, but not limited to, symptomatic GERD and asymptomatic GERD, *Helicobacter pylori* associated-diseases, hypersecretory states associated with systemic mastocytosis or basophilic leukemia and hyperhistaminemia that result, for example, from neurosurgery, head injury, severe body trauma or burns.

As used herein, the term "lower gastrointestinal tract" refers to the ileum, the colon, the cecum and the rectum.

The term "patient" refers to an animal, preferably a mammal, including a human or non-human. The terms patient and subject may be used interchangeably herein.

By "pharmaceutically acceptable," such as in the recitation of a "pharmaceutically acceptable excipient," or a "pharmaceutically acceptable additive," is meant a material that is not biologically active or otherwise undesirable, i.e., the material may be incorporated into a pharmaceutical composition administered to a patient without causing any undesirable biological effects.

As used herein, the term "stabilizer" refers to any chemical, compound or material that minimizes the degradation of the active ingredient or drug by the acidic environment

of the stomach. Examples of stabilizers include, but are not limited to, aluminum salts, carbonate or bicarbonate salts of aluminum, Group IA metals or Group IIA metal salts (such as, but not limited to, sodium salts, calcium salts, magnesium salts, etc.), carbonate or bicarbonate salts of Group IA or Group IIA salts (such as a carbonate or bicarbonate salt of sodium, a carbonate or bicarbonate salt of magnesium, a bicarbonate salt of calcium), polymers, sodium alginate, sterols, fatty alcohols and combinations thereof.

Examples of polymers that can be used as stabilizers include, but are not limited to, semipermeable homopolymers, semipermeable copolymers, and the like. Preferably, the polymers cellulose esters, cellulose ethers and cellulose ester-ethers. The cellulosic polymers have a degree of substitution ("DS") of their anhydroglucose unit from greater than 0 up to 3, inclusive. Degree of substitution means the average number of hydroxyl groups originally present on the anhydroglucose unit that are replaced by a substituting group or converted into another group. The anhydroglucose unit can be partially or completely substituted with groups such as acyl, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, alkyl, alkoxy, halogen, carboalkyl, alkylcarbamate, alkylcarbonate, alkylsulfonate, alkylsulfamate, semipermeable polymer forming groups, and the like.

Examples of semipermeable polymers include a member selected from the group consisting of cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, mono-, di- and tri-cellulose alkanylates, mono-, di-, and tri-alkenylates, mono-, di-, and tri-aroylates, and the like. Exemplary polymers include cellulose acetate having a DS of 1.8 to 2.3 and an acetyl content of 32 to 39.9%, cellulose diacetate having a DS of 1 to 2 and an acetyl content of 21 to 35%; cellulose triacetate having a DS of 2 to 3 and an acetyl content of 34 to 44.8%, and the like. More specific cellulosic polymers include cellulose propionate having a DS of 1.8 and a propionyl content of 38.5%, cellulose acetate propionate having an acetyl content of 1.5 to 7% and a propionyl content of 39 to 42%, cellulose acetate propionate having an acetyl content of 2.5 to 3%, an average propionyl content of 39.2 to 45%, and a hydroxyl content of 2.8 to 5.4%, cellulose acetate butyrate having a DS of 1.8, an acetyl content of 13 to 15%, and a butyryl content of 34 to 39%, cellulose acetate butyrate having an acetyl content of 2 to 29%, a butyryl content of 17 to 53%, and a hydroxyl content of 0.5 to 4.7%, cellulose triacylates having a DS of 2.6 to 3, such as cellulose trivalerate, cellulose

trilaminate, cellulose tripalmitate, cellulose trioctanoate and cellulose tripropionate, cellulose diesters having a DS of 2.2 to 2.6, such as cellulose disuccinate, cellulose dipalmitate, cellulose dioctanoate, cellulose dicarpylate, and the like; and mixed cellulose esters, such as cellulose acetate valerate, cellulose acetate succinate, cellulose propionate succinate, cellulose acetate octanoate, cellulose valerate palmitate, cellulose acetate heptonate, and the like. Semipermeable polymers are known in U.S. Patent No. 4,077,407, and they can be synthesized by procedures described in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., New York, N.Y.

Semi-permeable polymers comprise cellulose acetaldehyde dimethyl acetate, cellulose acetate ethylcarbamate, cellulose acetate methyl carbamate, cellulose dimethylaminoacetate, semipermeable polyamide, semipermeable polyurethanes; semipermeable sulfonated polystyrenes, cross-linked selectively semipermeable polymers formed by the coprecipitation of an anion and a cation, as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,173,876, 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006 and 3,546,142, semipermeable polymers, as disclosed by Loeb, et al. in U.S. Patent No. 3,133,132, semipermeable polystyrene derivatives, semipermeable poly(sodium styrenesulfonate), semipermeable poly(vinylbenzyltrimethylammonium chloride); and semipermeable polymers exhibiting a fluid permeability of 10^{-5} to 10^{-2} (cc. mil/cm hr.atm), expressed as per atmosphere of hydrostatic or osmotic pressure differences across a semipermeable wall. The polymers known to those skilled in the art are described in U.S. Patent Nos. 3,845,770, 3,916,899 and 4,160,020; and in *Handbook of Common Polymers*, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, Ohio.

Examples of sterols that can be used as stabilizers include, but are not limited to, phytosterols (such as ergosterols, stigmasterol, sitosterol, brassicasterol and campesterol), zoosterols (such as cholesterol and lanosterol) or combinations thereof.

The fatty alcohols that can be used as stabilizers can be linear, saturated or unsaturated primary alcohols having 10-30 carbon atoms. Examples of fatty alcohols that can be used include, but are not limited to, cetyl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol.

The terms "treating" and "treatment" refer to a reduction in severity and/or frequency of symptoms, elimination of symptoms and/or underlying cause, prevention of the occurrence of symptoms and/or their underlying cause, and improvement or remediation of damage. Thus, for example, "treating" a patient involves prevention of a particular disorder or adverse physiological event in a susceptible individual as well as treatment of a clinically symptomatic individual by inhibiting or causing regression of a disorder or disease.

As used herein, the term "ulcers" refers to lesions of the upper gastrointestinal tract lining that are characterized by a loss of tissue. Such ulcers include, but are not limited to, gastric ulcers, duodenal ulcers and gastritis.

As used herein, the term "upper gastrointestinal tract" refers to the esophagus, the stomach, the duodenum and the jejunum.

The fasting pH of the stomach varies between a pH of 2 to 6 (a pH of less than 7 is considered to be an acidic pH). The pH of the small intestine is more alkaline than the pH of the stomach and increases from the duodenum to the ileum. The active ingredient of the present invention, like other PPI's known in the art, is acid labile. It rapidly degrades at an acidic pH to an inactive compound. When a tablet or capsule dissolves in the stomach, this tablet or capsule is thoroughly mixed with the gastric contents of the stomach. Upon transferring from the stomach to the duodenum, the gastric contents are slowly neutralized by bicarbonate present in duodenum. Thus, the pH increases as the gastric contents transition through the small intestine.

The exact location of drug absorption, whether in the stomach, small intestine or throughout the gastrointestinal tract, is uncertain. The inventors of the present invention discovered that the active ingredient exhibits site-specific absorption in the upper part of the small intestine (See Example 4). Specifically, the absorption of the active ingredient is significantly higher in the upper part of the small intestine, namely in the area of the duodenum, in the area of the upper jejunum or a combination of the areas of the duodenum and upper jejunum, where the pH is more acidic.

Description of the Present Invention

It is known in the art that proton pump inhibitors (PPIs), such as lansoprazole, omeprazole, etc., are orally administered to patients in connection with the intake of food (such as, for example, at the time of ingesting a meal, such as a breakfast). In fact, the labeling for PREVACID® (lansoprazole) states that PREVACID® “should be taken before eating”. By way of another example, the labeling for NEXIUM® (esomeprazole magnesium) states that “NEXIUM® should be taken at least one hour before meals.” However, the administration of such PPIs in conjunction with the intake of food decreases the systemic exposure of the PPI. The inventors have discovered a method of treating a patient with a pharmaceutical composition containing at least one PPI, wherein the pharmaceutical composition can be administered to the patient independently of food or meal intake or consumption. The inventors have also discovered that administering the pharmaceutical compositions of the present invention to a patient in need of treatment thereof exhibits unexpected and surprising benefits. Specifically, it is known in the art that the administration of PPI's such as PREVACID® with a high fat meal results in an approximately 50% to 70% decrease in the C_{max} and AUC_{∞} values, respectively. This is a substantial decrease in the systemic exposure of the PPI after administration with such a high fat meal. Similarly, the administration of NEXIUM® within 15 minutes of a high-fat meal has been shown to have a negative effect on its absorption and bioavailability (both C_{max} and AUC) (See, Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*;64:386-390 (2007)). However, the inventors have found that the administration of the pharmaceutical compositions of the present invention with a high fat meal leads to an increase in the systemic exposure of the PPI after administration of such a high fat meal. For example, as will be shown herein, the inventors have found that the oral administration of a 90 mg dose of dexlansoprazole with a high fat meal resulted in an approximately 37% increase in the C_{max} and AUC_{∞} values, respectively.

The methods of the present invention involve administering to a patient in need of treatment thereof a pharmaceutical composition independent of the intake or consumption of food or a meal. The pharmaceutical composition used in the methods of the present invention contains a therapeutically effective amount of at least two different types of solid particles of at least one active agent. Preferably, the solid particles are one or more

granules. While the pharmaceutical composition can contain any number of different types of solid particles, it is preferred that the pharmaceutical composition contain at least two different types of solid particles. The particles comprising the pharmaceutical composition can comprise a single active ingredient or can comprise a mixture of one or more active ingredients. Additionally, each of the different particles can contain a different active ingredient. However, it is preferred that at least one particle contains dexlansoprazole as the active ingredient. It is more preferred that each of the particles contained in the pharmaceutical composition contain the same active ingredient, namely, dexlansoprazole. As mentioned above, the pharmaceutical composition contains at least two solid particles.

In one aspect, the first solid particles comprise an active agent and an enteric coating. In another aspect, the second solid particles comprise an active agent and an enteric coating. In yet another aspect, the first solid particles comprise an active agent and a first enteric coating and the second solid particles comprise an active agent (which can be the same or different than the active agent in the first solid particle, but is preferably the same active agent) and a second enteric coating.

The first solid particle contains a core comprising the active agent and optionally, one or more pharmaceutically acceptable stabilizers (such as, but not limited to, magnesium carbonate), one or more pharmaceutically acceptable polymers, one or more pharmaceutically acceptable binders (such as hydroxylpropylcellulose) one or more pharmaceutically acceptable disintegrants (such as, but not limited to, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium cross carboxymethyl cellulose (Ac-Di-Sol, manufactured by FMC International Co., Ltd.), polyvinyl pyrrolidone and low substituted hydroxypropyl cellulose or any combinations thereof) one or more excipients and any combinations thereof. The core can be produced by using routine techniques known in the art such as, but not limited to, direct blending, dry granulation (roller compaction), wet granulation (high shear granulation), milling or sieving, drying (if wet granulation is used), extrusion/spheronization, balling or compression, and, optionally, coating. Alternatively, the core can be formed by spraying the active agent on to an inactive (or inert) carrier or sphere using routine techniques known in the art. Binders can be used when spraying the active agent on to inactive

carrier. Inactive carriers or spheres upon which active agents can be sprayed are well known in the art. Specifically, examples of such spheres that can be used, include, but are not limited to, a sphere of sucrose, a sucrose and starch sphere (such as NON-PARIEL-101, NON-PARIEL-105 produced by Freund Industrial Co., Ltd.) or a spherically granulated product of a crystalline cellulose sphere or a crystalline cellulose and lactose. An active agent layer is formed when the active agent is sprayed on to the inactive carrier or sphere.

The solid particle can also contain a protective or intermediate layer between the core and the enteric coating. The purpose of the protective layer is to prevent direct contact of the active agent (or active agent layer) with the enteric coating. The protective layer is formed on and around the core using routine techniques known in the art. For example, the components of the intermediate layer can be diluted with purified water and the like and the mixture sprayed in liquid form to coat the core containing the active agent. At the time the protective layer is being applied, a binding agent (also known as a binder), such as hydroxypropylcellulose, can optionally be used (alternatively, the hydroxypropylcellulose can be included in the core as a binder).

The protective layer can be made from saccharides, such as sucrose (purified white sugar (those pulverized (powder sugar) and those not pulverized) and the like), starch saccharide such as, corn starch, lactose, honey and sugar alcohol (such as D-mannitol, erythritol and the like) appropriately compounded with polymeric base materials such as low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose (for example, TC-5 and the like), polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, methylcellulose and hydroxyethyl methylcellulose as described in WO 2004/035020, the contents of which are herein incorporated by reference. One or more pharmaceutically acceptable excipients (such as, but not limited to, one or more film formers (such as Hypromellose 2910), one or more glidants (such as talc), one or more masking agents, , one or more pigments (such as titanium dioxide), one or more anti-adherants (such as talc), one or more antistatic agents (such as, titanium oxide, talc and the like) or any combinations thereof can also be added to the protective layer if necessary. The protective layer is applied in the amount of about 0.02 part by weight to

about 1.5 parts by weight based on 1 part by weight of the solid particles containing the active agent, and preferably about 0.05 part by weight to about 1 part by weight.

As mentioned above, the first granule also contains a first enteric coating. The first enteric coating surrounds the core and releases the active agent from the solid particle at a pH of about 5.0 to about 5.5. Preferably, the first enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 5.5. This first enteric coating that releases the active agent from the solid particle at a pH of about 5.0 to about 5.5 in the proximal and distal segments of the small intestine.

The first enteric coating is coated on and surrounds the core (which may or may not contain a protective layer). Any enteric coating that will result in the release of the active agent at a pH of about 5.0 to about 5.5 can be used in the pharmaceutical composition. An example of a first enteric coating is a methacrylic acid copolymer dispersion, such as EUDRAGIT® L 30 D-55 (Evonik Industries, Germany) and EUDRAGIT® 100-55. Other examples of materials that can be used for the first enteric coating include, but are not limited to, hypromellose phthalate (HP-50 or HP-55), polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate phthalate, hypromellose acetate succinate.

As also mentioned above, the pharmaceutical composition contains at least a second solid particle. The components of the second solid particle are identical to the components described above for the first solid particle (namely, in terms of the core, protective layer, etc). The difference between the first solid particle and the second solid particle is the enteric coating, specifically, the second enteric coating. The second enteric coating surrounds the core and releases the active agent from the solid particle at a pH of about 6.2 to about 6.8. Preferably, the second enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 6.75. The second enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 6.2 to about 6.8 in the more distal segments of the small intestine.

The second enteric coating is coated on and surrounds the core (which may or may not contain a protective layer). Any enteric coating that will result in the release of the active agent at a pH of about 6.2 to about 6.8 can be used in the pharmaceutical composition. An example of a second enteric polymer is mixture of a methacrylic copolymer Type B and a methacrylic copolymer Type A. The methacrylic copolymer

Type B and the methacrylic copolymer Type A are in a ratio of 4:1 to 1:4, preferably in a ratio of 3:1. An example of a methacrylic copolymer Type B is EUDRAGIT® S-100 and a methacrylic copolymer Type A is EUDRAGIT® L-100. Another material which can optionally be used as a second enteric coating is hypromellose acetate succinate or a mixture of different grades of hypromellose acetate succinate with varying degrees of substitution, such as those provided for in Table A, below.

Table A*

Grade	pH solubility in McIlvaine's Buffer Solution
LF**	≥5.5
MF**	≥6.0
HF**	≥6.8
LG	≥5.5
MG	≥6.0
AS/HG	≥6.8

*The polymers listed in this Table A are available as Shin-Etsu AQOAT Enteric Coating Agents from Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan.

**F is fine power grade (average particle size is about 5 μm).

More specifically, HF grade could be used to obtain a pH of release starting at 6.8. Moreover, the HF or HG grades and MF or MG grades could be mixed in a ratio of 1:3 to obtain a pH of release of the active agent starting at a pH of about 6.2. Release of the active agent at a pH of about 6.5 could be obtained using a 5:3 ratio of HF to MF. Release of the active agent at a pH of about 6.75 could be obtained using a 15:1 ratio of HF to MF. Release of the active agent at a pH of 6.4 could be obtained using a ratio of 1.1 of HF to MF.

One or more pharmaceutically acceptable excipients (such as, but not limited to, one or more masking agents (such as titanium oxide and the like)), one or more anti-adherants (such as talc), one or more glidants (such as talc), one or more antistatic agents (such as, titanium oxide, talc and the like), one or more pigments (such as titanium dioxide), one or more plasticizers (such as polyethylene glycol, triethyl citrate, etc), or one or more surfactants (such as Polysorbate 80), or any combinations thereof can also be

added to the first enteric coating, the second enteric coating or both the first enteric coating and the second enteric coating if necessary. Additional examples of plasticizers and surfactants that can be used are described in WO 2004/035020, the contents of which are herein incorporated by reference.

The amount of the first and second enteric coatings used in the first and second solid particles is about 10% by weight to about 70% by weight based on the total amount of each solid particle before the coating is applied, preferably about 10% by weight to about 50% by weight and more preferably about 15% by weight to about 30% by weight.

The first solid particles are present in the composition in the amount of from about 15% to about 50% by weight of the pharmaceutical composition, preferably about 25% by weight. The second solid particles are present in the pharmaceutical composition in an amount from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical composition, preferably about 75% by weight. Thereupon, the preferred ratio of the first solid particles to the second solid particles contained in the pharmaceutical composition is 3:1.

As mentioned above, the inventors have found that the administration of the pharmaceutical compositions of the present invention with a high fat meal leads to an **increase** in the systemic exposure of the active agent after administration of such a high fat meal. While not wishing to be bound by any theory, it is believed that the discovery of this increase in systemic exposure is the result of the second solid particles and their specific interaction with food.

The methods of the present are particularly desirable for use in treating gastrointestinal disorders, particularly, but not limited to, symptomatic GERD, dyspepsia and heart burn. In addition, the methods of the present invention can be used to treat a patient suffering from chronic cough.

Many types of continuous drug release dosage forms are known in the art. For example, controlled or extended release, and pulsed release dosage forms are known. Any type of continuous drug release dosage form can be used in the present invention, including matrix systems, osmotic pumps, and membrane controlled systems (also referred to as reservoir systems). Each of these systems is described in greater detail below. A detailed discussion of such dosage forms may also be found in: (i) *Handbook*

of *pharmaceutical controlled release technology*, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (2000), and (ii) *Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, and applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1992).

Matrix systems are well known in the art. In a matrix system, the drug is homogenously dispersed in a polymer and optionally, conventional excipients. This so-called admixture is typically compressed under pressure to produce a tablet. The drug is released from this tablet by diffusion and erosion. Matrix systems typically employ a pharmaceutically acceptable polymer such as a water-soluble hydrophilic polymer, or a water insoluble hydrophobic polymer (including waxes). One skilled in the art would readily be able to determine the type of pharmaceutically acceptable polymer to be used using routine techniques to those known in the art.

The pharmaceutical compositions of the present invention also typically include pharmaceutically acceptable excipients. As is well known to those skilled in the art, pharmaceutical excipients are routinely incorporated into solid dosage forms. This typically is done to ease the manufacturing process as well as to improve the performance of the pharmaceutical composition. Common excipients include, but are not limited to, diluents or bulking agents, lubricants, binders, etc.

Diluents, or fillers, can be added to, for example, increase the mass of an individual dose to a size suitable for tablet compression. Suitable diluents include, but are not limited to, powdered sugar, calcium phosphate, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, kaolin, sodium chloride, dry starch, xylitol and sorbitol.

Lubricants can be incorporated into a pharmaceutical composition for a variety of reasons. They reduce friction between the granulation and die wall during compression and ejection. This prevents, for example, a granulate from sticking to the tablet punches, and facilitates its ejection from the tablet punches. Examples of suitable lubricants include, but are not limited to, talc, stearic acid, vegetable oil, calcium stearate, zinc stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium stearyl fumarate, silica gel, glyceryl behenate mixtures thereof and other substances with lubricating properties.

Glidant's can also be incorporated into a pharmaceutical composition, typically for purposes of improving the flow characteristics of the granulation. Examples of suitable glidant's include, but are not limited to, talc, silicon dioxide, and cornstarch.

Binders also may be incorporated into the pharmaceutical composition of the present invention. Binders are typically utilized if the manufacture of the dosage form employs a granulation step. Examples of suitable binders include povidone (such as polyvinylpyrrolidone), sugars (such as sucrose), xanthan gum, cellulose gums such as carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hypromellose, microcrystalline cellulose, hydroxycellulose, hydroxypropylcellulose, mallodextrin gelatin, starch, pregelatinized starch, and other pharmaceutically acceptable substances with cohesive properties.

Other excipients that may be incorporated into the pharmaceutical composition include absorption accelerators, absorbents, effervescent agents, emulsifiers, disintegrating agents, humectants, preservatives, solution retarders, solubility enhancing agents, buffers, surfactants, suspending agents, sweeteners, wetting agents or any other pharmaceutically acceptable excipient commonly used in the pharmaceutical industry.

Examples of "absorption accelerators" that can be used in the present invention include, but are not limited to, quaternary ammonium compounds. Examples of "absorbents" that can be used in the present invention include, but are not limited to, kaolin and bentonite. Examples of "effervescent agents" that can be used in the present invention are effervescent couples such as, but not limited to, an organic acid and a carbonate or bicarbonate. Suitable organic acids include, but are not limited to, citric, tartaric, malic, fumaric, adipic, succinic, and alginic acids and anhydrides and acid salts. Suitable carbonates and bicarbonates include, but are not limited to, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, magnesium carbonate, sodium glycine carbonate, L-lysine carbonate and arginine carbonate. Examples of "emulsifiers" that can be used in the present invention include, but are not limited to, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils, such as cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, and sesame oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols, fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like. Examples of "disintegrating agents" that can be used in

the present invention include, but are not limited to, lightly cross-linked polyvinyl pyrrolidone, corn starch, potato starch, maize starch and modified starches, agar-agar, calcium carbonate, sodium carbonate, alginic acids, croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate and mixtures thereof. Examples of "humectants" that can be used in the present invention, include, but are not limited to, glycerol. Examples of "preservatives" that can be used in the present invention include, but are not limited to, potassium sorbate, methylparaben, propylparaben, benzoic acid and its salts, other esters of parahydroxybenzoic acid such as butylparaben, alcohols such as ethyl or benzyl alcohol, phenolic compounds such as phenol or quaternary compounds such as benzalkonium chloride. Examples of "solution retarders" that can be used include in the present invention include, but are not limited to, paraffin. Examples of "solubility enhancing agents" that can be used in the present invention include, but are not limited to, co-solvents such as ethanol or propylene glycol, surfactants and polymeric substances such as polysorbates, polyalkylene glycols, poloxamers or polyvinylpyrrolidone, and oily fatty acids and their mono- or diglyceryl esters such as linoleic acid or glyceryl monolaurate. Examples of suitable "buffers" that can be used in the present invention include, but are not limited to, phosphate, acetate, citrate, succinate and histidine buffers. The term "surfactant" is used in its conventional sense in this invention. Any surfactant is suitable, whether it is amphoteric, non-ionic, cationic or anionic. Examples of suitable surfactants include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate, monooleate monolaurate, monopalmitate, monstearate or another ester of polyoxyethylene sorbitane, sodium dioctylsulfosuccinate (DOSS), lecithin, stearyl alcohol, cetostearyl alcohol, cholesterol, polyoxyethylene ricin oil, polyoxyethylene fatty acid glycerides, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (e.g., the commercially available Tween®s, such as, Tween® 20 and Tween® 80 (ICI Speciality Chemicals)), polyethylene glycols (e.g., Carbowaxs 3550® and 934® (Union Carbide)), poloxamers (e.g., Pluronic F68® and F108®, which are block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide); polyoxyethylene castor oil derivatives or mixtures thereof. Examples of "suspending agents" that can be used include in the present invention include, but are not limited to, carboxymethylcellulose, veegum, tragacanth, bentonite, methylcellulose and polyethylene glycols. Examples of "sweeteners" that can be used in the present invention include, but

are not limited to, any natural or artificial sweetener such as, but not limited to, sucrose, xylitol, sodium saccharin, cyclamate, aspartame and acesulfame. Examples of flavoring agents are Magnasweet®, bubble gum flavor, fruit flavors and the like. Examples of “wetting agents” that can be used in the present invention include, but are not limited to, ammonium lauryl sulfate and sodium lauryl sulfate.

The amount of excipients used in the pharmaceutical composition will correspond to that typically used in a matrix system. The total amount of excipients, fillers and the like typically will vary from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition.

Matrix dosage forms of pharmaceutical compositions are generally prepared using standard techniques well known in the art. Typically, they are prepared by dry blending the polymer, filler, drug, and other excipients followed by granulating the mixture using an alcohol until proper granulation is obtained. The granulation is done by methods known in the art. The wet granules are dried in a fluid bed dryer, sifted and ground to appropriate size. Lubricating agents are mixed with the dried granulation to obtain the final pharmaceutical composition.

In an osmotic pump system, a tablet core is encased by a semipermeable membrane having at least one orifice. The semipermeable membrane is permeable to water, but impermeable to the drug. When the system is exposed to body fluids, water will penetrate through the semipermeable membrane into the tablet core containing osmotic excipients and the active drug. Osmotic pressure increases within the pharmaceutical composition and drug is released through the orifice in an attempt to equalize pressure.

In more complex pumps, the tablet core contains multiple internal compartments. For example, the first compartment may contain the drug and the second compartment may contain a polymer that swells on contact with fluid. After ingestion, this polymer swells into the drug containing compartment at a predetermined rate and forces drug from the pharmaceutical composition at that rate. Such pharmaceutical compositions are often used when a zero order release profile is desired.

Osmotic pumps are well known in the art and have been described in the literature. U.S. Patent Nos. 4,088,864, 4,200,098, and 5,573,776, all of which are hereby

incorporated by reference, describe osmotic pumps and methods for their manufacture. Osmotic pumps containing compounds, such as omeprazole, have been described in U.S. Patent No. 5,178,867, the contents of which are hereby incorporated by reference.

As a general guideline, osmotic pumps are typically formed by compressing a tablet of an osmotically active drug (or an osmotically inactive drug in combination with an osmotically active agent or osmagent) and then coating the tablet with a semipermeable membrane that is permeable to an exterior aqueous-based fluid but impermeable to the passage of drug and/or osmagent. One or more delivery orifices may be drilled through the semipermeable membrane wall. Alternatively, orifice(s) through the wall may be formed in situ by incorporating leachable pore forming materials in the wall. In operation, the exterior aqueous based fluid is imbibed through the semipermeable membrane wall and contacts the drug and/or salt to form a solution or suspension of the drug. The drug solution or suspension is then pumped out through the orifice as fresh fluid is imbibed through the semipermeable membrane.

As previously mentioned, osmotic pumps may contain multiple distinct compartments. The first compartment may contain the drug as described above, and the second compartment may contain an expandable driving member consisting of a layer of a swellable hydrophilic polymer, which operates to diminish the volume occupied by the drug, thereby delivering the drug from the device at a controlled rate over an extended period of time. Alternatively, the compartments may contain separate doses of the drug.

Typical materials for the semipermeable membrane include semipermeable polymers known to the art as osmosis and reverse osmosis membranes, such as cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, agar acetate, amylose triacetate, beta glucan acetate, acetaldehyde dimethyl acetate, cellulose acetate ethyl carbamate, polyamides, polyurethanes, sulfonated polystyrenes, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate methyl carbamate, cellulose acetate succinate, cellulose acetate dimethyl aminoacetate, cellulose acetate ethyl carbamate, cellulose acetate chloracetate, cellulose dipalmitate, cellulose dioctanoate, cellulose dicaprylate, cellulose dipentanlate, cellulose acetate valerate, cellulose acetate succinate, cellulose propionate succinate, methyl cellulose, cellulose acetate p-toluene sulfonate, cellulose acetate butyrate, cross-linked selectively

semipermeable polymers formed by the coprecipitation of a polyanion and a polycation as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,173,876; 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006, and 3,546,142, semipermeable polymers as disclosed by Loeb and Sourirajan in U.S. Patent No. 3,133,132, lightly cross-linked polystyrene derivatives, cross-linked poly(sodium styrene sulfonate), poly(vinylbenzyltrimethyl ammonium chloride), cellulose acetate having a degree of substitution up to 1 and an acetyl content up to 50%, cellulose diacetate having a degree of substitution of 1 to 2 and an acetyl content of 21 to 35%, cellulose triacetate having a degree of substitution of 2 to 3 and an acetyl content of 35 to 44.8%, as disclosed in U. S. Patent No. 4,160,020.

The osmotic agent present in the pump, which may be used when the drug itself is not sufficiently osmotically active, are osmotically effective compounds soluble in the fluid that enters the pump, and exhibits an osmotic pressure gradient across the semipermeable wall against the exterior fluid. Osmotically effective osmagents useful for the present purpose include magnesium sulfate, calcium sulfate, magnesium chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium sulfate, potassium chloride, sodium sulfate, d-mannitol, urea, sorbitol, inositol, raffinose, sucrose, glucose, hydrophilic polymers such as cellulose polymers, mixtures thereof, and the like. The osmagent is usually present in an excess amount, and it can be in any physical form, such as particle, powder, granule, and the like. The osmotic pressure in atmospheres of the osmagents suitable for the invention will be greater than zero and generally up to about 500 atm, or higher.

The expandable driving member typically is a swellable, hydrophilic polymer which interacts with water and aqueous biological fluids and swells or expands to an equilibrium state. The polymers exhibit the ability to swell in water and retain a significant portion of the imbibed water within the polymer structure. The polymers swell or expand to a very high degree, usually exhibiting a 2 to 50 fold volume increase. The polymers can be cross-linked or may not be cross-linked. The swellable, hydrophilic polymers can be lightly cross-linked, such cross-links being formed by covalent ionic bonds or hydrogen bonds. The polymers can be of plant, animal or synthetic origin. Hydrophilic polymers that can be used in for the present invention include poly(hydroxy alkyl methacrylate) having a molecular weight from 30,000 to 5,000,000; kappa

carrageenan, polyvinylpyrrolidone having molecular weight of from 10,000 to 360,000; anionic and cationic hydrogels; polyelectrolyte complexes; poly(vinyl alcohol) having a low acetate residual, cross-linked with glyoxal, formaldehyde, or glutaraldehyde and having a degree of polymerization from 200 to 30,000; a mixture of methyl cellulose; cross-linked agar and carboxymethyl cellulose; a water insoluble, water swellable copolymer produced by forming a dispersion of finely divided copolymer of maleic anhydride with styrene, ethylene, propylene, butylene or isobutylene cross-linked with from 0.001 to about 0.5 moles of saturated cross-linking agent per mole of maleic anhydride in copolymer; water swellable polymers of N-vinyl lactams, and the like.

The term "orifice" as used herein refers to means and methods suitable for releasing the drug from an osmotic system. The expression includes one or more apertures or orifices which have been bored through the semipermeable membrane by mechanical procedures. Alternatively, it may be formed by incorporating an erodible element, such as a gelatin plug, in the semipermeable membrane. In cases where the semipermeable membrane is sufficiently permeable to the passage of drug, the pores in the membrane may be sufficient to release the active ingredient in amounts sufficient to meet the plasma threshold. In such cases, the term "passageway" refers to the pores within the membrane wall even though no bore or other orifice has been drilled there through. A detailed description of osmotic passageways and the maximum and minimum dimensions for a passageway are disclosed in U.S. Patent Nos. 3,845,770 and 3,916,899, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

Osmotic pumps can be manufactured by standard techniques. For example, in one embodiment, the drug and other ingredients that may be housed in one area of the compartment adjacent to the passageway, are pressed into a solid possessing dimension that corresponds to the internal dimensions of the area of the compartment the drug will occupy, or the drug and other ingredients and a solvent are mixed into a solid or semisolid form by conventional methods such as ballmilling, calendaring, stirring or rollmilling, and then pressed into a preselected shape. Next, a layer of a hydrophilic polymer is placed in contact with the layer of drug in a like manner, and the two layers surrounded with a semipermeable wall. The layering of drug formulation and hydrophilic polymer can be fabricated by conventional two-layer press techniques. The

wall can be applied by molding, spraying or dipping the pressed shapes into a wall forming material. Another and presently preferred technique that can be use for applying the wall is the air suspension procedure. This procedure consists of suspending and tumbling the pressed agent and dry hydrophilic polymer in a current of air and a wall forming composition until the wall is applied to the agent-hydrophilic polymer composite. The air suspension procedure is described in U.S. Patent No. 2,799,241; *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48:451-459 (1979). Other standard manufacturing procedures are described in *Modern Plastics Encyclopedia*, Vol. 46, pp. 62-70 (1969); and in *Pharmaceutical Sciences*, by Remington, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), published by Mack Publishing Company, Easton, PA.

Reservoir systems also are well known in the art. This technology is also commonly referred to as microencapsulation, bead technology, or coated tablets. Particles of the drug are encapsulated with pharmaceutically acceptable polymer. This polymer, and its relative quantity, offers a predetermined resistance to drug diffusion from the reservoir to the gastrointestinal tract. Thus drug is gradually released from the beads into the gastrointestinal tract and provides the desired sustained release of the compound.

These dosage forms of pharmaceutical compositions are well known in the art. U.S. Patent Nos. 5,286,497 and 5,737,320, both of which are hereby incorporated by reference, describe such dosage forms and their methods of production. U.S. Patent Nos. 5,354,556, 4,952,402, and 4,940,588, all of which are hereby incorporated by reference, specifically discuss using such technology to produce sustained release pharmaceutical compositions. As further guidance, however, a pellet is formed with a core of a drug, optionally in association with conventional excipients. This core is then coated with one, or more, pharmaceutically acceptable polymers. Often, the coating polymer is an admixture of a major proportion of a pharmaceutically acceptable water insoluble polymer and a minor proportion of a pharmaceutically acceptable water soluble polymer.

The central core may be prepared by a number of techniques known in the art. Typically the drug is bound to an inert carrier with a conventional binding agent. The inert carrier is typically a starch or sugar sphere. Before the drug is bound to the inert carrier, it is typically blended with conventional excipients to expedite its handling and to

improve the properties of the final dosage form of the pharmaceutical composition. These excipients are identical to those described above for the matrix systems. The quantity of these excipients can vary widely, but will be used in conventional amounts. The central core is then produced by utilizing a binder or binding agent to attach the powdered drug blend to the solid carrier. This can be accomplished by means known in the art for producing pharmaceutical beads. Suitable means include utilization of a conventional coating pan, an automatic coating machine, or a rotogranulator. The production of these central cores is described in more detail in *Pharmaceutical Pelletization Technology*, ed. I. GhebreSellassie, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1989).

The second major component of a reservoir system is the polymeric coating. As noted above, the polymeric coating is responsible for giving the beads their release characteristics. The polymeric coating may be applied to the central core using methods and techniques known in the art. Examples of suitable coating devices include fluid bed coaters and pan coaters. The application techniques are described in more detail in: i) *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical pharmaceutical compositions*, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); and ii) *Pharmaceutical compositions: Tablets* Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77-287, (1990).

Examples of suitable polymers include ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose triacetate, poly(methyl methacrylate), poly(ethyl methacrylate), poly(butyl methacrylate), poly(isobutyl methacrylate), poly(hexyl methacrylate), poly(isodecyl methacrylate), poly(lauryl methacrylate), poly(phenyl methacrylate), poly(methyl acrylate), poly(isopropyl acrylate), poly(isobutyl acrylate), poly(octadecyl acrylate), poly(ethylene), poly(ethylene) low density, poly(ethylene) high density, poly(propylene), poly(ethylene oxide), poly(ethylene terephthalate), poly(vinyl isobutyl ether), poly(vinyl acetate), poly(vinyl chloride) or polyurethane or mixtures thereof.

Once the beads have been prepared, they may be filled into capsules as is known in the art. Alternately, they may be pressed into tablets using techniques conventional in the art.

Pulsed release systems, the other broad category of modified release dosage forms of pharmaceutical compositions, are also well known in the art. Pulsed release systems generally involve a first drug release and a second drug release separated by a predetermined period of time or site of release. Pulsed release systems also may include a combination of immediate release and extended release. Multiple formulation configurations are suitable for pulsed release dosage forms of pharmaceutical compositions.

For example, osmotic pumps also are suitable for purposes of pulsatile drug release and have been described in U.S. Patent Nos. 5,017,381 and 5,011,692, both of which are herein incorporated by reference. Generally, the osmotic pump containing the drug is formed and then overcoated with a layer of a drug to provide for two releases of the drug, one from the coating layer and another from the osmotic pump.

Particle or granule systems have also been proposed for purposes of providing a pulsed release of drug. Systems for the pulsed release of a drug typically use distinct populations of drug containing particles to achieve a pulsed release. The populations employ different coating polymers, such as those mentioned above, to release the drug at different points in time or location. For example, polymers having different dissolution pHs are commonly used for this purpose. Hence, one population of granules can be coated with a polymer that begins dissolving at a pH of 6 and another population of granules can be coated with a polymer that begins dissolving at a pH of 6.5 to achieve a pulsed release. In this manner, the first population of granules would release the drug in the upper small intestine while the second population of the granules would release the drug further down stream and therefore at a later time.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered orally in the form of tablets, pills, or granules may be loose filled into capsules. The tablets can be prepared by techniques known in the art and contain a therapeutically effective amounts of the active ingredient and such excipients as are necessary to form the tablet by such techniques.

One skilled in the art, taking into account above teachings will be readily able to formulate pharmaceutical compositions containing the at least two solid particles described herein.

As discussed briefly herein, the pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat a patient suffering from a gastrointestinal disorder and in need of treatment thereof. Such a patient can be treated by administering to said patient a the pharmaceutical composition of the present invention containing a therapeutically effective amount of the first and second solid particles. Moreover, the pharmaceutical compositions of the present invention can also be used to treat a patient suffering from chronic cough and in need of treatment thereof. Such a patient can be treated by administering to said patient a pharmaceutical composition of the present invention containing a therapeutically effective amount of the first and second solid particles.

By way of example and not of limitation, examples of the present invention will now be given.

EXAMPLE 1: Dexlansoprazole Capsules

Dexlansoprazole capsules (TAK-390MR capsules) are designed to provide prolonged blood levels of TAK-390. This is accomplished by combining two types of enteric coated granules into one capsule. One type of granule releases drug in the proximal region of the small intestine when the pH reaches approximately 5.0-5.5. The second type of granule releases drug more distally in the intestine when the pH reaches approximately 6.2-6.8. The components of the two types of granules are the same except for the enteric coating layer.

pH 5.0-5.5 Releasing Granules (Granules-LL)

The granules that release at approximately pH 5.0 – 5.5 are coated with Methacrylic Acid Copolymer Dispersion.

pH 6.2-6.8 Releasing Granules (Granules-H)

The granules that release at approximately pH 6.2-6.8 are coated with a mixture of Methacrylic Acid Copolymer Type A (pH 6 release) and Type B (pH 7 release).

Table 1, below, describes the types of polymers and the proportion of each granule type used in TAK-390MR Capsules.

Table 1

Granule Type	LL	H
pH of release (approximate)	5.0-5.5	6.2-6.8
Polymer Type	Methacrylic acid copolymer dispersion	Mixture of Methacrylic Acid Copolymer Type A and Methacrylic Acid Copolymer Type B
Proportion of TAK-390 Dose	15%-50% by weight	50-85% by weight%

Capsule and Description

The granules are filled into HPMC (hypromellose) capsules.

Excipients

All excipients except for the HPMC capsules are compendial. None of the ingredients in TAK-390MR capsules is of human or animal origin.

Composition

The composition of the 30 mg, 60 mg and 90 mg capsules are described in **Tables 2 and 3** below. **Table 2** provides a range of values for the composition of Granules-LL. **Table 3** provides a range of values for the composition of Granules-H.

Table 2

Component of Granules- LL	Quantity per Capsule (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
CORE GRANULES			
TAK-390	6.5-8.5	14-16	21.5 – 23.5
Sugar Sphere (500µm to 710µm)	12.8-14.9	9-11	14-16
Stabilizer	4.5-6.5	3-5	4-6
Diluent	5.0-30.0	5.0-30.0	5.0-30.0
Disintegrant	3.14-5.15	2-4	3.5-5.5
Binder	0.06-0.26	0.02-0.22	0.08-0.28
Solvent ^{*3}	q.s.	q.s.	q.s.
PROTECTIVE LAYER			
Film Former	1.0-5.0	1.0-5.0	1.0-5.0
Anti-Adherent	0.4-3.0	0.4-3.0	0.4-3.0
Pigment	0.5-3.5	0.5-3.5	0.5-3.5
Solvent ^{*3}	q.s.	q.s.	q.s.
ENTERIC LAYER-L			
Pigment	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.5
Anti-adherent	1.9-4.0	0.9-3.0	1.9 – 5.0
Methacrylic Acid Copolymer Dispersion ^{*1}	6.0-12.0 ^{*2}	6.0 – 12.0 ^{*2}	6.0-12.0 ^{*2}
Plasticizer	0.5-2.5	0.5-2.5	0.5-2.5
Surfactant	0.1-1.0	0.1-1.0	0.1-1.0
Solvent ^{*3}	q.s.	q.s.	q.s.
LUBRICATION			
Antistatic agent	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
Glidant	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

*1: Lacquer suspension (amount of dry lacquer in suspension is about 30%)

*2: Amount as dry lacquer substance

*3: Evaporated during manufacturing

Table 3

Component – Granules – H	Quantity per capsule (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
CORE GRANULES			
TAK-390	21.5-23.5	43-46	66.5-68.5
Sugar Sphere (500 µm to 710 µm)	14-16	29-31	44-46
Stabilizer	5-7	11-13	17-19
Diluent	10.0-50.0	10.0-50.0	10.0-50.0
Disintegrant	3.5-6.0	8-10	12.5-15.0
Binder	0.10-0.50	0.10-.75	0.1-1.0
Solvent*	q.s.	q.s.	q.s.
PROTECTIVE LAYER			
Film Former	2.0-15.0	2.0-15.0	2.0-15.0
Anti-adherent	1.0-6.0	1.0-6.0	1.0-6.0
Pigment	1.3-3.2	3.72-5.2	6.0-8.1
Solvent*	q.s.	q.s.	q.s.
ENTERIC LAYER-H			
Anti-adherent	9.63-12.0	20.26-22.3	30.89-33.0
Methacrylic Acid Copolymer Type B	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
Methacrylic Acid Copolymer Type A	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
Plasticizer	1.12-3.0	3.24-5.0	5.36-7.5
Dehydrated Alcohol*	q.s.	q.s.	q.s.
Purified Water*	q.s.	q.s.	q.s.
LUBRICATION			
Glidant	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
Antistatic agent	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

*: Evaporated during manufacturing

Methods for making Granules-LL and H and filling into capsules are described below.

Methods for Making Dexlansoprazole Granules –LL and H.Dexlansoprazole Granules- LL

1. Binder is dissolved in solvent by stirring to prepare binder solution.
2. Layering powder consisting of Dexlansoprazole, stabilizer, diluent and disintegrant is prepared by mixing.
3. Sugar Spheres are charged and tumbled in an open rotary granulator.
4. Sugar Spheres are layered with the layering powder while being sprayed with the binder solution.
5. The dried granules are sieved.
6. Pigment is dispersed in solvent using a Dispersing Machine.
7. Film former is dissolved in solvent by stirring.
8. Middle coating solution is prepared by mixing the suspension of pigment, anti-adherent and solvent with the solution of film former using stirrer.
9. The Dexlansoprazole Granules are coated with the middle coating solution in a Fluid Bed Coater.
10. Pigment is dispersed in solvent using a Dispersing Machine.
11. Plasticizer and surfactant are dissolved in solvent by stirring.
12. The enteric coating solution for Granules-LL is prepared by mixing the suspension of pigment, anti-adherent, methacrylic acid copolymer dispersion and solvent with the solution of plasticizer and surfactant using stirrer.
13. Dexlansoprazole Granules are coated with the enteric coating solution for Granules-L in a Fluid Bed Coater.
14. The coated granules are sieved.
15. Dexlansoprazole Granules-LL are mixed with antistatic agent and glidant in a diffusion mixer.

Dexlansoprazole Granules-H

1. Binder is dissolved in solvent by stirring to prepare binder solution.
2. Layering powder consisting of Dexlansoprazole, stabilizer, diluent and disintegrant, is prepared by mixing.
3. Sugar spheres are charged and tumbled in an open rotary granulator.

4. Sugar spheres are layered with the layering powder while being sprayed with the binder solution.
5. The granules are sieved.
6. Pigment is dispersed in solvent using a dispersing machine.
7. Film former is dissolved in solvent by stirring.
8. Middle coating solution is prepared by mixing the suspension of pigment, anti-adherent and solvent with the solution of the film former using stirrer.
9. The Dexlansoprazole Granules are coated with the middle coating solution in a fluid bed coater.
10. The sieved granules are dried in a vacuum dryer.
11. Methacrylic Acid Copolymer Type B, Methacrylic Acid Copolymer Type A and plasticizer are dissolved in a mixture of dehydrated alcohol and purified water by stirring.
12. The enteric coating solution for Granules-H is prepared by mixing anti-adherent and the solution of Methacrylic Acid Copolymer Type B, Methacrylic Acid Copolymer Type A, plasticizer, dehydrated alcohol and purified water using stirrer.
13. The granules are coated with the enteric coating solution for Granules-H in a fluid bed coater.
14. The coated granules are sieved.
15. Dexlansoprazole Granules-H are mixed with antistatic agent and glidant in a diffusion mixer.

Dexlansoprazole Capsules

Dexlansoprazole Granules-LL and Dexlansoprazole Granules-H are filled into capsules using an encapsulator.

EXAMPLE 2: The Effect and Timing of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-390MR: Evidence for Dosing Flexibility

Introduction

Proton pump inhibitors (PPIs) bind only to actively secreting proton pumps; therefore, dosing guidelines generally recommend that PPIs be administered 30 to 60 minutes prior to a meal, such that drug is available when maximal stimulation of parietal cell activity occurs. However, dosing of esomeprazole within 15 minutes of a high-fat

breakfast has been shown to have a negative effect on its absorption and bioavailability (both C_{max} and AUC) (See, Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*;64:386-390 (2007)). Fifty-four percent (54%) of patients with poorly controlled GERD dose their PPIs suboptimally in relation to meals. Therefore, a PPI that can be administered without regard to food intake would offer dosing flexibility and could have a positive effect on compliance.

Purpose of Study

The purpose of this study was to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of TAK-390 after a single oral dose of TAK-390 MR 90 mg, made as described in Example 1.

Methods

Study Design

This study was a phase 1, open-label, randomized, single-dose, 4-way crossover study conducted at a single center. Healthy adult subjects were randomized on Day 1 of Period 1 to 1 of 4 sequence groups that determined the order in which patients received the 4 different dosing regimens (See, **Table 4**, below). During each of the 4 crossover periods, subjects received a single dose of placebo on Day 1 and a single dose of TAK-390MR 90 mg on Day 3 at about 8:00 AM after an overnight fast. There was a minimum washout interval of at least 5 days between the last dose in a period and the first dose in the subsequent period.

Inclusion Criteria

Healthy male and female subjects aged 18–55 years with negative *H. pylori* test results at screening were eligible to participate in this study.

Pharmacokinetic Evaluations and Statistical Analyses

The PK profile of TAK-390MR was assessed through blood sampling before dosing and over a 24-hour period after dosing on Day 3 of each period. PK parameters for TAK-390 were estimated using standard noncompartmental methods and include: t_{lag} =time delay between drug administration and first observed concentration above the lower limit of quantitation; t_{max} =time to reach the observed maximum plasma concentration; C_{max} =observed maximum plasma concentration; and AUC=area under the

plasma concentration vs time curve from time zero the last quantifiable concentration (AUC_t) and from time zero to infinity (AUC_∞).

Statistical assessments of the food effect (fed regimens B, C, or D) relative to the fasting regimen (A) were made via point estimates and 90% CIs for the ratios for C_{max} , AUC_t , and AUC_∞ for TAK-390. It was concluded that food had no effect if the 90% CIs for the ratios from the 2 regimens were within the bioequivalency range of 0.80 and 1.25.

Pharmacodynamic Evaluations and Statistical Analyses

Pharmacologic response was measured for each regimen on Days 1 and 3 of each period with 24-hour continuous intragastric pH monitoring using a Medtronic Digitrapper™ pH recorder (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN).

Two PD parameters, mean intragastric pH and % time pH >4 over 24 hours post dose, were calculated using the medians of pH measurements during 15-minute intervals. The values for Day 1 were treated as baseline of each regimen.

For each regimen, PD parameters at baseline (Day 1) and Day 3, as well as changes from baseline, were summarized using descriptive statistics.

ANOVA models on changes in PD parameters from baseline to Day 3 were used to assess the effect of the changes in the PK of TAK-390 on PD under different fasting/fed conditions. The statistical significance level for the tests was 0.05.

Safety Evaluation

Safety was monitored through adverse event (AE) reports, concomitant medication use, 12-lead electrocardiograms, physical examinations, vital sign assessments, and laboratory evaluations.

Results

Demographics

Forty-six of forty-eight subjects who were randomized to the 4 sequence groups and completed at least 2 dosing regimens were included in the PK and PD analyses. All 48 subjects were included in the safety analyses. They were primarily men (60%) and ranged in age from 19–53 years (mean $\pm$ SD=32 $\pm$ 11 years). Seventy-seven percent (77%) were white and twenty-three percent (23%) were black. Their mean $\pm$ SD height was 172 $\pm$ 10 cm, and their mean $\pm$ SD weight was 76 $\pm$ 12 kg.

Pharmacokinetics

When TAK-390MR was administered in the fed state (Regimen B), the t_{lag} for TAK-390 was delayed by a mean of ~1 hour, and the t_{max} was delayed by a mean of ~2 hours compared with administration of TAK-390MR in the fasting state (Regimen A) (See, **Table 5**, below). When TAK-390MR was administered 5 minutes (Regimen C) or 30 minutes (Regimen D) before a high-fat breakfast, mean TAK-390 t_{lag} and t_{max} values were similar to those obtained when TAK-390MR was administered in the fasting state (Regimen A). Mean TAK-390 C_{max} and AUC_t values increased 17–31% when TAK-390MR was administered in the fed state (Regimen B) or 5 minutes before a meal (Regimen C), but was bioequivalent when administered 30 minutes before a meal (Regimen D) compared with administration in the fasted state (Regimen A) (See, **Table 6**, below). The mean plasma TAK-390 concentration vs time profiles for each regimen are shown in **Figure 1**.

Pharmacodynamics

Overall, the intragastric pH results suggest that the changes in TAK-390 PK under different fasting/fed conditions did not have a relevant effect on the PD of TAK-390MR (See, **Table 7** and **Figure 2**). There were no statistically significant differences among any of the pairwise comparisons of the fed regimens with the fasting regimen for the change from baseline (Day 3 minus Day 1) over the 24-hour postdose interval for mean intragastric pH. The only statistically significant difference that occurred in the pairwise comparisons was between fed (Regimen B) and fasted (Regimen A) for the percentage of time with intragastric pH >4; the difference between the 2 regimens was 8%.

Safety

No consistent, clinically important changes were observed in any of the study safety parameters when TAK-390MR was administered under fasting or various fed conditions. Nineteen subjects (40%) experienced at least 1 treatment-emergent adverse event (AE); there was little difference among the regimens in the number of subjects experiencing at least 1 AE. No deaths or serious AEs occurred, but 1 subject prematurely discontinued due to an AE (hepatic enzyme increase) during the washout interval following Period 1 in Regimen C.

Conclusions

There was a significant but modest increase in TAK-390 exposure following administration of TAK-390MR under various fed conditions compared with the fasting state (12–31% increase in C_{max} ; 9–12% increase in the AUCs). The changes in TAK-390 PK following dosing under different fasting/fed conditions did not produce relevant differences in intragastric pH. The pH results indicate that TAK-390MR can be administered without regard to food or the timing of food. A PPI that can be administered without regard to food intake offers improved dosing flexibility and can have a positive effect on compliance.

Table 4. Treatment Sequences and Dosing Regimens

Regimen	Timing of Dose of TAK-390MR 90 mg or Placebo
A	Dosed under fasting conditions
B	Fed State: Dosed 30 min after the start of a high-fat breakfast
C	Dosed 5 min before a high-fat breakfast
D	Dosed 30 min before a high-fat breakfast

Table 5. Summary of the Effect of Food and Timing of Food on PK Parameter Estimates Following a Single Oral Dose of TAK-390MR

Regimen	Measure	t_{lag} h	t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_t ng·h/mL	AUC_{∞} ng·h/mL
A	N	46	46	46	46	37
	Mean	0.87	5.38	1486	6996	7058
	CV%	70	36	54	53	53
B	n	46	46	46	46	37
	Mean	1.91	7.63	1825	7999	8157
	CV%	45	24	36	48	49
C	n	46	46	46	46	37
	Mean	0.49	5.94	1653	7975	8198
	CV%	136	41	43	47	48
D	n	46	46	46	46	37
	Mean	0.53	4.73	1597	7448	7970
	CV%	92	60	48	52	50

Table 6. Bioavailability of TAK-390 Following a Single Oral Dose of TAK-390MR Administered Under Various Fed Conditions Relative to Administration Under Fasting Conditions

PK Parameter	Point Estimate	90% CI
Regimen B vs Regimen A (Reference)		
C _{max}	1.3065	1.1735–1.4547
AUC _t	1.1901	1.1249–1.2591
AUC _∞	1.2050	1.1449–1.2683
Regimen C vs Regimen A (Reference)		
C _{max}	1.1684	1.0494–1.3009
AUC _t	1.1910	1.1257–1.2600
AUC _∞	1.2096	1.1484–1.2740
Regimen D vs Regimen A (Reference)		
C _{max}	1.1165	1.0026–1.2432
AUC _t	1.0903	1.0305–1.1535
AUC _∞	1.1483	1.0887–1.2112

Table 7. Analysis of Mean Intra gastric pH and Percentage of Time With Intra gastric pH >4 During the Total 24-hour Postdose Time Interval on Day 1 (Placebo) and on Day 3 (TAK-390MR) and of the Change From Baseline (Day 3 Minus Day 1)

Regimen	Result for Each Dosing Regimen				P Value ^a for Pairwise Comparison		
	A	B	C	D	B vs A ^b	C vs A ^b	D vs A ^b
Mean Intra gastric pH							
Day 1 (Placebo)	2.28	2.27	2.19	2.41	0.97	0.57	0.38
Day 3 (TAK-390MR)	4.46	4.25	4.43	4.53	0.09	0.71	0.60
Δ from Baseline (Day 3 Minus Day 1)\$	2.18	1.97	2.24	2.13	0.25	0.81	0.70
% Time Intra gastric pH >4							
Day 1 (Placebo)	17	18	16	19	0.90	0.55	0.55
Day 3 (TAK-390MR)	64	57	62	66	<0.01**	0.22	0.54
Δ from Baseline (Day 3 Minus Day 1)\$	47	39	46	47	0.02*	0.64	0.99

\$ Adjusting for the effect of the breakfast timing relative to dosing on pH

^aP values are from an ANOVA with effects for regimen, sequence, period, and subject nested within sequence. ^bRegimen A was defined as the reference regimen.

One skilled in the art would readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The molecular complexes and the methods, procedures, treatments, molecules, specific compounds described herein are presently representative of preferred embodiments, are exemplary, and are not intended as limitations on the scope of the invention. It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the scope and spirit of the invention.

All patents and publications mentioned in the specification are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. All patents and publications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

The invention illustratively described herein suitably may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. Thus, for example, in each instance herein any of the terms "comprising," "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments and optional features, modification and variation of the concepts herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention as defined by the appended claims.

In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups, those skilled in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms of any individual member or subgroup of members of the Markush group. For example, if X is described as selected from the group consisting of bromine, chlorine, and iodine, claims for X being bromine and claims for X being bromine and chlorine are fully described.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof, the method comprising the steps of :

administering to said patient a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a dosage form comprising a proton pump inhibitor, wherein said pharmaceutical composition is capable of being administered to a patient independent of the intake of food.

2. A method of treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof, the method comprising the steps of:

administering to said patient a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of:

(a) a first solid particle, wherein said first solid particle comprises an active agent and a first enteric coating, wherein the first enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 5.0 to about 5.5; and

(b) a second solid particle, wherein said second solid particle comprises an active agent and a second enteric coating, wherein the second enteric coating releases the active agent from the solid particle at a pH of about 6.2 to about 6.8;

wherein the first solid particle comprises from about 15% to about 50% by weight of the pharmaceutical composition and the second solid particle comprises from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical composition; and

further wherein said pharmaceutical composition is capable of being administered to a patient independent of the intake of food.

3. The method of claim 2, wherein the active agent in the first solid particle is dextansoprazole.

4. The method of claim 2, wherein the active agent in the second solid particle is dextansoprazole.

5. The method of claim 2, wherein the active agent in the first solid particle and the second solid particle is dextansoprazole.

6. The method of claim 2, wherein the first enteric coating has a pH of about 5.5.

7. The method of claim 6, wherein the first enteric coating comprises a methacrylic acid copolymer dispersion.
8. The method of claim 2, wherein the second enteric coating has a pH of about 6.75.
9. The method of claim 8, wherein the second enteric coating comprises a mixture of a methacrylic copolymer Type B and a methacrylic copolymer Type A in a ratio of 3:1.
10. The method of claim 2, wherein the first solid particle comprises a protective layer between the active agent and the first enteric coating.
11. The method of claim 2, wherein the second solid particle comprises a protective layer between the active agent and the second enteric coating.
12. The method of claims 10 or 11, wherein the protective layer is sucrose, hypromellose, a non-enteric coating or any combinations thereof.
13. The method of claim 12, wherein the non-enteric coating is hydroxypropylcellulose.
14. The method of claim 2, wherein the first solid particle comprises about 25% of the pharmaceutical composition and the second solid particle comprises about 75% of the pharmaceutical composition.
15. The method of claim 2, wherein the first solid particle is a granule.
16. The method of claim 2, wherein the second solid particle is a granule.
17. The method of claim 2, wherein the pharmaceutical composition is a tablet or capsule.
18. The method of claim 2, wherein the gastrointestinal condition is heartburn, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, a peptic ulcer, a stress ulcer, a bleeding peptic ulcer, a duodenal ulcer, infectious enteritis, colitis, diverticulitis, gastric hyperacidity, dyspepsia, gastroparesis, Zollinger-Ellison syndrome, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* associated disease, short-bowel syndrome, hypersecretory states associated with systemic mastocytosis or basophilic leukemia or hyperhistaminemia or combinations of any of the above disorders.

FIGURE 1

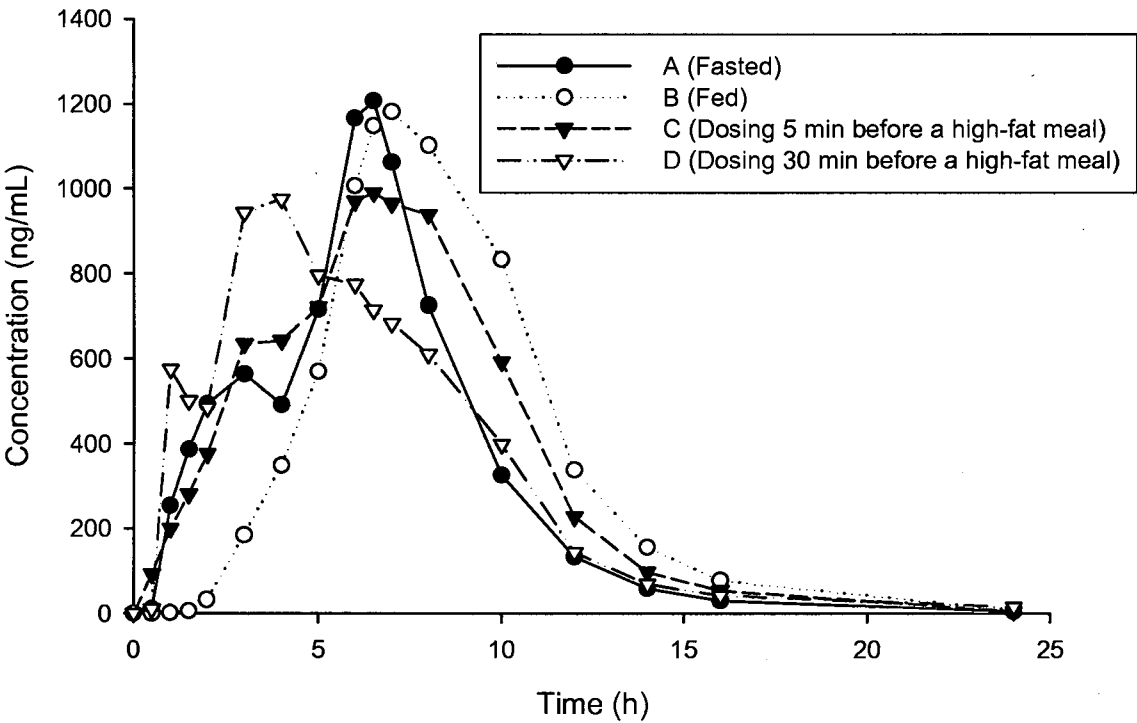
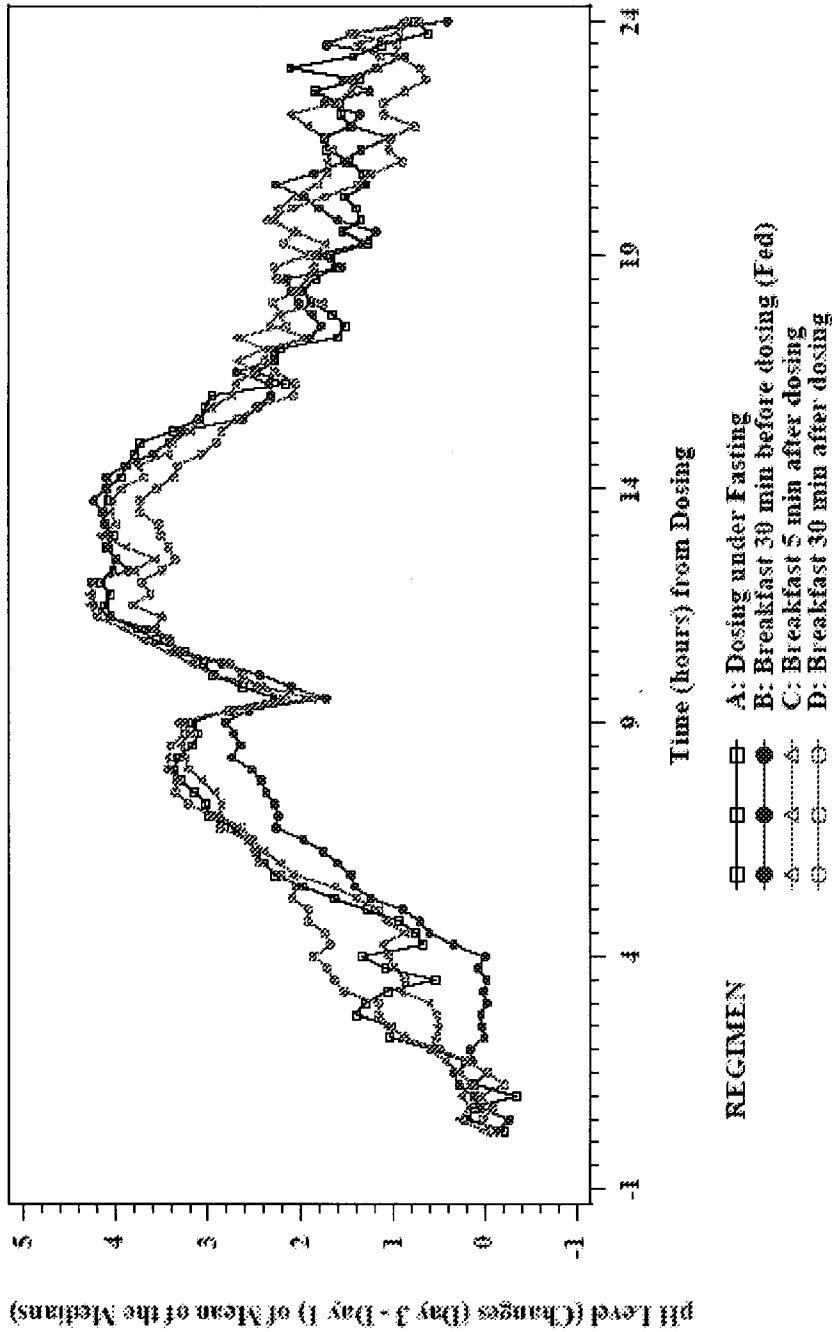


FIGURE 2



CHICAGO\2537765.1
ID/GZ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/79520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 63/00 (2008.04)

USPC - 424/93.41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC - 424/93.41

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST, Dialog, USPT, Google Patents, FreePatentsOnline, Google Scholar

Search Terms: drug, proton pump inhibitor, enteric coating, methacrylic copolymer, protective layer, pH, gastrointestinal, dexlansoprazole, sucrose, hydroxypropylcellulose

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2006/0018964 A1 (Combessis et al.) 26 January 2006 (26.01.2006) abstract, para [0001] entire document especially para [0002]-[0005], [0007], [0009], [0010], [0014], [0017], [0040], [0064]-[0065], [0068], [0079]	1 — 2-18
Y	US 2005/0226929 A1 (Xie et al.) 13 Oct 2005 (13.10.2005) especially para [0041]-[0042], [0072], [0074], [0080]	2-18
Y	US 5,889,051 A (Chen et al.) 30 March 1999 (30.03.1999) especially abstract, col.2, ln. 17-21	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2008 (11.12.2008)

Date of mailing of the international search report

23 DEC 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE DESORDENES GASTROINTESTINALES INDEPENDIENTES DE LA INGESTA DE ALIMENTO

Información sobre solicitud relacionada

5

Esta solicitud reivindica la prioridad para la La Solicitud U.S. No. 60998/754 radicada el 12 de octubre de 2007, y para la Solicitud U.S. No. 12/249, 258, radicada el 10 de octubre de 2008, los contenidos de las cuales se incorporan en este documento por referencia.

10

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de un desorden gastrointestinal por administración a un paciente en necesidad de este tratamiento de una composición farmacéutica, en donde dicha composición farmacéutica se puede administrar al paciente independiente del consumo de alimento. Específicamente la composición farmacéutica usada en dicho método comprende por lo menos dos partículas solidas cada una de las cuales contiene por lo menos un inhibidor de la bomba de protones.

20

Antecedentes de la invención

El estómago es un órgano digestivo. Este tiene forma de saco y está localizado entre el esófago y los intestinos. Casi que cada animal tiene un estómago.

25

El estomago humano es un músculo, elástico, una bolsa en forma de pera, ubicado a través en la cavidad abdominal por debajo del diafragma. Este cambia de tamaño y forma de acuerdo con su posición en el cuerpo y la cantidad de comida que haya en él. La pared del estomago está alineada con millones de glándulas gástricas, las cuales en conjunto secretan 400-800 mL de jugo gástrico en cada comida. En las glándulas gástricas se encuentran tres clases de células. Estas células son, las las células parietales, las células "jefe" y las células que secretan moco. Las células parietales contienen una enzima conocida como adenosina trifosfatasa H^+/K^+ . La adenosina trifosfatasa H^+/K^+ también se conoce como bomba ácida o bomba de protones. Esta proteína trans-membranal secreta iones H^+ (protones), por transporte activo, utilizando la energía del ATP. La concentración de H^+ en el jugo gástrico puede ser tan alta como 0.15 M, dando al jugo gástrico un pH menor de 1.

Los inhibidores de la bomba de protones (o "PPIs") son una clase de compuestos farmacéuticos que inhiben las secreciones ácidas gástricas mediante la inhibición de la adenosina trifosfatasa H^+/K^+ . Se conoce en el arte que las bombas de protones pueden existir bien sea en un estado activo o inactivo. Los PPIs solamente se unen a las bombas de protones. Los PPIs se metabolizan en las células parietales para activar los metabolitos sulfenamida que inactivan el grupo sulfihidrido de la bomba de protones, con lo que reducen la secreción de ión hidronio (Langtry and Wilde, "An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of of acid related disorders," *Drugs*, 54 (3): 473-500 (1997)).

25

Los PPIs, se prescriben frecuentemente para tratamientos cortos de úlceras duodenales activas, úlceras gástricas, enfermedad de reflujo gastro-intestinal

(GERD), esofagitis erosiva severa, GERD sistemático con pobre respuesta y condiciones de hipersecreción patológica tal como el síndrome de Zollinger Ellison. Estas condiciones ocurren por un desbalance entre la producción de ácido y pepsina (factores agresivos), y la producción de moco, bicarbonato y prostaglandinas (factores defensivos). Las condiciones listadas anteriormente
5 pueden presentarse en pacientes sanos o críticamente enfermos, y pueden estar acompañadas por significativos sangrados gastro-intestinales.

El lansoprazol, un PPI, vendido comercialmente, bajo el nombre de fábrica
10 PREVACID® es un benzimidazol sustituido, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil] metil] sulfinil] benzimidazol. El lansoprazol es un compuesto racémico, que contiene un enantiómero R y un enantiómero S. El enantiómero R del lansoprazol, también conocido como dexlansoprazol, también es un PPI (Ver WO 2004/035020).

15

Los PPIs se dosifican a pacientes que necesitan de este tratamiento en conjunto con la ingesta o consumo de alimento o comida. Por ejemplo, la etiqueta para PREVACID® (lansoprazol) indica que el PREVACID® “debe tomarse antes de comer” y la etiqueta para NEXIUM® (esomeprazol magnesio), también un PPI,
20 indica que el “NEXIUM® debe tomarse por lo menos una hora antes de cada comida”. Por lo tanto, los pacientes están incapacitados para tomar PPIs cuando sea conveniente para ellos hacerlo, en su lugar deben recordar tomar su medicación con la ingesta o consumo de alimento o por lo menos una hora antes de la ingesta o consumo de alimento. Con el propósito de mejorar el bienestar del
25 paciente, hay una necesidad en el arte de composiciones farmacéuticas que contengan PPIs, tales como dexlansoprazol, que se puedan dosificar a un paciente independientemente de la ingesta o consumo de alimento.

Resumen de la invención

En una implementación, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de un desorden gastro-intestinal de un paciente que necesita
5 de éste tratamiento. El método comprende las etapas de:

Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de un inhibidor de la bomba de protones, en donde dicha composición farmacéutica se puede administrar al paciente de
10 manera independiente de la ingesta de alimento.

En otra implementación, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de un desorden gastro-intestinal de un paciente que necesita de éste tratamiento. El método comprende las etapas de:
15

Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de:

(a) Una primera partícula sólida, en donde dicha partícula sólida comprende un agente activo y un primer recubrimiento entérico, en donde el primer
20 recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula sólida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5; y

(b) Una segunda partícula sólida, en donde dicha partícula sólida comprende un agente activo y un segundo recubrimiento entérico, en donde el segundo recubrimiento entérico libera el agente activo de la
25 partícula sólida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8.

En donde la primera partícula sólida comprende cerca de 15% a cerca de 50% en peso de la composición farmacéutica y la segunda partícula

sólida comprende cerca de 50% a cerca de 85% en peso de la composición farmacéutica; y

Además donde dicha composición farmacéutica se puede administrar a un paciente de manera independiente de la ingesta de alimento.

5

En el método anterior, la primera partícula sólida puede ser un gránulo. Adicionalmente, la segunda partícula sólida puede ser un gránulo. Preferiblemente, tanto la primera como la segunda partículas sólidas son cada una gránulos. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una tableta o una

10 cápsula.

El agente activo en la primera partícula sólida puede ser dexlansoprazol. El agente activo en la segunda partícula sólida puede ser dexlansoprazol. Preferiblemente el agente activo en la primera partícula sólida y en la segunda

15 partícula sólida es dexlansoprazol.

Preferiblemente, el primer recubrimiento entérico tiene un pH de cerca de 5.5 y comprende una dispersión de co-polímero del ácido metacrílico. Preferiblemente, el segundo recubrimiento entérico tiene un pH de cerca de 6.75 y

20 comprende una mezcla de un co-polímero metacrílico Tipo B y un co-polímero metacrílico Tipo A en una relación de 3:1.

Opcionalmente, la primera partícula sólida comprende una capa protectora entre el agente activo y el primer recubrimiento entérico. Opcionalmente, la

25 segunda partícula sólida comprende una capa protectora entre el agente activo y la segunda capa de recubrimiento entérico. Si está presente, la capa protectora

puede estar hecha de un sacárido, un sacárido de almidón o cualquier combinación de éstos.

En el método mencionado anteriormente, la primera partícula sólida
5 comprende cerca de 25% de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida comprende cerca de 75% de la composición farmacéutica.

Las condiciones gastro-intestinales del paciente que se pueden tratar de conformidad con el método anterior incluyen, pero no se limitan a, ardor de
10 estómago, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, úlcera péptica, úlcera por estrés, úlcera péptica sangrante, úlcera duodenal, enteritis infecciosa, colitis, diverticulitis, hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparesis, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, enfermedad asociada al *Helicobacter*
15 *pylori*, síndrome de intestino corto, estados de hipersecreción asociados con mastocitosis sistémica o leucemia basofílica o hiperhistaminemia o combinaciones de cualquiera de éstos desordenes.

En una segunda implementación, la presente invención se relaciona con un
20 método para el tratamiento de un desorden gastro-intestinal de un paciente que necesite de éste tratamiento. El método comprende las etapas de:

Administrar a dicho paciente una cápsula que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de:

25 (a) Un primer gránulo, en donde dicho primer gránulo comprende dexlanzoprazol y un primer recubrimiento entérico, en donde el primer

recubrimiento entérico libera el dexlanzoprazol del gránulo a un pH de cerca de 5.5; y

(b) Un segundo gránulo, en donde dicha segundo gránulo comprende dexlanzoprazol y un segundo recubrimiento entérico, en donde el
5 segundo recubrimiento entérico libera el dexlanzoprazol de la partícula sólida a un pH de cerca de 6.75;

En donde el primer gránulo comprende cerca de 25% de la cápsula y el segundo gránulo comprende cerca del 75% de la cápsula; y

Además donde dicha cápsula se puede administrar a un paciente de
10 manera independiente de la ingesta de alimento.

En el método anterior, el primer recubrimiento entérico comprende una dispersión de co-polímero de ácido metacrílico y el segundo recubrimiento entérico comprende una mezcla de un co-polímero metacrílico Tipo B y un co-polímero
15 metacrílico Tipo A en una relación de 3:1. Adicionalmente, en el método anterior, el primer gránulo puede comprender además una capa protectora entre el dexlanzoprazol y el primer recubrimiento entérico y el segundo gránulo puede comprender además una capa protectora entre el dexlanzoprazol y el segundo recubrimiento entérico. La capa protectora contenida en cada uno de los gránulos
20 puede estar hecha de un sacárido, un almidón sacárido o cualquier combinación de éstos.

Las condiciones gastro-intestinales del paciente que se pueden tratar de conformidad con el método anterior incluyen, pero no se limitan a, ardor de
25 estómago, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, úlcera péptica, úlcera por estrés, úlcera péptica sangrante, úlcera duodenal, enteritis infecciosa, colitis, diverticulitis,

hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparesis, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, enfermedad asociada al *Helicobacter pylori*, síndrome de intestino corto, estado de hipersecreción asociados con mastocitosis sistémica o leucemia basofílica o hiperhistaminemia o
5 combinaciones de cualquiera de éstos desordenes.

Breve descripción de las figuras.

La Figura 1 muestra las concentraciones de TAK-390 MR promedio en
10 plasma vs los perfiles de tiempo para cada uno de los Regímenes A – D según se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 2 ilustra que los resultados del pH intra-gástrico descritos en el Ejemplo 2 sugieren que los cambios fármaco-cinéticos de TAK-390 bajo diferentes
15 condiciones de ayuno/alimentación no tienen un efecto relevante sobre la fármaco-dinámica de TAK-390 MR.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

20

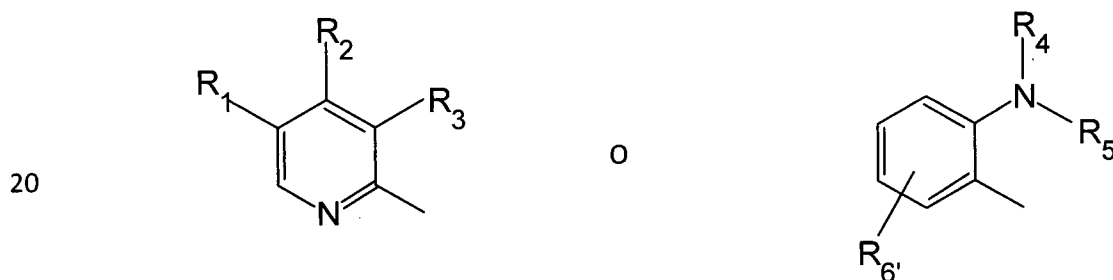
Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto establezca claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a “un
25 agente activo” incluye un único agente activo así como también dos o más agentes activos diferentes en combinación.

En la descripción y reivindicación de la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones precisadas más adelante.

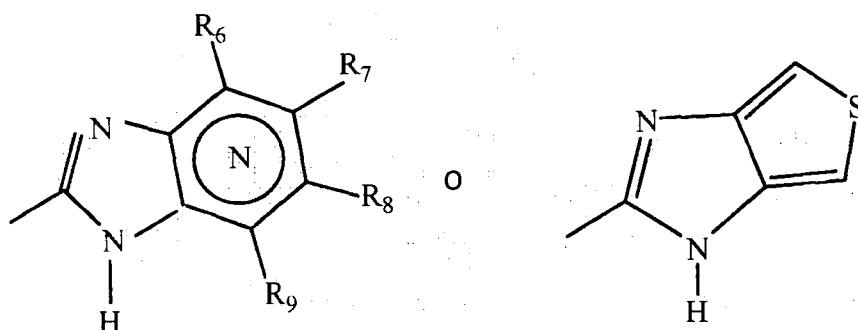
Los términos "agente activo", "ingrediente activo", y "medicamento" se utilizan aquí de manera intercambiable para hacer referencia a los compuestos de la fórmula general I (más adelante), una sal alcalina de ésta, un metabolito de ésta o una pro-droga de ésta, uno único enantiómero de esta, una sal alcalina de ésta (tal como por ejemplo, sales de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ o K^+), un metabolito de ésta o una pro-droga de ésta o un enantiómero único de los compuestos de la Fórmula general I, una sal alcalina de un enantiómero único de los compuestos de la Fórmula general I, un metabolito de un enantiómero único de los compuestos de la Fórmula general I o una pro-droga de un enantiómero único de los compuestos de la Fórmula general I:



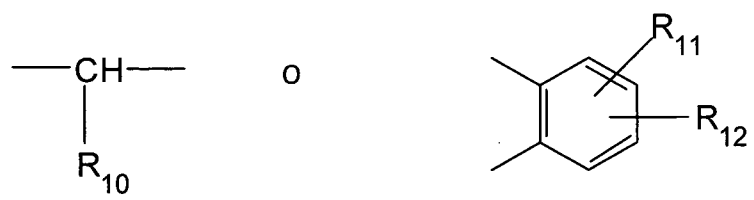
En donde Het_1 es:



Het_2 es:



X es:



5 En donde

N en la mitad benzimidazol significa que uno de los átomos de carbono del anillo sustituido con R₆-R₉ opcionalmente se puede cambiar por un átomo de nitrógeno sin ningún sustituyente;

10

R₁, R₂ y R₃ son el mismo o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alcóxi opcionalmente sustituido con flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilo y fenilalcóxi;

15

R₄ y R₅ son el mismo o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo y arilalquilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcóxi;

20

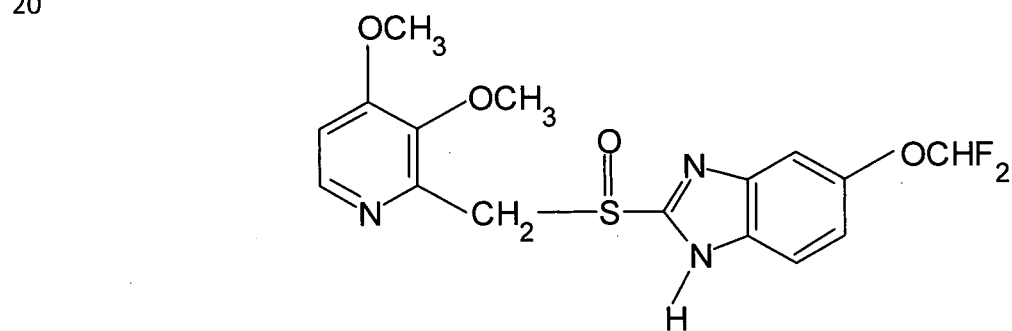
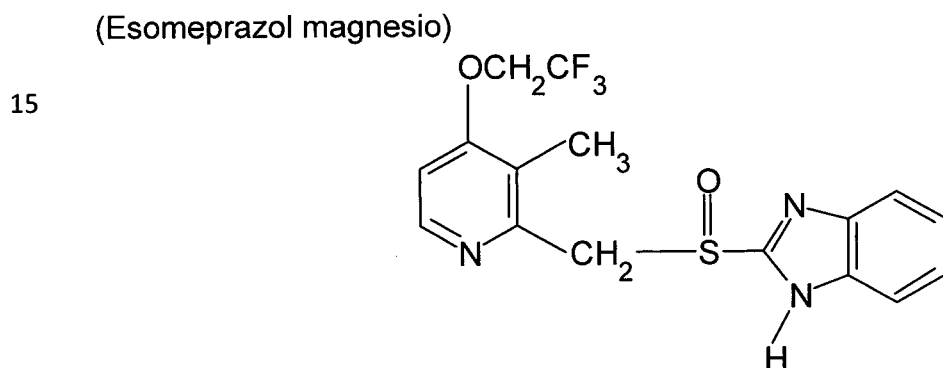
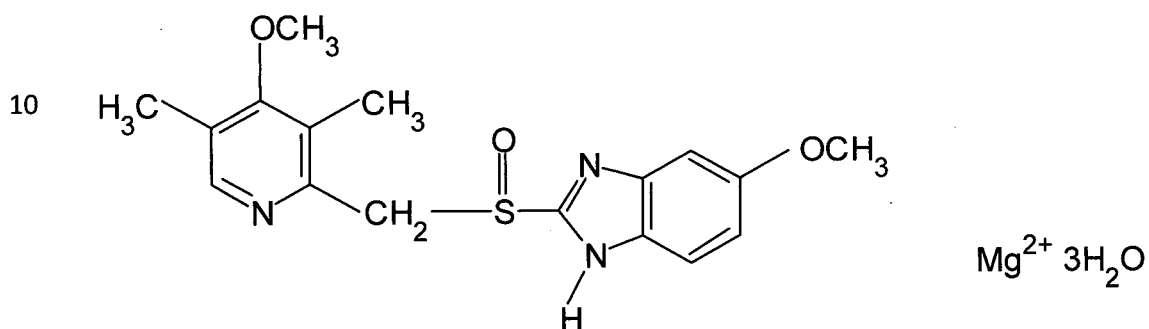
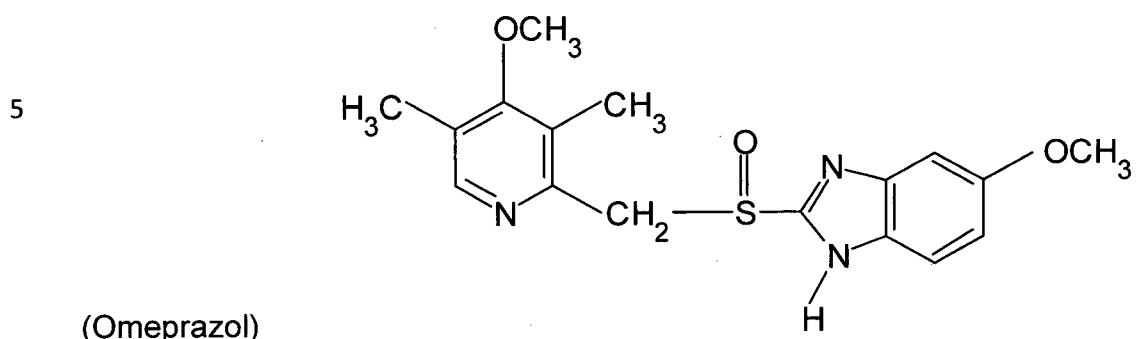
R₆-R₉ son el mismo o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alcóxi, halógeno, haloalcóxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, oxazolinilo, trifluoroalquilo, un anillo heterocíclico que además puede estar sustituido o adyacente a los grupos R₆-R₉ que forman estructuras en anillo que pueden además estar sustituidas;

25

R₁₀ es hidrógeno; y

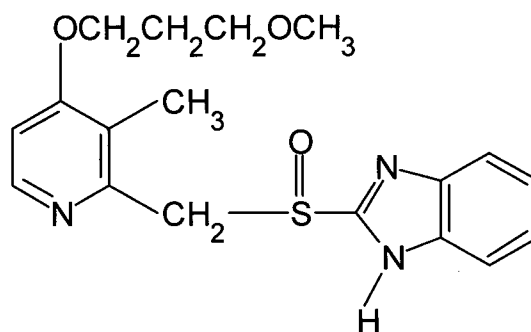
R_{11} y R_{12} son el mismo o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno o alquilo.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula I son



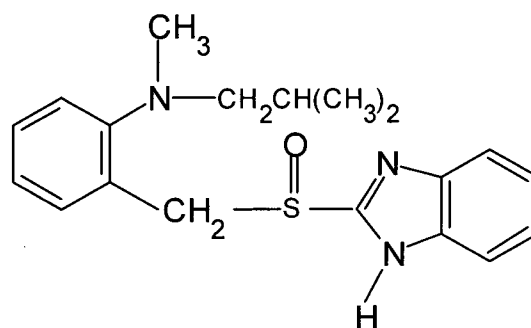
(Pantoprazol)

5

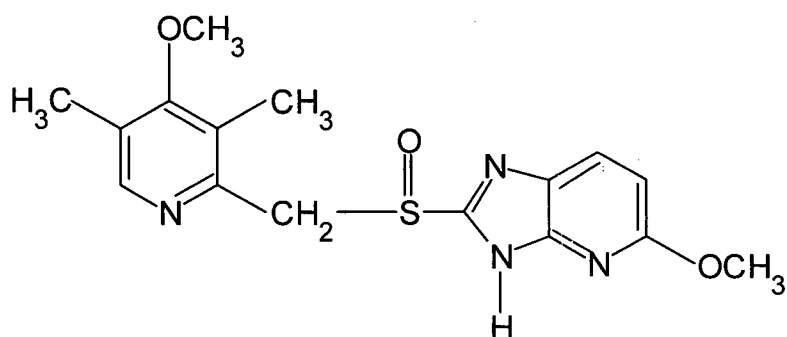


(Rabeprazol)

10



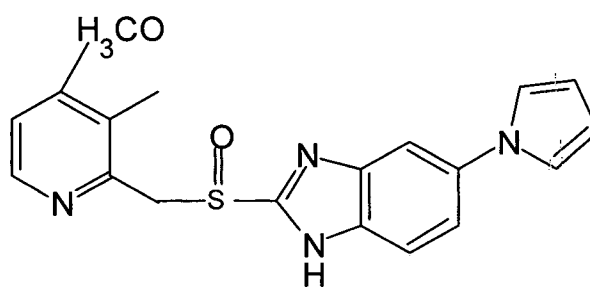
15



(Tenatoprazol)

y

20



(Ilaprazol)

El compuesto más preferido de la fórmula I es el dextransoprazol, el
 25 enantiómero R del lansoprazol.

Los términos “administra”, “administrar”, “administrado” o “administración” se refieren a cualquier manera de proporcionar un medicamento a un sujeto o paciente. Las rutas de administración se pueden llevar a cabo a través de cualquier medio conocido por aquellos versados en el arte. Tales medios incluyen, pero no se limitan a, oral, bucal, intravenoso, subcutáneo, intramuscular, por inhalación y similares.

Como se usa en este documento, el término “biodisponibilidad” se refiere a la tasa, extensión y duración con la cual un ingrediente activo o medicamento entra y se mantiene en la circulación general, y por la tanto permite el acceso al sitio de acción. Se puede alcanzar una biodisponibilidad más alta, por ejemplo aumentando el ingrediente activo o la duración de la acción del medicamento. Los métodos para determinar la biodisponibilidad de los ingredientes activos o medicamentos son bien conocidos por aquellos versados en el arte.

15

Como se usa en este documento, el término “tos crónica” se refiere a una tos que dure un período de por lo menos (1) una semana, preferiblemente por lo menos dos (2) semanas y lo más preferible por lo menos (3) semanas. Los métodos de tratamiento de tos crónica usando PPIs se divulgan en Chung, *Clin. Exp. Allergy*, 35: 245-246 (2005).

20

El término “forma de dosificación” se refiere a cualquier objeto sólido, semi-sólido, o composición farmacéutica líquida diseñada para contener una cantidad pre-determinada específica (i.e. dosis) de cierto ingrediente activo. Las formas adecuadas de dosificación pueden ser sistemas de entrega de medicamentos farmacéuticos, que incluyen aquellos para administración oral, administración bucal, administración rectal, entrega tópica o sub-mucosa, o implantes sub-

25

cutáneos u otros sistemas de de entrega de medicamentos implantados y similares. Preferiblemente, la forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se considera que sea sólida; sin embargo ellas pueden contener componentes líquidos o semi-sólidos.

5

Por una “cantidad efectiva” o una “cantidad efectiva terapéuticamente” de una forma de dosificación se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del ingrediente activo para proporcionar el efecto deseado. La cantidad del ingrediente activo que es “efectiva” variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y la condición general del individuo, el ingrediente activo particular o el ingrediente activo y los similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una “cantidad efectiva” exacta. Sin embargo, una “cantidad efectiva” apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por alguien de ordinario versado en el arte utilizando experimentación de rutina.

15

Como se usa en este documento, el término “desdoren gastro-intestinal” se refiere a cualquier enfermedad o desorden del tracto gastro-intestinal superior e inferior de un paciente que incluye, por ejemplo, ardor de estomago, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, úlcera péptica, úlcera por estrés, úlcera péptica sangrante, úlcera duodenal, enteritis infecciosa, colitis, diverticulitis, hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparesis, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo gastro-esofágico (“GERD”) (i.e., reflujo ácido) que incluye, pero no se limita a, GERD sintomático y asintomático, enfermedades asociadas al *Helicobacter pylori*, estados de hipersecreción asociados con mastocitosis sistémica o leucemia basofílica e hiperhistaminemia que resultan, por ejemplo, de neurocirugía, lesiones en la cabeza, trauma severo en el cuerpo o quemaduras.

Como se usa aquí, el término "tracto gastrointestinal más bajo", se refiere al íleo, el colon, el ciego y el recto.

El término "paciente" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo humanos y no humanos. En este documento, los términos paciente y sujeto se pueden utilizar de manera intercambiable.

Por "aceptable farmacéuticamente" tal como en la definición de un "excipiente aceptable farmacéuticamente" o un "aditivo aceptable farmacéuticamente" se entiende un material que no es biológicamente activo o indeseable de otra manera, i.e., el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causarle ningún efecto biológico indeseable.

Como aquí se usa, el término "estabilizante", se refiere a cualquier compuesto o material químico que minimiza la degradación del ingrediente activo o medicamento por el ambiente ácido del estomago. Ejemplos de estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, sales de carbonato o bicarbonato de aluminio, sales de los metales del grupo IA o de los metales del grupo II A (tales como, pero no limitadas a, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, etc.), sales carbonato o bicarbonato de los metales del grupo IA o del grupo IIA (tales como, sal carbonato o bicarbonato de sodio, sal carbonato o bicarbonato de magnesio o sal bicarbonato de calcio), polímeros, alginato de sodio, esteroides, alcoholes grasos y combinaciones de éstos.

25

Ejemplos de los polímeros que se pueden usar como estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, homo-polímeros semipermeables, co-polímeros

semi-permeables y similares. Preferiblemente los polímeros esteres de celulosa, éteres de celulosa y éster-éteres de celulosa. Los polímeros de celulosa tienen un grado de sustitución ("DS") de sus unidades de anhidro-glucosa mayor que 0 y hasta 3, inclusive. Grado de sustitución significa el número promedio de grupos

5 hidroxilo presentes originalmente sobre la unidad de anhidro-glucosa que se reemplazan por un grupo sustituyente o se convierten en otro grupo. La unidad de anhidro-glucosa puede estar parcialmente o completamente sustituida con grupos tales como acilo, alcanilo, alquenoilo, aroilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato,

10 grupos que forman polímeros semi-permeables, y similares.

Ejemplos de polímeros semi-permeables incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-,

15 di- y tri- alcanilatos de celulosa, mono-, di- y tri- alquenilato de celulosa, mono-, di- y tri-aroiatos de celulosa y similares. Ejemplos de polímeros incluyen acetato de celulosa que tiene un DS de 1.8 a 2.3 y un contenido de acetilo de 32 a 39.9%; diacetato de celulosa que tiene un DS de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35%; triacetato de celulosa que tiene un DS de 2 a 3 y un contenido de acetilo de

20 34 a 44.8%, y similares. Polímeros de celulosa más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un DS de 1.8 y un contenido de propionilo de 38.5 %, proiponato acetato de celulosa que tiene un contenido de de acetilo de 1.5 a 7 % y un contenido de propionilo de 39 a 42 %, proiponato acetato de celulosa que tiene un contenido de de acetilo de 2.5 a 3 % y un contenido promedio de

25 propionilo de 39.2 a 45 % y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%, butirato acetato de celulosa que tiene un DS de 1.8, un contenido de acetilo de 13 a 15 % y un contenido de butirilo de de 34 a 39 %, butirato acetato de celulosa que tiene

un contenido de acetilo de 2 a 29 % y un contenido de butirilo de 17 a 53 % y un contenido de hidroxilo de 0.5 a 4.7 %, triacilatos de celulosa que tienen un DS de 2.6 a 3, tales como trivalerato de celulosa, trilamato de celulosa, tripalmitado de celulosa, trioctanoato de celulosa y tripropionato de celulosa, diesteres de celulosa
5 que tienen un DS de 2.2 a 2.6, tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa y similares; y esterres de celulosa mezclados, tales como acetato valeratato de celulosa, , acetato succinato de celulosa, propionato succinato de celulosa, acetato octanoato de celulosa, valerato palmitato de celulosa, acetato heptanoato de celulosa, y similares. Los
10 polímeros semipermeables se conocen en la Patente U.S. No. 4, 077, 407, y se pueden sintetizar por los procedimientos descritos en *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., New York, N.Y.

15 Los polímeros semi-permeables comprenden acetato de dimetil celulosa acetaldehído, etilcarbamato acetato de celulosa, metilcarbamato acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de celulosa, poliamida semipermeable, poliuretanos semipermeables; poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros semipermeables entrecruzados selectivamente formados por la co-precipitación de
20 un anión y un catión, como se divulga en las Patentes U.S. Nos. 3, 173, 876, 3, 276, 586, 3,541, 005, 3, 541, 006 y 3, 546, 142, polímeros semipermeables, como se divulga por Loeb et al en la Patente U.S. No. 3, 133, 132, derivados de poliestireno semipermeables, poli(estirenosulfonato de sodio) semipermeable, poli(vinilbenciltrimetilamonio cloruro) semipermeable; y polímeros semipermeables
25 que presentan una permeabilidad de fluido de 10^{-5} a 10^{-2} /cc.mil/cm hr.atm) expresada como atmósferas de las diferencias de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Los polímeros conocidos por aquellos

versados en el arte se describen en las Patentes U.S. Nos. 3, 845, 770, 3, 916, 899, y 4, 160, 020; y en *Handbook of Common Polymers*, Scott and Roff (1971) CRC Pres, Cleveland, Ohio.

5 Ejemplos de esteroides que se pueden usar como estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, fitoesteroides (tales como ergosteroides, estigmasterol, sitosterol, brasicasterol y campesterol), zooesteroides (tales como colesterol y lanosterol) o combinaciones de éstos.

10 Los alcoholes grasos que se pueden utilizar como estabilizantes pueden ser alcoholes primarios lineales, saturados o insaturados que tienen de 10 a 30 átomos de carbono. Ejemplos de alcoholes grasos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, alcohol mirístico o alcohol estearílico.

15 Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a una reducción en la severidad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, prevención de la ocurrencia de los síntomas y/o causas subyacentes, y mejora o curación del daño. Así, por ejemplo, "tratar" a un paciente involucra la prevención de un desorden particular o de un evento adverso
20 fisiológicamente en un individuo susceptible, así como también el tratamiento de un individuo sintomático clínicamente mediante la inhibición o regresión de la causa de un desorden o enfermedad.

Como se usa en este documento, el término "úlceras" se refiere a lesiones
25 en el recubrimiento del tracto gastrointestinal superior que se caracterizan por una pérdida de tejido. Tales úlceras incluyen, pero no se limitan a úlceras gástricas, úlceras duodenales y gastritis.

Como aquí se utiliza, el término "tracto gastrointestinal superior" se refiere al esófago, el estómago, el duodeno y el yeyuno.

En condiciones de ayuno el pH del estómago varía entre un pH de 2 a 6 (se
5 considera que un pH menor que 7 es ácido). El pH del intestino delgado es más alcalino que el pH del estómago y aumenta desde el duodeno hasta el íleo. El ingrediente activo de la presente invención, como otros PPIs conocidos el arte, es sensible al ácido. Este se degrada rápidamente a un pH ácido hasta un compuesto inactivo. Cuando una tableta o una cápsula se disuelve en el estómago, esta
10 tableta o cápsula se mezcla completamente con los contenidos gástricos del estómago. Después de la transferencia desde el estómago hasta el duodeno, los contenidos gástricos son neutralizados lentamente por el bicarbonato presente en el duodeno. Así, el pH aumenta con la transición de los contenidos gástricos a través del intestino delgado.

15

La localización exacta de la absorción del medicamento, bien sea en el estómago, intestino delgado o a través del tracto gastrointestinal, es incierta. Los inventores de la presente invención descubrieron que el ingrediente activo tiene un sitio específico de absorción en la parte superior del intestino delgado (Ver el
20 Ejemplo 4). Específicamente, la absorción del ingrediente activo es significativamente más alta en la parte superior del intestino delgado, a saber en el área del duodeno, en el área superior del yeyuno o una combinación de las áreas del duodeno y la parte superior del yeyuno, en donde el pH es más ácido.

25 **Descripción de la presente invención**

Se conoce en el arte que los inhibidores de la bomba de protones (PPIs), tales como el lansoprazol, omeprazol, etc., se administran oralmente a los pacientes en conexión con la ingesta de alimento (tal como por ejemplo, a la hora de ingerir una comida, tal como el desayuno). De hecho, la etiqueta del

5 PREVACID® (lansoprazol) indica que el PREVACID® “se debe tomar antes de comer”. A manera de otro ejemplo, la etiqueta del “NEXIUM ® (esomeprazol magnesio) señala que se debe tomar por lo menos una hora antes de las comidas”. Sin embargo, la administración de tales PPIs en conjunción con el consumo de alimento disminuye la exposición sistémica del PPI. Los inventores

10 han descubierto un método de tratar a un paciente con una composición farmacéutica que contiene por lo menos un PPI, en donde la composición farmacéutica se puede administrar al paciente independientemente de la ingesta o consumo de alimento o comida. Los inventores también han descubierto que administrar la composición farmacéutica de la presente invención a un paciente en

15 necesidad de éste tratamiento produce beneficios inesperados y sorprendentes. Específicamente, se conoce en el arte que la administración de PPIs tales como PREVACID® con una comida alta en grasa produce una disminución de aproximadamente 50% a 70% en los valores $C_{\text{máx}}$ y AUC_{∞} , respectivamente. Esta es una disminución sustancial en la exposición sistémica del PPI después de la

20 administración con una comida alta en grasa. Similarmente, se ha demostrado que la administración de NEXIUM ® dentro de los 15 minutos con una comida alta en grasa tiene un efecto negativo sobre su absorción y biodisponibilidad (tanto $C_{\text{máx}}$ y AUC) (Ver, Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*; 64:386-390 (2007)). Sin embargo los inventores han encontrado que la administración de las

25 composiciones farmacéuticas de la presente invención con una comida alta en grasa conduce a un aumento en la exposición sistémica del PPI después de la administración de tal comida alta en grasa. Por ejemplo, como se mostrará en este

documento, los inventores han encontrado que la administración oral de una dosis de 90 mg de dexlansoprazol con una comida alta en grasa produce aproximadamente un incremento del 37% en los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{∞} , respectivamente.

5

Los métodos de la presente invención involucran administrar a un paciente en necesidad de éstos tratamientos una composición farmacéutica independiente de la ingesta o consumo de alimento o comida. La composición farmacéutica usada en los métodos de la presente invención contiene una cantidad efectiva
10 terapéuticamente de por lo menos dos tipos diferentes de partículas sólidas de por lo menos un agente activo. Preferiblemente, las partículas sólidas son uno o más gránulos. Aunque la composición farmacéutica puede contener cualquier número de diferentes tipos de partículas sólidas, se prefiere que la composición farmacéutica contenga por lo menos dos tipos diferentes de partículas sólidas. Las
15 partículas que comprenden la composición farmacéutica pueden contener un ingrediente activo único o pueden comprender una mezcla de uno o más ingredientes activos. Adicionalmente, cada una de las diferentes partículas puede contener un ingrediente activo diferente. Sin embargo, se prefiere que por lo menos una partícula contenga dexlansoprazol como ingrediente activo. Se prefiere
20 aún más que cada una de las partículas contenidas en la composición farmacéutica contengan el mismo ingrediente activo, a saber dexlansoprazol. Como se menciona antes, la composición farmacéutica contiene por lo menos dos partículas sólidas.

25

En un aspecto, las primeras partículas solidas comprenden un agente activo y un recubrimiento entérico. En otro aspecto, las segundas partículas comprenden un agente activo y un recubrimiento entérico. Aún en otro aspecto, las primeras

partículas sólidas comprenden un agente activo y u primer recubrimiento entérico y las segundas partículas sólidas comprenden un segundo agente activo (que puede ser el mismo o diferente agente activo que el agente activo en las primeras partículas sólidas, pero preferiblemente es el mismo agente activo) y un segundo
5 recubrimiento entérico.

Las primeras partículas sólidas tienen un núcleo que comprende el agente activo y opcionalmente, uno o más estabilizantes aceptables farmacéuticamente (tal como, pero no limitado a, carbonato de magnesio), uno o más polímeros
10 aceptables farmacéuticamente, uno o más aglutinantes aceptables farmacéuticamente (tal como hidroxilpropilcelulosa) uno o más desintegrantes aceptables farmacéuticamente (tales como, pero no limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio entrecruzada (Ac-Di-So1, fabricada por FMC International Co., Ltd.),
15 polivinil pirrolidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o cualquier combinación de éstos) uno o más excipientes y cualquier combinación de éstos. El núcleo se puede producir utilizando las técnicas de rutina conocidas en el arte, tales como, pero no limitadas a, mezclado directo, granulación seca (compactación con rodillo), granulación húmeda (granulación por alta cizalla),
20 molienda o tamizado, secado (si se uso granulación en húmedo) extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión y opcionalmente recubrimiento. Alternativamente, el núcleo se puede hacer asperjando el ingrediente activo sobre un vehículo inactivo (inerte) o esfera utilizando las técnicas de rutina conocidas en el arte. Se pueden usar aglutinantes cuando se
25 asperja el ingrediente activo sobre el vehículo inactivo. Los vehículos inactivos o esferas sobre las cuales se pueden asperjar los ingredientes son bien conocidos en el arte. Específicamente, ejemplos de las esfera que se pueden usar, incluyen

pero no se limitan a, esferas de sacarosa, o esferas de sacarosa y almidón (tales como NON-PARIEL-101, NON-PARIEL-105 producidos por Freund Industrial Co., Ltd.) o un producto granulado de manera esférica de una esfera de celulosa cristalina o celulosa cristalina y lactosa. La capa del agente activo se forma
5 cuando el agente activo se asperja sobre el vehículo inactivo o esfera.

La partícula sólida también puede contener una capa protectora o intermedia entre el núcleo y la capa entérica. El propósito de la capa protectora es prevenir el contacto directo del agente activo (o capa del agente activo) con la
10 capa entérica. La capa protectora se forma sobre o alrededor del núcleo usando técnicas de rutina conocidas en el arte. Por ejemplo, los componentes de la capa intermedia se pueden diluir con agua purificada y los similares y la mezcla se asperja en forma líquida para recubrir el núcleo que contiene el agente activo. Al tiempo que se aplica la capa protectora, se puede usar opcionalmente un agente
15 aglutinante (también conocido como un ligante), tal como hiroxipropilcelulosa (alternativamente la hidroxipropilcelulosa se puede incluir en el núcleo como un ligante).

La capa protectora se puede hacer de sacáridos, tales como sacarosa
20 (azúcar blanco purificado (aquella pulverizada (azúcar en polvo) y aquella no pulverizada) y similares), sacárido de almidón tal como, almidón de maíz, lactosa, miel y alcoholes azúcares (tales como D-manitol, eritritol y similares). Compuestos apropiados con materiales bases poliméricos tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, TC-
25 5 y los similares), polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, metilcelulosa e hidroxietil metil celulosa como se describe en WO 2004/035020, los contenidos de las cuales se incorporan aquí por referencia. A la capa protectora se puede agregar, si es

necesario, uno más excipientes aceptables farmacéuticamente (tales como, pero no limitados a, uno o más formadores de película (tal como Hipromelosa 2910), uno o más mejoradores de fluidez (tal como talco), uno o más agentes enmascarantes, uno o más pigmentos (tal como dióxido de titanio), uno o más anti-adherentes (tal como talco), uno o más agentes anti-estáticos (tales como, 5 óxido de titanio, talco y similares) o cualquier combinación de éstos. La capa protectora se aplica en la cantidad de cerca de 0.02 partes en peso a cerca de 1.5 partes en peso con base en una parte en peso de las partículas sólidas que contienen el agente activo, y preferiblemente cerca de 0.05 partes en peso a cerca 10 de 1 parte en peso.

Como se mencionó anteriormente, el primer gránulo también contiene un primer recubrimiento entérico. El primer recubrimiento entérico rodea el núcleo y libera el agente activo desde la partícula sólida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 15 5.5. Preferiblemente, el primer recubrimiento entérico libera el agente activo desde la partícula sólida a un pH de cerca de 5.5. El primer recubrimiento entérico libera el agente activo desde la partícula sólida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5., en los segmentos proximal y distal del intestino delgado.

20 El primer recubrimiento entérico recubre y rodea el núcleo (el cual puede o no contener capa protectora). Se puede utilizar en la composición farmacéutica cualquier recubrimiento entérico que permita la liberación del agente activo a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5. Un ejemplo de un primer recubrimiento entérico es una dispersión de un co-polímero del ácido metacrílico, tal como EUDRAGIT®L 25 30 D-55 (Evonik Industries, Alemania) y EUDRAGIT® 100 -55. Otros ejemplos de materiales que se pueden utilizar para el primer recubrimiento entérico incluyen,

pero no se limitan a, ftalato de hipromelosa (HP-50 o HP-55), ftalato de polivinil acetato, ftalato de acetato de celulosa, succinato de hipromelosa acetato.

Como también se menciona anteriormente, la composición farmacéutica
5 contiene por lo menos una segunda partícula sólida. Los componentes de la
segunda partícula sólida son idénticos a los componentes descritos antes para la
primera partícula sólida (nombradas, en términos de núcleo, capa protectora, etc.).
La diferencia entre la primera partícula sólida y la segunda partícula sólida es el
recubrimiento entérico, específicamente, el segundo recubrimiento entérico. El
10 segundo recubrimiento entérico rodea el núcleo y libera el agente activo desde la
partícula sólida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8. Preferiblemente, el
segundo recubrimiento entérico libera el agente activo dese la partícula sólida a un
pH de cerca de 6.75. El segundo recubrimiento entérico libera el agente activo
desde la partícula sólida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8 en los segmentos
15 más distales del intestino delgado.

El segundo recubrimiento entérico recubre y rodea el núcleo (que puede
contener o no capa protectora). Se puede utilizar en la composición farmacéutica
cualquier recubrimiento entérico que permita la liberación del agente activo a un
20 pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8. Un ejemplo del segundo polímero entérico es la
mezcla de un co-polímero metacrílico Tipo B y un co-polímero metacrílico Tipo A.
El co-polímero metacrílico Tipo B y el co-polímero metacrílico Tipo A están en una
relación 4:1 a 1:4, preferiblemente en una relación de 3:1. Un ejemplo de un co-
polímero metacrílico Tipo B es EUDRAGIT® S-100 y un co-polímero metacrílico
25 Tipo A es EUDRAGIT® L-100. Otro material que se puede usar opcionalmente
como segundo recubrimiento entérico es el succinato de hipromelosa acetato o
una mezcla de grados diferentes de succinato de hipromelosa acetato con varios

grados de sustitución, tales como aquellos proporcionados en la Tabla A, siguiente.

Tabla A*

Grado	pH de solubilidad en solución amortiguadora de McIlvaine
LF**	≥ 5.5.
MF**	≥ 6.0
HF**	≥ 6.8
LG	≥ 5.5
MG	≥ 6.0
AS/HG	≥ 6.0

5 *Los polímeros listados en la Tabla A están disponibles como Shin-Etsu AQOAT Agentes de recubrimiento entérico de Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Japón.

 ** F es grado polvo fino (el tamaño promedio de partícula es de cerca de 5 µm).

 Más específicamente, el grado HF se podría usar para obtener un pH de
10 liberación iniciando en 6.8. Más aún, los grados HF o HG y MF o MG se podrían
mezclar en una relación de 1:3 para obtener un pH de liberación del agente activo
iniciando en un pH de cerca de 6.2. La liberación del agente activo a un pH de
cerca de 6.5 se podría obtener utilizando una relación 5:3 de HF a MF. La
liberación del agente activo a un pH de cerca de 6.75 se podría obtener utilizando
15 una relación 15:1 de HF a MF. La liberación del agente activo a pH 6.4 se podría
obtener utilizando una relación de 1:1 de HF a MF.

También se pueden agregar al primer recubrimiento entérico, al segundo recubrimiento entérico o a ambos el primer recubrimiento entérico y el segundo recubrimiento entérico, si es necesario, uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente (tales como, pero no limitados a, uno más agentes enmascarantes (tal como óxido de titanio y los similares)), uno o más anti-adherentes (tal como talco), uno o más mejoradores de fluidez (tal como talco), uno o más agentes anti-estáticos (tales como, óxido de titanio, talco y similares), uno o más pigmentos (tales como dióxido de titanio), uno o más plastificantes (tales como polietilenglicol, citrato de etilo, etc.), o uno o más surfactantes (tales como Polisorbato 80), o cualquier combinación de éstos. Ejemplos adicionales de plastificantes y surfactantes que se pueden usar, se describen en WO 2004/035020, los contenidos de la cual se incorporan en este documento por referencia.

La cantidad del primero y segundo recubrimientos entéricos usados en la primera y segunda partículas sólidas es de cerca de 10% en peso a cerca de 70% en peso con base en la cantidad total de cada partícula sólida antes que se aplique el recubrimiento, preferiblemente de cerca de 10 % en peso a cerca de 50% en peso y más preferiblemente de cerca de 15% en peso a cerca de 30% en peso.

Las primeras partículas sólidas están presentes en la composición en la cantidad de cerca de 15% a cerca de 50% en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente cerca de 25 % en peso. Las segundas partículas sólidas están presentes en la composición farmacéutica en una cantidad de cerca de 50% a cerca de 85% en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente de cerca de 75% en peso. Con esto, la relación preferida de las primeras

partículas sólidas a las segundas partículas sólidas contenidas en la composición farmacéutica es 3:1.

Como se mencionó anteriormente, los inventores han encontrado que la
5 administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención con una comida alta en grasa conduce a un **incremento** en la exposición sistémica del agente activo después de la administración de tal comida alta en grasa. Aunque no se desea limitarlo a una teoría, se creó que el descubrimiento de este aumento en la exposición sistémica es el resultado de las segundas partículas sólidas y su
10 interacción específica con el alimento.

Los métodos de la presente son particularmente deseables para uso en el tratamiento de desordenes gastrointestinales, particularmente, pero no limitados a, GERD sintomática, dispepsia y ardor en el estomago. En adición, los
15 métodos de la presente invención se pueden usar para tratar a un paciente que sufre de tos crónica.

Se conocen en el arte muchos tipos de formas de dosificación continua de medicamentos. Por ejemplo, se conocen la liberación controlada y extendida, y
20 formas de dosificación por liberación pulsada. Cualquier tipo de forma de dosificación por liberación continua del medicamento se puede usar en la presente invención, incluyendo sistemas de matriz, bombas osmóticas, y sistemas controlados de membrana (también denominados como sistemas de depósito). Cada uno de estos sistemas se describe con mayor detalle más adelante. Una
25 discusión más detallada de tales formas de dosificación se encuentra en: (i) *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*, ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (2000), y (ii) *Treatise on controlled drug*

delivery, fundamentals, optimization, and applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1992).

Los sistemas de matriz son bien conocidos en el arte. En un sistema de
5 matriz el medicamento se dispersa homogéneamente en un polímero y
opcionalmente, en excipientes convencionales. Esta así llamada adición,
típicamente se comprime bajo presión para producir una tableta. La droga se
libera de esta tableta por difusión y erosión. Los sistemas de matriz emplean
típicamente un polímero aceptable farmacéuticamente tal como un polímero
10 hidrofílico soluble en agua, o un polímero hidrofóbico insoluble en agua
(incluyendo ceras). Alguien versado en el arte sería capaz de determinar
rápidamente el tipo de polímero aceptable farmacéuticamente a ser usado
empleando técnicas de rutina para aquellos versados en el arte.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también
incluyen típicamente excipientes aceptables farmacéuticamente. Como es bien
conocido por aquellos versados en el arte, los excipientes farmacéuticos se
incorporan rutinariamente en las formas de dosificación sólida. Esto se hace
típicamente para facilitar el proceso de fabricación, así como también para
20 mejorar la calidad de la composición farmacéutica. Los excipientes comunes
incluyen, pero no se limitan a, diluyentes agentes de abultamiento, lubricantes,
aglutinantes, etc.

Los diluyentes, o rellenos, se pueden agregar para, por ejemplo, aumentar
25 la masa de una dosis individual hasta un tamaño adecuado para la compresión de
la tableta, los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, azúcar en

polvo, fosfato de calcio, sulfato de calcio, celulosa micro-cristalina, lactosa, manitol, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, xilitol y sorbitol.

Los lubricantes se pueden incorporar en una composición farmacéutica por una una variedad de razones. Ellos reducen la fricción entre la granulación y la pared muerta durante la compresión y la eyección. Esto, previene, por ejemplo, a un granulado de pegarse a los secadores de la tableta y facilita la eyección de los secadores de la tableta. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, ácido esteárico, aceite vegetal, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio, polietileno glicoles sólidos, fumarato estearilo de sodio, silica gel, behenato de glicerilo mezclas de éstas y otras sustancias con propiedades lubricantes.

Los mejoradores de fluidez también se pueden incorporar en una composición farmacéutica, por lo general con fines de mejorar las características del flujo de la granulación. Ejemplos de mejoradores de fluidez adecuados incluyen, pero no se limitan a talco, dióxido de silicio, y maicena.

Los aglutinantes también se pueden incorporar a la composición farmacéutica de la presente invención. Los aglutinantes se utilizan generalmente si la fabricación de la forma de dosificación emplea la etapa de granulación. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen povidona (como polivinilpirrolidona), azúcares (como sacarosa), goma xántica, gomas de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metil celulosa, hipromelosa, celulosa microcristalina, hidroxixelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina de malodextrina, almidón, almidón pregelatinizado, y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas.

Otros excipientes que se pueden incorporar a la composición farmacéutica incluyen acelerantes de absorción, absorbentes, agentes efervescentes, emulsificantes, agentes de desintegración, humectantes, preservantes, soluciones retardadoras, agentes de mejoramiento de la solubilidad, tampones, surfactantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes humectantes o cualquier otro
5 excipiente aceptable farmacéuticamente de uso común en la industria farmacéutica.

Ejemplos de "acelerantes de absorción" que se pueden utilizar en la
10 presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario. Ejemplos de "absorbentes" que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, caolín y bentonita. Ejemplos de "agentes efervescentes" que se pueden utilizar en la presente invención son parejas efervescentes como, pero no limitadas a, un ácido orgánico y un
15 carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y ácidos alginicos y anhídridos y sales ácidas. Carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio glicina,
20 carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. Ejemplos de "emulsificantes" que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen
25 de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de ajonjolí, glicerol, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de éstas sustancias, y similares. Ejemplos de "agentes desintegrantes"

que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polivinil pirrolidona ligeramente entrecruzada, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de maíz y almidones modificados, agar-agar, carbonato de calcio, carbonato de sodio, ácidos algínicos, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio y sus mezclas. Ejemplos de "humectantes" que se pueden utilizar en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, glicerol. Ejemplos de "preservantes" que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzóico como butilparabeno, alcoholes como el alcohol etílico o el bencílico, compuestos fenólicos, tales como fenol o compuestos cuaternarios, tales como cloruro de benzalconio. Ejemplos de "soluciones retardadoras" que se pueden utilizar en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, parafina. Ejemplos de "agentes mejoradores de solubilidad" que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, co-solventes tales como etanol o propilenglicol, surfactantes y sustancias poliméricas como polisorbatos, polialquilenglicoles, poloxámeros o polivinilpirrolidona, y ácidos grasos acitosos y sus mono o digliceril ésteres tales como ácido linoléico o monolaurato de glicerilo. Ejemplos de "amortiguadores" adecuados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de fosfato, acetato, citrato, succinato e histidina. El término "surfactante" se utiliza en su sentido convencional en la presente invención. Cualquier surfactante es adecuado, si es anfótero, no iónicos, catiónico o aniónico. Ejemplos de surfactantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio, monooleato monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietileno sorbitan, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, colesterol, aceite de ricino polioxietileno, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de

ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (por ejemplo, los comercialmente disponibles en el comercio: Tween®, tales como por ejemplo, Tween® 20 y Tween® 80 (ICI Speciality Chemicals)), polietilen glicoles (e.g. Carbowaxs 3550® y 934® (Union Carbide)), poloxámeros (e.g. Pluronic F68® y F108®, que son

5 copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); derivados polioxietileno de aceite de ricino o mezclas de ellos. Ejemplos de "agentes de suspensión" que se pueden utilizar en la presente invención incluyen pero no se limitan a, carboximetilceluosa, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles. Ejemplos de "edulcorantes", que se pueden utilizar en la

10 presente invención incluyen, pero no se limitan a, cualquier edulcorante natural o artificial, tales como, pero no se limitan a, sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame y acesulfame. Ejemplos de agentes aromatizantes son Magnasweet®, sabor a goma de chicle, sabores de frutas, y similares. Ejemplos de "agentes humectantes" que se pueden utilizar en la presente invención

15 incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de amonio y lauril sulfato de sodio.

La cantidad de excipientes utilizados en la composición farmacéutica corresponderán con la que se usa generalmente en un sistema de matriz. La cantidad total de excipientes, rellenos y similares suelen variar de 10% a cerca de

20 80% en peso, de la composición farmacéutica.

Las formas de dosificación de la matriz de las composiciones farmacéuticas generalmente, se preparan con técnicas estándares bien conocidas en el arte. Por lo general, son preparadas por mezcla en seco del polímero, del

25 relleno, del medicamento, y de otros excipientes seguido por la granulación de la mezcla con alcohol hasta que se obtiene una adecuada granulación. La granulación se hace mediante métodos conocidos en el arte. Los gránulos

húmedos se secan en un secador de lecho fluido, se tamizan y se muelen al tamaño apropiado. Los agentes lubricantes se mezclan con la granulación seca para obtener la composición farmacéutica final

5 En un sistema de bomba osmótica, el núcleo de la tableta está recubierto por una membrana semipermeable que tenga al menos un orificio. La membrana semipermeable es permeable al agua, pero impermeable al medicamento. Cuando el sistema se expone a los fluidos corporales, el agua penetra a través de la membrana semipermeable en el núcleo de la tableta que contiene excipientes
10 osmóticos y el medicamento activo. La presión osmótica aumenta dentro de la composición farmacéutica y el medicamento se libera a través del orificio al intentar igualar la presión.

 En las bombas más complejas, el núcleo de la tableta contiene múltiples
15 compartimientos internos. Por ejemplo, el primer compartimiento puede contener el medicamento y el segundo compartimiento puede contener un polímero que se hincha al entrar en contacto con el fluido. Después de la ingestión, este polímero se hincha en el compartimiento que contiene el medicamento a una tasa predeterminada y fuerza al medicamento de la composición farmacéutica a esa
20 tasa. Tales composiciones farmacéuticas se utilizan frecuentemente cuando se desea un perfil de liberación de orden cero.

 Las bombas osmóticas son bien conocidas en el arte y se han descrito en la literatura. Las Patentes U.S. Nos 4.088.864, 4.200.098 y 5.573.776, todas éstas
25 se incorporan aquí por referencia y describen bombas osmóticas y los métodos para su fabricación. Las bombas osmóticas que contienen compuestos como

omeprazol, se han descrito en la Patente U.S. No. 5.178.867 los contenidos de la cual se incorporan por referencia.

Como guía general, las bombas osmóticas se forman típicamente mediante la compresión de tabletas de un medicamento activo osmóticamente (o un medicamento osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo u osmoagente) y luego se recubre tableta con una membrana semipermeable que es permeable a un fluido de base acuosa en el exterior pero impermeable al paso de medicamentos y/u osmoagentes. Se pueden taladrar uno o varios orificios de liberación a través de la pared de la membrana semipermeable. Por otra parte, en el (los) orificio(s) a través de la pared se pueden formar *in situ* mediante la incorporación de materiales que forman poros lixiviables en la pared. En operación, el fluido con base acuosa exterior se absorbe a través de la pared de la membrana semipermeable y hace contacto con el medicamento y/o la sal para formar una solución o suspensión del medicamento. La solución del medicamento o la suspensión se bombea a través del orificio como un líquido que se embebe a través de la membrana semipermeable.

Como se mencionó anteriormente, las bombas osmóticas puede contener varios compartimientos distintos. El primer compartimiento puede contener el medicamento como se describió anteriormente, y el segundo compartimiento pueden contener un miembro que conduce de manera expandible, constituido por una capa de un polímero hidrofílico hinchable, que funciona para disminuir el volumen ocupado y por lo tanto liberar el medicamento del dispositivo a una velocidad controlada durante un período prolongado de tiempo. Por otra parte, los compartimientos pueden contener dosis separadas del medicamento.

Los materiales típicos de la membrana semipermeable incluyen los polímeros semipermeables conocidos en el arte como membranas de ósmosis inversa y de ósmosis, tales como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de
5 celulosa, agar acetato, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, dimetil acetato acetaldehído, carbamato de etil acetato de celulosa, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, ftalato de acetato de celulosa, metil carbamato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, amino acetato dimetil acetato de celulosa, etil carbamato acetato de celulosa,
10 cloroacetato de acetato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanolato de celulosa, valerato acetato de celulosa, succinato acetato de celulosa, succinato propionato de celulosa, metil celulosa, p-toluensulfonato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, polímeros semipermeables selectivamente entrecruzados formados por
15 coprecipitación de un polianión y un polication como se divulga en las patentes U.S.Nos 3.173.876; 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006, y 3.546.142, polímeros semipermeables como los divulgados por Loeb y Sourirajan en la Patente U.S. No 3.133.132, derivados de poliestireno ligeramente entrecruzado, poli(poliestireno sulfonato de sodio)entrecruzado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio), acetato
20 de celulosa con un grado de sustitución de hasta 1 y un contenido de acetilo hasta de 50%, diacetato de celulosa con un grado de sustitución de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35%, triacetato de celulosa con un grado de sustitución de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8%, según lo divulgado en la patente U.S. No 4.160.020.

25

Los agentes osmóticos presentes en la bomba, que pueden ser utilizado cuando el medicamento por sí mismo no es suficientemente activo

osmóticamente, son compuestos osmóticamente efectivos solubles en el fluido que entra a la bomba y tienen un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable contra el fluido exterior. Osmoagentes osmóticamente efectivos útiles para el presente propósito incluyen sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, 5 carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, d-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrofílicos, tales como polímeros de celulosa, mezclas de estos y similares. El osmagente está generalmente, presente en una cantidad en exceso, y puede 10 estar en cualquier forma física, tal como partículas, polvo, gránulos, y similares. La presión osmótica en atmósferas de los osmoagentes adecuados para la invención, debe ser mayor de cero y generalmente hasta 500 atm, o superior.

El miembro de conducción expandible normalmente es un polímero 15 hinchable, hidrofílico, que interactúa con agua y fluidos acuosos biológicos y se hincha o se expande hasta un estado de equilibrio. Los polímeros presentan habilidad para hincharse en el agua y retienen una porción significativa del agua absorbida en la estructura polimérica. Los polímeros se hinchan o se expanden en un grado muy alto, por lo general presentan un aumento de 2 a 50 veces su 20 volumen. Los polímeros pueden ser entrecruzados o no. El hinchamiento, de los polímeros hidrofílicos que pueden estar ligeramente entrecruzados, se debe al entrecruzamiento formado por enlaces iónicos y covalentes o enlaces de puentes de hidrógeno. Los polímeros pueden ser de plantas, de animales o de origen sintético. Los polímeros hidrofílicos que se pueden usar en la presente invención, 25 incluyen poli(metacrilato de hidroxialquilo) con un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; kappa carragenina, polivinilpirrolidona con peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolitos,

poli(alcohol vinílico) con un residual bajo de acetato, con entrecruzamiento con
glioal, formaldehído, o glutaraldehído y con un grado de polimerización de 200 a
30.000, una mezcla de metil celulosa; agar entrecruzado y carboximetil celulosa;,
un copolímero insoluble en agua, hinchable en agua producido por la formación de
5 una dispersión de un copolímero finamente dividido de anhídrido maléico con
estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno entrecruzado con 0,001 a
alrededor de 0,5 moles de agentes saturados de entrecruzamientos por mol de
anhídrido maléico en el copolímero; polímeros hinchables en agua de N-vinil
lactamas y similares.

10

El término "orificio" como se usa aquí, se refiere a los medios y métodos
adecuados para la liberación del medicamento desde un sistema osmótico. La
expresión incluye una o varias aberturas u orificios que se han taladrado través de
la membrana semipermeable por procedimientos mecánicos. Alternativamente, se
15 pueden formar por la incorporación de un elemento erosionable, como una clavija
de gelatina en la membrana semipermeable. En los casos en que la membrana
semipermeable es lo suficientemente permeable para el paso del medicamento,
los poros en la membrana pueden ser suficientes para liberar el principio activo en
cantidades suficientes para alcanzar el umbral en plasma. En tales casos, el
20 término "pasajes" se refiere a los poros en la pared de la membrana, aunque no se
taladren o se perforen otros orificios a través de ella. Una descripción detallada de
los pasajes osmóticos y las dimensiones máximas y mínimas de un pasaje se
divulgan en las patentes U.S. Nos. 3.845.770 y 3.916.899, las cuales se
incorporan aquí por referencia.

25

Las bombas osmóticas se pueden fabricar mediante técnicas estándar. Por
ejemplo, en una implementación el medicamento y otros ingredientes que se

pueden alojar en un área del compartimiento adyacente al pasaje, se prensan en una dimensión que posee el sólido que corresponde a las dimensiones internas del área del compartimiento que ocupará el medicamento, o el medicamento y otros ingredientes y un solvente se mezclan en forma sólida o semisólida por los métodos convencionales, como molino de bolas, calandria, agitación, o molino de rodillos, y luego se prensa en la forma preseleccionada. A continuación, se pone una capa de un polímero hidrofílico en contacto con la capa del medicamento de una manera similar, y las dos capas se rodean con una pared semipermeable. La formación de las capas de la formulación del medicamento y el polímero hidrofílico se pueden fabricar por las técnicas convencionales de prensa de doble capa. La pared se puede aplicar por moldeo, por aspersión o por inmersión de las formas presionadas en la pared para formar el material. Otra técnica preferida actualmente, y que se puede utilizar para la aplicación de la pared es el procedimiento de suspensión de aire. Este procedimiento consiste suspender y dejar caer el agente de prensado y el polímero hidrofílico seco en una corriente de aire y una composición que forma la pared la hasta que la pared se aplica a los compuestos de polímeros del agente hidrofílico. El procedimiento de suspensión de aire se describe en la patente U.S. No. 2.799.241.; *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48:451-459 (1979). Otros procedimientos de fabricación estándar, se describen en *Modern Plastics Encyclopedia*, vol. 46, pp. 62-70 (1969), y en *Pharmaceutical Sciences*, por Remington, decimocuarta edición, pp. 1626-1678 (1970), publicado por Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

Los sistemas de depósito se conocen también en el arte. Esta tecnología también se conoce comúnmente como microencapsulación, tecnología de esferas, o tabletas recubiertas. Las partículas del medicamento se encapsulan con polímeros farmacéuticamente aceptables. Este polímero, y su cantidad relativa,

ofrecen una predeterminada resistencia a la difusión del medicamento desde el depósito hasta el tracto gastrointestinal. Así, el medicamento se libera gradualmente desde las esferas en el tracto gastrointestinal y proporciona la liberación deseada sostenida del compuesto.

5

Estas formas de dosificación de composiciones farmacéuticas son bien conocidos en el arte. Las Patentes U.S. Nos. 5.286.497 y 5.737.320, ambas incorporadas aquí por referencia, describen estas formas de dosificación y sus métodos de producción. Las Patentes U.S. Nos 5.354.556, 4.952.402 y 4.940.588, las cuales se incorporan aquí por referencia, específicamente discuten el uso de tal tecnología para producir composiciones farmacéuticas de liberación sostenida., Sin embargo, como guía adicional se forma un pellet con un núcleo de un medicamento, opcionalmente, en asociación con excipientes convencionales. Este núcleo luego se recubre con uno, o más, polímeros farmacéuticamente aceptables. A menudo, el polímero de recubrimiento es una mezcla de una mayor proporción de un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable y una menor proporción de un polímero soluble en agua, aceptable farmacéuticamente.

El núcleo central se puede preparar mediante una serie de técnicas conocidas en el arte. Normalmente, el medicamento se une a un vehículo inerte con un agente aglutinante convencional. El soporte inerte es típicamente un almidón o una esfera de azúcar. Antes de que el medicamento se una al vehículo inerte, se suele mezclar con excipientes convencionales para facilitar su manejo y mejorar las propiedades de la forma de dosificación final de la composición farmacéutica. Estos excipientes son idénticos a los descritos anteriormente para los sistemas de matriz. La cantidad de estos excipientes puede variar ampliamente, pero se deben usar en las cantidades convencionales. El núcleo

central, se produce entonces mediante la utilización de un aglutinante o un agente aglutinante para fijar la mezcla del medicamento en polvo al vehículo sólido. Esto se puede lograr por los medios conocidos en el arte para la producción de esferas farmacéuticas. Los medios adecuados incluyen utilización de un revestimiento convencional de bandeja, una máquina de recubrimiento automático, o un roto-
5 granulador. La producción de estos núcleos centrales se describe con más detalle en *Pharmaceutical Pelletization Technology*, ed. I GhebreSellassie I., Marcel Dekker, Inc. Nueva York, Nueva York (1989).

10 El segundo componente mayor de un sistema de depósito es el recubrimiento polimérico. Como se señaló anteriormente, el recubrimiento polimérico es responsable de dar a las esferas sus características de liberación. El recubrimiento polimérico se puede aplicar al núcleo central utilizando métodos y técnicas conocidas en el arte. Ejemplos de dispositivos de recubrimientos
15 adecuados incluyen recubridores de lecho fluidizado y recubridores de bandeja. Las técnicas de aplicación se describen con más detalle en: i) *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical pharmaceutical compositions*, ed. JW McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, Nueva York (1997), y ii) *Pharmaceutical Compositions: Tablets* vol. 3. ed. HA Lieberman, L. Lachman y JB, Schwartz Marcel Dekker, Inc.
20 New York, pp. 77-287, (1990).

Ejemplos de polímeros adecuados incluyen etil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (bajo, medio o alto peso molecular), propionato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa,
25 triacetato de celulosa, poli(metilmetacrilato), poli(etilmetacrilato), poli(butilmetacrilato), poli(isobutilmetacrilato), poli(hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(laurilmetacrilato) poli(fenilmetacrilato), poli(metil acrilato) poli

(isopropil acrilato), poli(isobutilacrilato), poli(octadecilacrilato), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(óxido de etileno), poli(etilen tereftalato), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) o poliuretano o mezclas de estos.

5

Cuando las esferas se han preparado, ellas se pueden introducir en las cápsulas como se conoce en el arte. Alternativamente, pueden ser prensadas en tabletas utilizando técnicas convencionales en el arte

10

Los sistemas de liberación por pulsos, la otra gran categoría de formas de dosificación de liberación modificada de composiciones farmacéuticas, son también muy conocidos en el arte. Los sistemas de liberación por pulsos generalmente involucran una primera liberación del medicamento y una segunda liberación del medicamento que se separan por un período predeterminado de tiempo o de lugar de vertido. Los sistemas de liberación por pulsos también pueden incluir una combinación de liberación inmediata y de liberación prolongada. Las múltiples configuraciones de formulación son adecuadas para formas de dosificación de liberación por pulsos de composiciones farmacéuticas.

15

20

Por ejemplo, las bombas osmóticas también son adecuadas para propósitos de liberación de medicamentos pulsátil y se han descrito en las patentes U.S. Nos. 5.017.381 y 5.011.692, las cuales se incorporan aquí por referencia. En general, la bomba osmótica que contiene el medicamento se forma y luego se recubre con una capa de un medicamento para proporcionar dos liberaciones del medicamento, uno de la capa de recubrimiento y otro de la bomba osmótica.

25

Los sistemas de partículas o de gránulos también han sido propuestos con el fin de proporcionar una liberación del medicamento por pulsos. Los sistemas para la liberación por pulsos de un medicamento generalmente utilizan distintas poblaciones del medicamento que contienen partículas para lograr una liberación por pulsos. Las poblaciones emplean diferentes tipos de polímeros de recubrimiento, tales como las mencionadas anteriormente, para liberar el medicamento en diferentes puntos de tiempo o lugar. Por ejemplo, los polímeros con diferentes pHs de disolución se utilizan comúnmente para ese fin. De ahí que, una población de gránulos se puede recubrir con un polímero que comienza a disolverse a pH 6 y otra población de gránulos se puede recubrir con un polímero que comienza a disolverse a pH 6,5 para lograr una liberación por pulsos. De esta manera, la primera población de gránulos deberá liberar el medicamento en el intestino delgado superior, mientras que la segunda población de los gránulos libera el medicamento corriente abajo, y por lo tanto más tarde.

15

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en forma de tabletas, píldoras o gránulos que pueden estar sueltos en cápsulas. Las tabletas se pueden preparar por las técnicas conocidas en el arte y contienen cantidades terapéuticamente efectivas del principio activo y de los excipientes que sean necesarios para hacer la tableta mediante tales técnicas.

Una persona versada en el arte, teniendo en cuenta la enseñanzas anteriores será capaz, fácilmente de formular las composiciones farmacéuticas que contienen al menos dos partículas sólidas descritas aquí.

Como se discutió brevemente aquí, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar a un paciente que sufre de un trastorno gastrointestinal y en necesidad de este tratamiento. Tal paciente se puede tratar mediante la administración a dicho paciente de una composición farmacéutica de la presente invención que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de la primera y segunda partículas sólidas. Por otra parte, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden utilizarse para tratar a un paciente que sufre de tos crónica y que necesita tratamiento de la misma. Este paciente se puede tratar mediante la administración a dicho paciente de una composición farmacéutica de la presente invención que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de la primera y segunda partículas sólidas.

A modo de ejemplo y no de limitación, ahora se darán ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 1: Cápsulas de Dexlansoprazol

Las cápsulas de Dexlansoprazol (cápsulas de TAK-390MR) están diseñadas para proporcionar niveles prolongados en sangre de TAK-390. Esto se logra mediante la combinación de dos tipos de gránulos entéricos recubiertos en una cápsula. Un tipo de gránulo libera el medicamento en la región proximal del intestino delgado cuando el pH alcanza aproximadamente 5.0-5.5. El segundo tipo de gránulo libera el medicamento más distalmente en el intestino cuando el pH alcanza aproximadamente 6.2-6.8. Los componentes de los dos tipos de gránulos son los mismos excepto por la capa de recubrimiento entérico.

Gránulos de liberación a pH 5.0-5.5 (Gránulos-LL)

Los gránulos que liberan en aproximadamente pH 5,0 a 5,5 se recubren con una dispersión de copolímero de ácido metacrílico.

5 Gránulos de liberación a pH 6.2-6.8 (Gránulos-H)

Los gránulos que liberan en aproximadamente pH 6.2-6.8 se recubren con una mezcla de copolímero tipo A del ácido metacrílico (liberación pH 6) y tipo B (liberación pH 7).

10 **La tabla 1**, a continuación, describe los tipos de polímeros y la proporción de cada tipo de gránulo utilizado en las cápsulas TAK-390MR.

Tabla 1

Tipo de gránulo	LL	H
pH de liberación aproximado	5.0-5.5	6.2-6.8
Tipo de polímero	Dispersión de copolímero de ácido metacrílico	Mezcla de copolímero tipo A de ácido metacrílico y copolímero tipo B de ácido metacrílico
Proporción de TAK-390 Dosis	15%-50%, en peso	50-85%, en peso

Cápsula y descripción

15 Los gránulos se introducen en cápsulas HPMC (hipromelosa).

Excipientes

Todos los excipientes excepto las cápsulas de HPMC son compendial. Ninguno de los ingredientes en las cápsula TAK-390MR es de origen humano o
20 animal.

Composición

66

La composición de las cápsulas de 30 mg, 60 mg, 90 mg se describe en las tablas a continuación. La **Tabla 2** proporciona un intervalo de valores para la composición de los gránulos LL. La **tabla 3** proporciona un intervalo de valores para la composición de gránulos H.

5

Tabla 2

Componente de los gránulos L-L	Cantidad por cápsula (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
NÚCLEO DE LOS GRÁNULOS TAK-390	6.5- 8.5	14-16	21.5-23.5
Esferas de azúcar (500 µm a 700 µm)	12.8-	9-11	14-16
Estabilizador	4.5-	3-5	4-6
Diluyente	5.0-	5.0-30.0	5.0-30.0
Desintegrante	3.14-5.15	2-4	3.5-5.5
Aglutinante	0.06-	0.02-0.22	0.08-0.28
Solvente*3	q.s.	q.s.	q.s.
CAPA PROTECTORA			
Formador de película	1.0-5.0	1.0-5.0	1.0-5.0
Anti-Adherente	0.4-3.0	0.4-3.0	0.4-3.0
Pigmento	0.5-3.5	0.5-3.5	0.5-3.5
Solvente*3	q.s.	q.s.	q.s.
CAPA-L ENTÉRICA			
Pigmento	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.5
Anti-adherente	1.9-4.0	0.9-3.0	1.9-5.0
Dispersión de copolímero de ácido	6.0- 12.0*2	6.0 - 12.0*2	6.0-12.0*2
Plastificante	0.5-2.5	0.5-2.5	0.5-2.5
Surfactante	0.1-1.0	0.1-1.0	0.1-1.0
Solvente*3	q.s.	q.s.	q.s.
LUBRICACIÓN			
Agente antiestático	0.01-	0.01-0.1	0.01-0.1
Mejorador de fluidez	0.01- 0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

*1 suspensión de laca (la cantidad de laca seca en suspensión cercana a 30%)

* 2 cantidades como sustancia de laca seca

*3 evaporada durante la fabricación

Tabla 3

Componente de los gránulos_H - H	Cantidad por cápsula (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
NÚCLEO DE LOS GRÁNULOS TAK-390	21.5- 23.5	43-46	66.5-68.5
Esfera de azúcar (500 µm a 710µm)	14-16	29-31	44-46
Estabilizante	5-7	11-13	17-19
Diluyente	10.0-	10.0-50.0	10.0-50.0
Desintegrante	3.5-	8-10	12.5-15.0
Aglutinante	0.10- 0.50	0.10-.75	0.1-1.0
Solvente*	q.s.	q.s.	q.s.
CAPA PROTECTORA			
Formador de película	2.0-	2.0-15.0	2.0-15.0
Anti-adherente	1.0-	1.0-6.0	1.0-6.0
Pigmento	1.3- 3.2	3.72-5.2 J./Z J.Z	6.0-8.1
Solvente*	q.s.	q.s.	q.s.
CAPA ENTÉRICA H			
Anti-adherente	9.63- 12.0	20.26-22.3	30.89-33.0
Copolímero tipo B de ácido metacrílico	4.0- 16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
Copolímero tipo A de ácido metacrílico	4.0- 16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
Plastificante	1.12-	3.24-5.0	5.36-7.5
Alcohol deshidratado*	q.s.	q.s.	q.s.
Agua purificada*	q.s.	q.s.	q.s.
LUBRICACIÓN			
Mejorador de la Agente antiestático	0.01- 0.01-0.1	0.01-0.1 0.01-0.1	0.01-0.1 0.01-0.1

*: Evaporada durante la fabricación.

Los métodos para hacer los gránulos LL y H y el llenado en cápsulas se describen más adelante.

Métodos para hacer gránulos LL y H de dextranoprazol

5 Gránulo-LL de dextranoprazol

1. El aglutinante se disuelve en el disolvente por agitación para preparar una solución aglutinante.
2. Las capas de polvo que consisten de Dextranoprazol, estabilizador, diluyente y desintegrante se preparan por mezclado.
- 10 3. Se cargan y ponen a rodar esferas de azúcar en un molino rotatorio abierto.
4. Se forman capas con las esferas de azúcar con el polvo en capas, mientras se rocía con la solución aglutinante.
5. Se tamizan los gránulos secos.
6. Se dispersa el pigmento en el disolvente empleando una máquina de
15 dispersión.
7. El formador de película se disuelve en el solvente por agitación.
8. La solución de recubrimiento medio se prepara mezclando la suspensión del pigmento, anti-adherente y solvente con la solución del formador de película en un agitador.
- 20 9. Los gránulos de Dextranoprazol se recubren con la solución de recubrimiento en un recubridor de lecho fluido.
10. El pigmento se dispersa en el solvente empleando una máquina de dispersión.
11. El plastificante y el surfactante se dispersan en el disolvente por agitación.
12. La solución de recubrimiento entérico de los gránulos-LL se prepara
25 mezclando la suspensión de pigmento, anti-adherente, copolímero de dispersión de ácido metacrílico y el solvente con la solución del plastificante y del surfactante utilizando un agitador.

13. Los gránulos de Dexlansoprazol se recubren con la solución de recubrimiento entérico cubierta entérica de los gránulos-L en un recubridor de lecho fluidizado.

14. Se tamizan los gránulos recubiertos.

15. Los gránulos L-L de Dexlansoprazole se mezclan con el agente antiestático y
5 con el mejorador de fluidez en un mezclador de difusión.

Gránulos-H de Dexlansoprazol

1. El aglutinante se disuelve en el disolvente por agitación para preparar una solución aglutinante.

2. Se preparan por mezclado, el polvo para las capa que consiste de
10 Dexlansoprazol, estabilizante, diluyente y desintegrante.

3. Se cargan y ponen a rodar esferas de azúcar en un molino rotatorio abierto.

4. Se forman capas con las esferas de azúcar con el polvo en capas, mientras se rocía con la solución aglutinante.

5. Se tamizan los gránulos secos.

15 6. Se dispersa el pigmento en el disolvente empleando una máquina de dispersión.

7. El formador de película se disuelve en el solvente por agitación.

8. La solución de recubrimiento medio se prepara mezclando la suspensión del pigmento, anti-adherente y solvente con la solución del formador de
20 película en un agitador.

9. Los gránulos de Dexlansoprazole son recubiertos con la solución de recubrimiento medio en un recubridor de lecho fluido.

10. Los gránulos tamizados se secan en un secador al vacío.

11. El copolímero tipo B del ácido metacrílico, el copolímero tipo A del ácido
25 metacrílico y el plastificante se disuelven en una mezcla de alcohol deshidratado y agua purificada usando un agitador.

12. La solución de cubierta entérica de los gránulos-H se prepara mezclando el antiadherente y la solución del copolímero tipo B del ácido metacrílico, el copolímero tipo A del ácido metacrílico, el plastificante, alcohol deshidratado y agua purificada usando un agitador.
- 5 13. Los gránulos se recubren con la solución de la cubierta entérica de los gránulos-H en un recubridor de lecho fluidizado.
14. Se tamizan los gránulos recubiertos.
15. Los gránulos H de Dexlansoprazol se mezclan con el agente antiestático y con el mejorador de fluidez en un mezclador de difusión.

10

Cápsulas de Dexlansoprazol

Los gránulos-LL de Dexlansoprazol y los gránulos de dexlansoprazol H se ponen en cápsulas usando un encapsulador.

- 15 **EJEMPLO 2: El efecto y el momento de ingestión de los alimentos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de TAK-390MR: Evidencia para la flexibilidad de la dosificación.**

Introducción

- Los Inhibidores de la bomba de protones (PPIs), sólo comprometen la secreción activa de la bomba de protones; por lo tanto, las guías de dosificación generalmente recomiendan que los PPIs se deben administrar 30 a 60 minutos antes de una comida, de tal manera que el medicamento esté disponible cuando se presente la estimulación máxima de la actividad de las células parietales. Sin embargo, la dosificación de esomeprazol a los 15 minutos del desayuno con alto contenido de grasas ha demostrado tener un efecto negativo en su absorción y biodisponibilidad (ambos C_{max} y AUC) (Ver, Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*; 64:386-390 (2007)). En cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los
- 20
- 25

pacientes con dosis de GERD, pobremente controladas sus PIPs están en una relación sub-óptima con las comidas. Por lo tanto, un PPI que puede administrarse sin tener en cuenta la ingesta de alimentos debería ofrecer flexibilidad en la dosificación y podría tener un efecto positivo de conformidad.

5

Propósito del estudio

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) de TAK-390 después de una dosis oral única de TAK-390 MR 90 mg, hecha tal como se describe en el Ejemplo 1.

10

Métodos

Diseño del estudio

Este estudio tuvo una fase 1, de etiqueta abierta, aleatorizado, de dosis única, un estudio cruzado de 4 vías que conducen a un solo centro. Los sujetos sanos adultos fueron asignados al azar el día 1 del Período 1 a 1 de 4 grupos de secuencia que determinaron el orden en que los pacientes recibieron los 4 diferentes regímenes de dosificación (ver **tabla 4**, más adelante). Durante cada uno de los 4 períodos de cruce, los sujetos recibieron una dosis única de placebo el día 1 y una sola dosis de TAK-390MR de 90 mg el día 3 cerca de las 8:00 am después de un ayuno toda la noche. Hubo un periodo de lavado mínimo de al menos 5 días entre la última dosis en un período y la primera dosis en el período siguiente,

25 Criterios de Inclusión

Hombres y mujeres saludables entre 18-55 años de edad, con resultados negativos en el ensayo de *H. pylori* se eligieron para participar en este estudio.

Evaluaciones farmacocinéticas y análisis estadístico

El perfil PK de TAK-390MR se evaluó a través de una toma de sangre antes de la dosificación y durante un período de 24 horas después de la dosificación en el día 3 de cada período. Los parámetros PK de TAK-390 se estimaron utilizando los métodos estándar no compartimentales e incluyen: t_{lag} = tiempo de retardo entre la administración del medicamento y la primera concentración observada por encima del límite inferior de cuantificación; t_{max} = tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima observada; C_{max} = concentración plasmática máxima observada y AUC = área bajo la curva concentración plasmática vs tiempo desde el tiempo cero de la última concentración cuantificable (AUC_t) y desde el tiempo cero hasta el infinito (AUC_{∞}).

Las evaluaciones estadísticas del efecto de los alimentos (régimenes alimentados B, C o D) en relación con el régimen de ayuno (A) se hicieron a través de estimados puntuales y con 90% CIs para las relaciones C_{max} , AUC_t , y AUC_{∞} de TAK-390. Se concluyó que los alimentos no tuvieron ningún efecto si el CIs de 90% para las relaciones de los 2 régimenes estaban dentro del rango de bioequivalencia de 0,80 y 1,25.

Evaluaciones farmacodinámicas y análisis estadístico

La respuesta farmacológica se midió para cada régimen en los días 1 y 3 de cada período con 24-horas de monitoreo continuo del pH intragástrico usando un registro de pH Medtronic Digitrapper™ (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN).

Se calcularon dos parámetros PD, la media del pH intragástrico y el % de tiempo a $pH > 4$ durante 24 horas después de la dosis, utilizando las medianas de

las mediciones de pH durante intervalos de 15 minutos. Los valores del día 1 se tomaron como línea base de cada régimen.

Para cada régimen, los parámetros PD en la línea base (día 1) y el día 3, así como los cambios de la línea base, se resumieron usando estadística descriptiva.

Los modelos ANOVA sobre los cambios en los parámetros PD desde la línea base hasta el día 3 se utilizaron para evaluar el efecto de los cambios en el PK de TAK-390 de PD en ayunas bajo diferentes condiciones ayuno/alimentación. El nivel de significancia estadística de los ensayos fue de 0,05.

Evaluación de la seguridad

La seguridad se monitorea a través de informes sobre eventos adversos (AE), el uso de medicación concomitante, electrocardiogramas de 12 derivaciones, exámenes físicos, evaluación de signos vitales, y las pruebas de laboratorio.

Resultados

Demografía

Cuarenta y seis de cuarenta y ocho sujetos que fueron asignados al azar a los 4 grupos secuencia y completando por lo menos 2 regímenes de dosificación se incluyeron en los análisis de PK y PD. Todos los 48 sujetos se incluyeron en los análisis de seguridad. Ellos eran principalmente hombres (60%) y estaban en el rango de edad entre 19-53 años (media $\pm$ SD = 32 ± 11 años). Setenta y siete por ciento (77%) eran blancos y veintitrés por ciento (23%) eran negros. Su altura media $\pm$ SD fue 172 ± 10 cm, y su media del peso $\pm$ SD fue 76 ± 12 kg.

Farmacocinética

Cuando se administró TAK-390MR con alimentos (Régimen B), el t_{lag} de TAK-390 se retrasó una media de ~1 hora, y el t_{max} se retrasó una media de ~2 horas en comparación con la administración de TAK-390MR en ayunas (Régimen a) (ver la **Tabla 5**, más adelante). Cuando se administró TAK-390MR 5 minutos (Régimen C) o 30 minutos (Régimen D) antes de un desayuno rico en grasas, se obtuvieron valores similares con una media de TAK-390 t_{lag} y t_{max} a los obtenidos cuando se administró TAK-390MR en ayunas (Régimen A). Los valores de la media de C_{max} y AUCt de TAK-390 aumentaron de 17-31% cuando se administró TAK-390MR con alimentos (Régimen B) o 5 minutos antes de una comida (Régimen C), pero fue bioequivalente a cuando se administró 30 minutos antes de una comida (Régimen D) en comparación con la administración en ayunas (Régimen A) (ver la **Tabla 6**, más adelante). La media de la concentración plasmática de TAK-390 vs los perfiles de tiempo para cada régimen se muestran en la **Figura 1**.

Farmacodinamia

En general, los resultados del pH intragástrico sugieren que los cambios de TAK-390PK en diferentes condiciones ayuno/alimentación no tiene un efecto relevante sobre el PD de TAK-390MR (ver la **Tabla 7** y la **Figura 2**). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de las comparaciones por pares de los regímenes alimentados con el régimen de ayuno para el cambio desde la línea base (día 3 menos el día 1) después de la dosis en el intervalo de 24 horas, para la media del pH intragástrico. La única diferencia estadísticamente significativa que ocurrió en las comparaciones por pares fue entre los alimentados (Régimen B) y en ayunas (Régimen A) para el porcentaje de tiempo con pH intragástrico >4, la diferencia entre los 2 regímenes fue 8%.

Seguridad

No se observaron cambios clínicos importantes coherentes en ninguno de los parámetros del estudio de seguridad cuando se administró TAK-390MR bajo condiciones de ayuno o varias condiciones de alimentación. Diecinueve sujetos (40%) experimentaron al menos 1 evento adverso (AE) emergente del tratamiento; hubo poca diferencia entre los regímenes en el número de sujetos que experimentaron al menos 1 AE. No se registraron muertes o AEs serios, pero 1 sujeto prematuramente interrumpió como consecuencia de un AE (aumento de enzimas hepáticas) durante el periodo de lavado siguiente al período 1 en el Régimen C.

Conclusiones

Hubo un aumento significativo pero modesto en la exposición a TAK-390 tras la administración de TAK-390MR bajo diferentes condiciones de alimentación en comparación con el estado de ayuno (12-31% de aumento en la $C_{\text{máx}}$; 9-12% de aumento en las AUCs). Los cambios en TAK-390PK después de la dosificación en diferentes condiciones ayuno/alimentación no produjeron diferencias relevantes en el pH intragástrico. Los resultados de pH indican que puede administrarse TAK-390MR independientemente de la comida o del momento de la comida. Un PPI que se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos ofrece flexibilidad mejorada para la administración y puede tener un efecto positivo de conformidad.

Tabla 4.

Secuencias de Tratamiento y regímenes de dosificación

Régimen	Momento de la dosis de TAK-390MR mg o placebo
A	Dosificada bajo condiciones de ayuno
B	Estado de alimentación: Dosificada 30 min después de iniciar el desayuno rico en grasas
C	Dosificada 5 min antes de un desayuno rico en grasas
D	Dosificada 30 min antes de un desayuno rico en grasas

Tabla 5.

5 **Resumen del efecto del alimento y el momento del alimento
sobre las estimaciones de los parámetros PK tras una dosis
oral única de TAK-390MR**

Régimen	Medida	t _{lag} h	t _{max} h	C _{max} ng/mL	AUC ng- h/mL	AUC [∞] ng-h/mL
A	N	46	46	46	46	37
	Media	0.87	5.38	1486	6996	7058
	CV%	70	36	54	53	53
B	n	46	46	46	46	37
	Media	1.91	7.63	1825	7999	8157
	CV%	45	24	36	48	49
C	n	46	46	46	46	37
	Media	0.49	5.94	1653	7975	8198
	CV%	136	41	43	47	48
D	n	46	46	46	46	37
	Mean	0.53	4.73	1597	7448	7970
	CV%	92	60	48	52	50

011

Tabla 6.

Biodisponibilidad de TAK-390 después de una dosis única oral de TAK-390MR administrada bajo diversas condiciones de alimentación respecto a la administración en condiciones de ayuno

Parámetro PK	Estimación puntual	CI 90%
Régimen B vs Régimen A (Referencia)		
C _{max}	1.3065	1.1735-1.4547
AUC _t	1.1901	1.1249-1.2591
AUC _∞	1.2050	1.1449-1.2683
Régimen C vs Régimen A (Referencia)		
C _{max}	1.1684	1.0494-1.3009
AUC _t	1.1910	1.1257-1.2600
AUC _∞	1.2096	1.1484-1.2740
Régimen D vs Régimen A (Referencia)		
C _{max}	1.1165	1.0026-1.2432
AUC _t	1.0903	1.0305-1.1535
AUC _∞	1.1483	1.0887-1.2112

Tabla 7

Análisis de la media del pH intragástrico y porcentaje de tiempo con pH intragástrico> 4 durante el intervalo de tiempo 24 horas después de la dosis en el día 1(placebo) y en el día 3 (TAK-390MR) y del cambio d la línea base menos el día 1

Régimen	Resultado de cada régimen de dosificación				Comparación del valor ^a P para pares		
	A	B	C	D	B vs A ^b	C vs A ^b	D vs A ^b
Media del pH intragástrico							
Día 1 (placebo)	2.28	2.27	2.19	2.41	0.97	0.57	0.38
Día 3 (TAK-390MR)	4.46	4.25	4.43	4.53	0.09	0.71	0.60
Δ de la línea base(día 3 menos día 1) \$	2.18	1.97	2.24	2.13	0.25	0.81	0.70
% de tiempo a pH intragástrico > 4							
Día 1 (placebo)	17	18	16	19	0.90	0.55	0.55
Día 3 (TAK-390MR)	64	57	62	66	<0.01**	0.22	0.54
Δ de la línea base (día 3 menos día 1) \$	47	39	46	47	0.02*	0.64	0.99

\$ Ajuste para el efecto del momento de desayuno en relación con la dosificación sobre el pH

a valores P del ANOVA con efectos para el régimen, secuencia, período y sujeto. anidado en la secuencia. ^bRegimen A se definió como el régimen de referencia.

Una persona versada en el arte fácilmente apreciará que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y las ventajas mencionadas, así como también los inherentes a la misma. Los complejos moleculares y los métodos, procedimientos, tratamientos, moléculas, compuestos específicos descritos en este documento son actualmente

211

representantes de implementaciones preferidas, son ejemplares, y no están destinadas a limitar el alcance de la invención. Será evidente para la persona versada en el arte que se pueden hacer diversas sustituciones y modificaciones en la invención divulgada en este documento sin apartarse del alcance ni del espíritu de la invención.

Todas las patentes y las publicaciones mencionadas en esta especificación son indicativas de los niveles de los versados en el arte al que pertenece la invención, Todas las patentes y publicaciones están incorporadas aquí por referencia en la misma medida como si cada publicación individual estuviera individual y específicamente indicada para ser incorporada por referencia

La invención se describió aquí ilustrativamente, se puede practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no están específicamente divulgadas en este documento. Así, por ejemplo, en cada caso aquí, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente de" y "que consiste de" se puede reemplazar por cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado son utilizados como términos para la descripción y no son limitaciones, y no hay intención de que el uso de dichos términos y expresiones excluya cualquier equivalencia de las características que se muestran y se describen o partes de ellas, pero se reconoce que son posibles diferentes modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto, debe entenderse que, si bien la presente invención ha sido específicamente divulgada por las implementaciones preferidas y características opcionales, la modificación y la variación de los conceptos que aquí se divulgan puede ser apelada por los expertos en el arte, y que tales modificaciones y variaciones se consideran que

están dentro del alcance de esta invención según lo definido por las reivindicaciones adjuntas.

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen
5 en términos de grupos Markush, los expertos en el arte reconocerán que la
invención es también lo que se describe en términos de cualquier miembro o
subgrupo de los miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe
como seleccionado del grupo consistente de bromo, cloro y yodo, las
reivindicaciones por X siendo bromo y las reivindicaciones por X siendo bromo
10 y cloro están completamente descritas.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un desorden gastrointestinal en un paciente en necesidad de éste, el método comprende las etapas de:
- 5 Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación que incluye un inhibidor de la bomba de protones, en donde dicha composición farmacéutica se puede administra a un paciente independiente de la ingesta de alimento.
- 10 2. Un método de tratamiento de un desorden gastrointestinal en un paciente en necesidad de este, el método comprende las etapas de:
- Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de:
- (a) una primera partícula sólida, donde dicha primera partícula solida comprende
- 15 un agente activo y un primer recubrimiento entérico, donde el primer recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula solida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5., y
- (b) una segunda partícula solida, donde dicha segunda partícula solida comprende un agente activo y un segundo recubrimiento entérico, donde el segundo
- 20 recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula solida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8;
- En donde la primera partícula sólida comprende desde cerca de 15% a cerca de 50% en peso de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida comprende desde cerca de 50% a cerca de 85% en peso de la composición
- 25 farmacéutica; y
- Además donde dicha composición farmacéutica se puede administrar a un paciente independiente de la ingestión de alimento.

3. método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la primera partícula sólo es dexlansoprazol.
4. método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la segunda partícula sólo es dexlansoprazol.
5. método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la primera partícula sólo y en la segunda partícula sólida es dexlansoprazol.
- 10 6. método de la reivindicación 2, donde el primer recubrimiento entérico tiene un pH cerca de 5.5.
7. método de la reivindicación 6, donde el primer recubrimiento entérico comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico.
- 15 8. método de la reivindicación 2, donde el segundo recubrimiento entérico tiene un pH de cerca de 6.75.
9. método de la reivindicación 8, donde el segundo recubrimiento entérico comprende una mezcla de un copolímero Tipo B metacrílico y un copolímero Tipo A metacrílico en una relación de 3:1.
- 20 10. método de la reivindicación 2, donde la primera partícula sólida comprende una capa protectora entre el agente activo y el primer recubrimiento entérico.
- 25 11. método de la reivindicación 2, donde la segunda partícula sólida comprende una capa protectora entre el agente activo y el segundo recubrimiento entérico.

12. El método de las reivindicaciones 10 u 11, donde la capa protector es sacarosa, hipromelosa, un recubrimiento no entérico o cualquier combinación de estos.

5 13. El método de la reivindicación 12, donde el recubrimiento no entérico es hihidroxipropilcelulosa.

14. El método de la reivindicación 2, donde la primera partícula sólida comprende cerca de 25% de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida
10 comprende cerca de 75% de la composición farmacéutica.

15.El método de la reivindicación 2, donde la primera partícula sólida es un gránulo.

15 16. El método de la reivindicación 2, donde la segunda partícula sólida es un gránulo.

17. El método de la reivindicación 2, donde la composición farmacéutica es una tableta o una cápsula.

20

18. El método de la reivindicación 2, donde la condición gastrointestinal es ardor de estómago, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, úlcera péptica, úlcera por estrés, úlcera péptica sangrante, úlcera duodenal, enteritis infecciosa, colitis, diverticulitis,
25 hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparesis, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, enfermedad asociada al *Helicobacter pylori*, síndrome de intestino corto, estados de hipersecreción asociados con

mastocitosis sistémica o leucemia basofílica o hiperhistaminemia o
combinaciones de cualquiera de éstos desordenes.

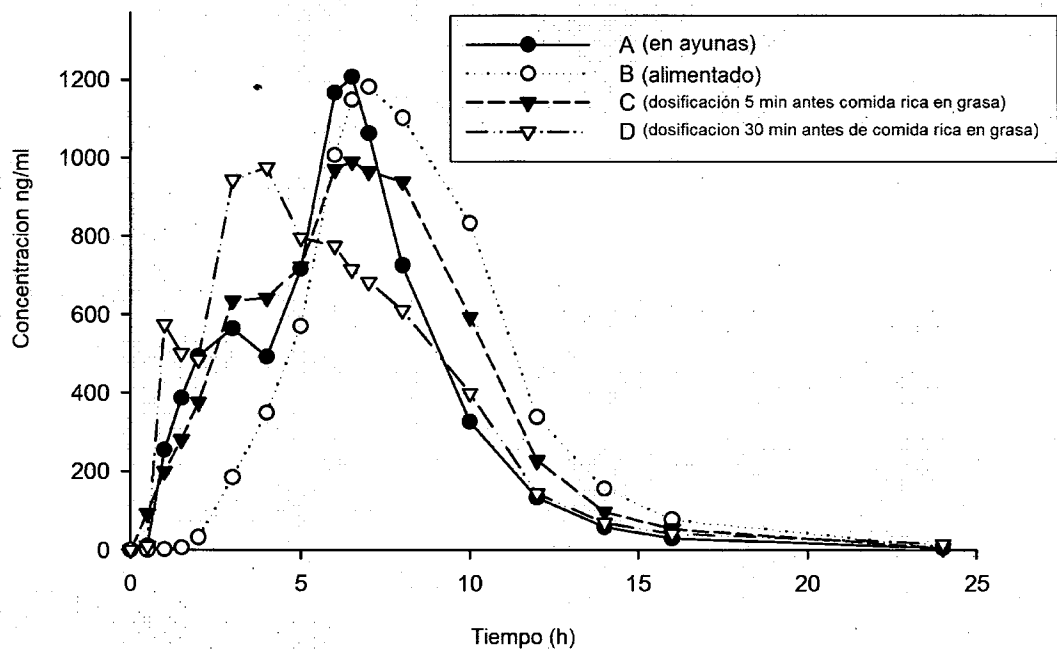
RESUMEN

La presente invención se refiere a un método de tratamiento de un
desorden gastrointestinal por la administración a un paciente en necesidad de este
5 tratamiento de una composición farmacéutica, donde dicha composición
farmacéutica se puede administrar al paciente independiente de la ingesta de
alimento

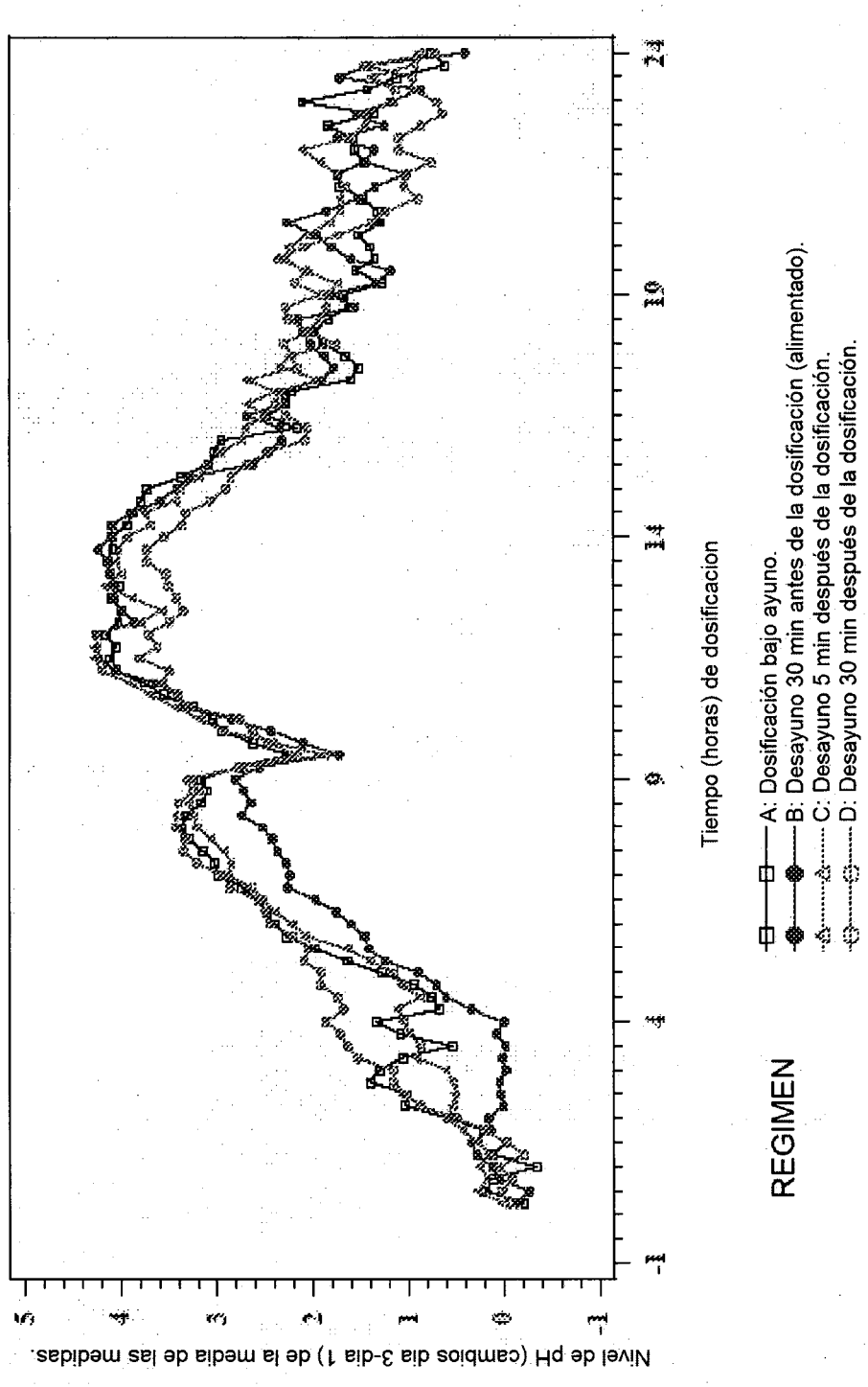
10

15

FIGURA 1



5




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA**

(72) Inventor(es) **RONALD L. LEE, MAJID VAKILY, DARCY MULFORD, JING-TAO WU, STUART ATKINSON**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/998.754		12/10/2007		US
		12/249.258		10/10/2008		US

(85) Fecha inicio fase nacional: (87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: **16/04/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **10/10/2008** N° publicación: **WO 2009/049160 A1**

No. de solicitud **PCT/US2008/079520**

(54) Título: **METODO DE TRATAMIENTO DE DESORDENES GASTROINTESTINALES INDEPENDIENTES DE LA INGESTA DE ALIMENTO**

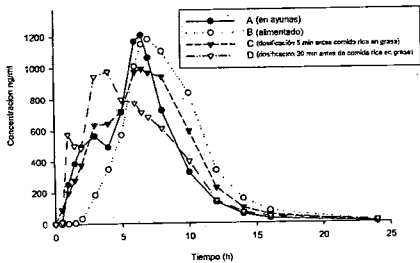
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) País 60/998.754 12/10/2007 US 12/249.258 10/10/2008 US		(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA (72) Inventor(es) RONALD L. LEE MAJID VAKILY DARCY MULFORD Y OTROS (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/10/2008 N° de solicitud PCT/US2008/079520		(87) Publicación internacional Fecha: 16/04/2009 N° publicación: WO 2009/049160 A1	
(54) Titulo: METODO DE TRATAMIENTO DE DESORDENES GASTROINTESTINALES INDEPENDIENTES DE LA INGESTA DE ALIMENTO			

Reivindicación(es):

1. Un método de tratamiento de un desorden gastrointestinal en un paciente en necesidad de éste, el método comprende las etapas de:
Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación que incluye un inhibidor de la bomba de protones, en donde dicha composición farmacéutica se puede administra a un paciente independiente de la ingesta de alimento.
2. Un método de tratamiento de un desorden gastrointestinal en un paciente en necesidad de este, el método comprende las etapas de:
Administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de:
(a) una primera partícula sólida, donde dicha primera partícula solida comprende un agente activo y un primer recubrimiento entérico, donde el primer recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula solida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5., y
(b) una segunda partícula solida, donde dicha segunda partícula solida comprende un agente activo y un segundo recubrimiento entérico, donde el segundo recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula solida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8;
En donde la primera partícula sólida comprende desde cerca de 15% a cerca de 50% en peso de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida comprende desde cerca de 50% a cerca de 85% en peso de la composición farmacéutica; y
Además donde dicha composición farmacéutica se puede administrar a un paciente independiente de la ingestión de alimento.
3. El método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la primera partícula sólida es dexlansoprazol.
4. El método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la segunda partícula sólida es dexlansoprazol.
5. El método de la reivindicación 2, donde el agente activo en la primera partícula solida y en la segunda partícula sólida es dexlansoprazol.
6. El método de la reivindicación 2, donde el primer recubrimiento entérico tiene un pH de cerca de 5.5.

7. El método de la reivindicación 6, donde el primer recubrimiento entérico comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico.
8. El método de la reivindicación 2, donde el segundo recubrimiento entérico tiene un pH de cerca de 6.75.
9. El método de la reivindicación 8, donde el segundo recubrimiento entérico comprende una mezcla de un copolímero Tipo B metacrílico y un copolímero Tipo A metacrílico en una relación de 3:1.
10. El método de la reivindicación 2, donde la primera partícula solida comprende una capa protectora entre el agente activo y el primer recubrimiento entérico.
11. El método de la reivindicación 2, donde la segunda partícula solida comprende una capa protectora entre el agente activo y el segundo recubrimiento entérico.
12. El método de las reivindicaciones 10 u 11, donde la capa protector es sacarosa, hipromelosa, un recubrimiento no entérico o cualquier combinación de estos.
13. El método de la reivindicación 12, donde el recubrimiento no entérico es hihdroxipropilcelulosa.
14. El método de la reivindicación 2, donde la primera partícula sólida comprende cerca de 25% de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida comprende cerca de 75% de la composición farmacéutica.
- 15.El método de la reivindicación 2, donde la primera partícula sólida es un gránulo.
- ...

FIGURA 1





No. 10-041742- -00000-0000

Fecha: 2010-04-12 14:30:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita 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 (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICALS NORTH AMERICA NORTH AMERICA

REFERENCIA	Radicación No.	10 041742
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079520
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

06626

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

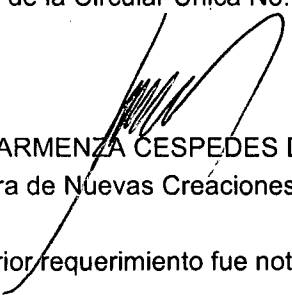
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 041742

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

21 MAYO 2010